

FLUOROQUINOLONES

S. Lejeune
Infectiologie, CHU Grenoble Alpes

*Diplôme Universitaire de Thérapeutiques Anti-Infectieuses
Université Grenoble Alpes
1^{ère} session – Janvier 2025*

Des molécules incroyables ...



- Bactéricides
- Grande biodisponibilité orale
- Diffusion excellente
- Large spectre
- Effet post antibiotique prolongé

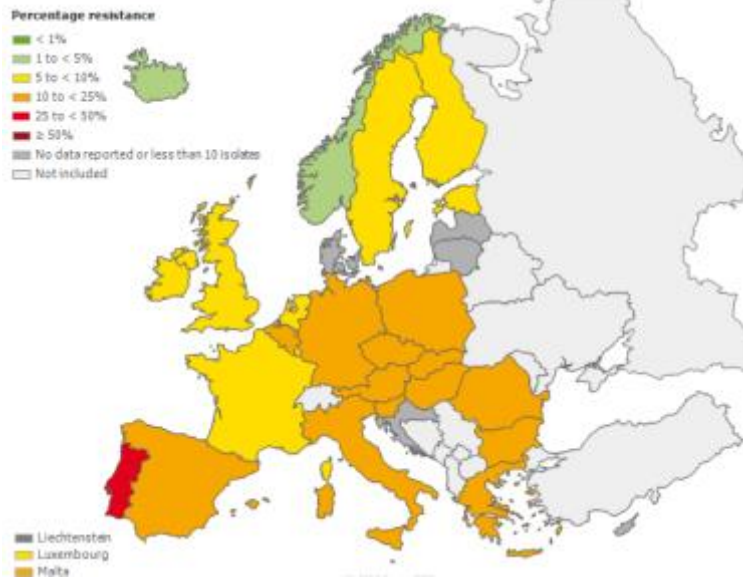
... avec un coût non négligeable ...



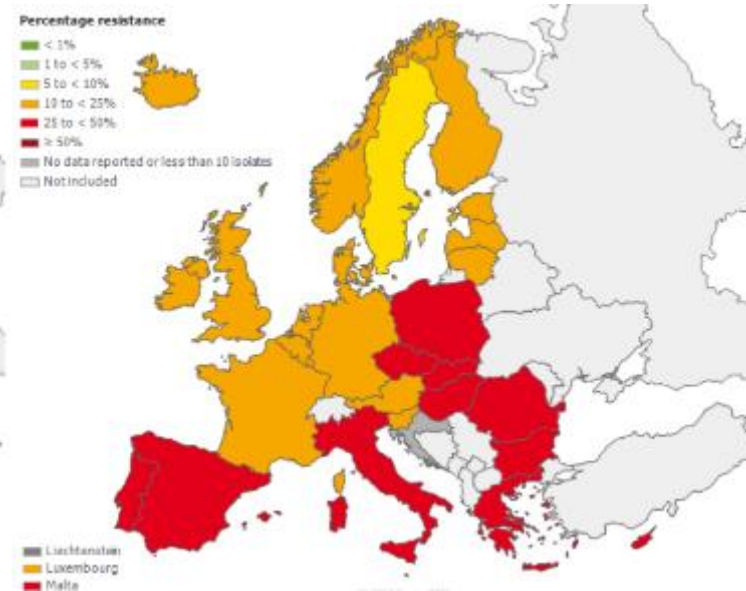
- Augmentation des résistances
- Effets collatéraux sur le microbiote
- Toxicité

↗ résistances aux FQ ...

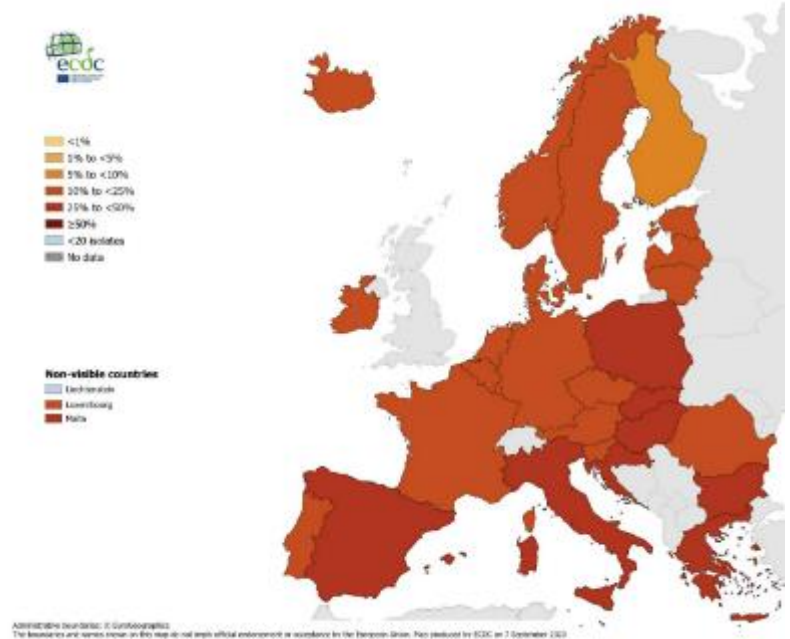
2002



2011



2022



E. Coli

+ Autres entérobactéries

P. aeruginosa

S.aureus

S.pneumoniae

↗ résistances aux FQ ...

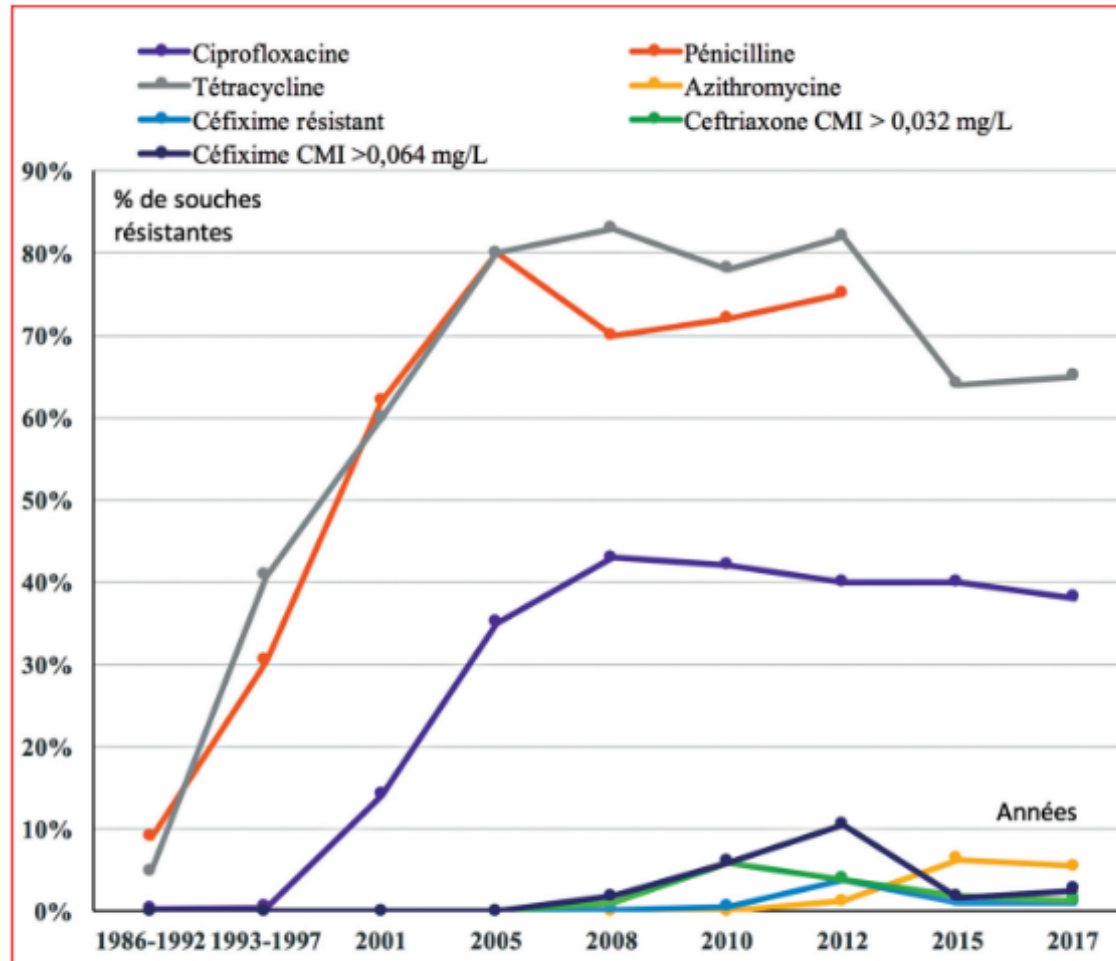


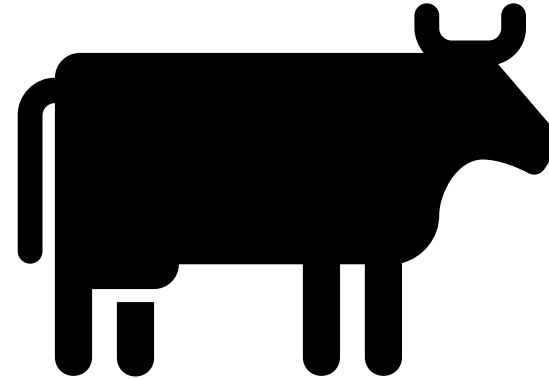
Fig. 4 - Évolution dans le temps de la résistance du gonocoque aux antibiotiques, en France (d'après les données du réseau Renago (11, 32)).

« À partir des années 1980, en raison de l'émergence de la résistance à la pénicilline et à la tétracycline, les quinolones ont été de plus en plus utilisées pour le traitement de la gonococcie et des souches de gonocoque résistantes aux quinolones sont apparues, tout d'abord en Asie, ensuite aux USA, puis dans le restant du monde »

Données de résistance en France 2020

| | (% R+I) Tous prélèvements | (% R+I) Hémocultures | % BLSE | Parmis BLSE % R Q | Parmis R Q % BLSE |
|-------------------------------|------------------------------|-------------------------|--------|----------------------|----------------------|
| Escherichia coli | | | 8.3 | 78.0 | 27.0 |
| <i>Acide nalidixique</i> | 19.0 | 20.2 | | | |
| <i>Ofloxacin</i> | 18.1 | 19.5 | | | |
| <i>Ofloxacin/Lévofoxacin</i> | 17.6 | 18.7 | | | |
| <i>Ciprofloxacine</i> | 13.3 | 14.9 | | | |
| Klebsiella pneumoniae | | | 10.3 | 86.0 | 64.0 |
| <i>Acide nalidixique</i> | 29.2 | 31.0 | | | |
| <i>Ofloxacin</i> | 30.1 | 33.0 | | | |
| <i>Ofloxacin/Lévofoxacin</i> | 29.7 | 32.4 | | | |
| <i>Ciprofloxacine</i> | 28.3 | 29.7 | | | |
| Enterobacter cloacae | | | 9.1 | 90.0 | 53.0 |
| <i>Acide nalidixique</i> | 31.8 | 28.4 | | | |
| <i>Ofloxacin</i> | 32.7 | 30.2 | | | |
| <i>Ofloxacin/Lévofoxacin</i> | 31.7 | 29.6 | | | |
| <i>Ciprofloxacine</i> | 26.2 | 26.6 | | | |
| Pseudomonas aeruginosa | | | | | |
| <i>Ciprofloxacine</i> | 18.3 | 16.2 | | | |
| SAMS | | | | | |
| <i>Fluoroquinolones</i> | 6.9 | 7.0 | | | |
| SARM | | | | | |
| <i>Fluoroquinolones</i> | 73.7 | 79.2 | | | |

↗ résistances aux FQ ...



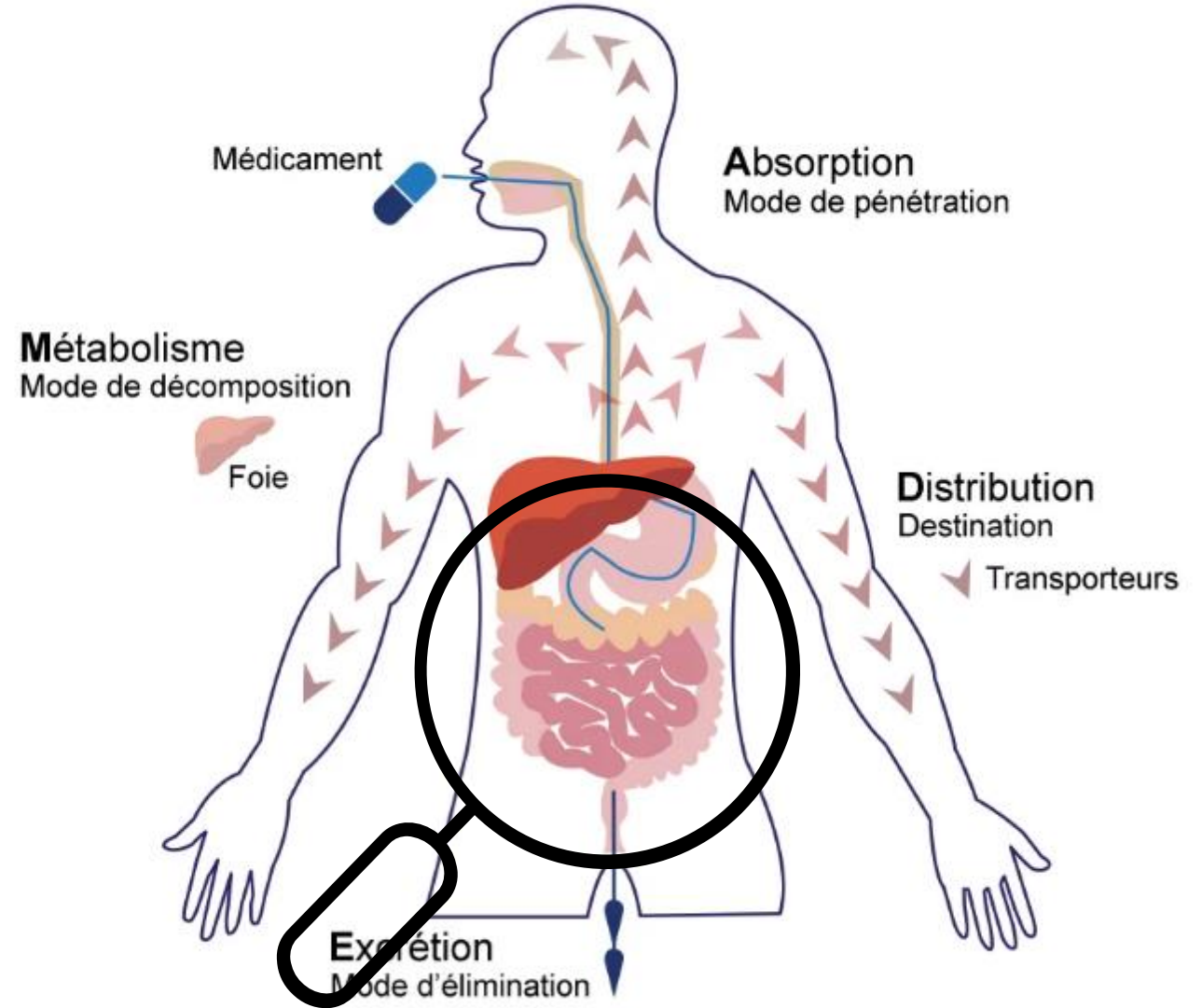
- Médecine vétérinaire

Tableau 15. *Escherichia coli* : sensibilité (%) aux antibiotiques pour les souches isolées de tous prélèvements chez les bovins (Réseau RESAPATH)

| Antibiotique/Antibiotic | Année | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | 2003 | | 2004 | | 2005 | | 2006 | | 2007 | | 2008 | | 2009 | | 2010 | |
| | n | %S | n | %S | n | %S | n | %S | n | %S | n | %S | n | %S | n | %S |
| Acide nalidixique | 916 | 61,6 | 1143 | 58,9 | 965 | 60,2 | 837 | 58,9 | 952 | 58,6 | 1434 | 58,8 | 1011 | 61,1 | 1847 | 56,6 |
| Fluméquine | 940 | 59,3 | 726 | 57,4 | 691 | 59,6 | 994 | 57,2 | 934 | 57,9 | 1367 | 57,3 | 991 | 55,2 | 1972 | 54,8 |
| Acide oxolinique | 625 | 57,3 | 430 | 52,8 | 409 | 56,7 | 445 | 56,6 | 510 | 55,5 | 981 | 57,1 | 567 | 56,6 | 1180 | 55,6 |
| Enrofloxacin | 1801 | 75,2 | 1838 | 72,8 | 1747 | 75,2 | 2112 | 72,0 | 2199 | 72,8 | 2960 | 73,0 | 2272 | 72,3 | 3223 | 71,3 |
| Marbofloxacin | 1562 | 80,0 | 1888 | 78,5 | 1734 | 80,1 | 2083 | 76,7 | 2308 | 78,7 | 3022 | 78,4 | 2386 | 78,3 | 3327 | 77,4 |
| Danofloxacin | 1002 | 67,0 | 1472 | 64,7 | 1428 | 67,6 | 1784 | 68,6 | 1540 | 69,0 | 1722 | 69,3 | 1609 | 70,3 | 1843 | 69,1 |

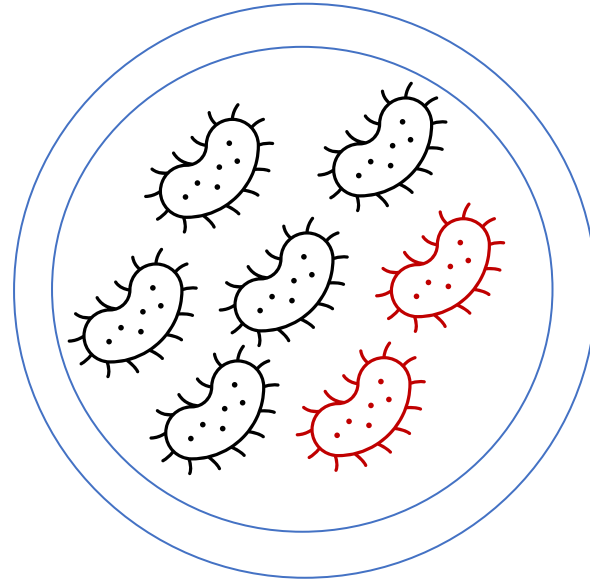
Environ 50% de résistance aux quinolones chez les BOVINS en 2010

Apparition de Résistance



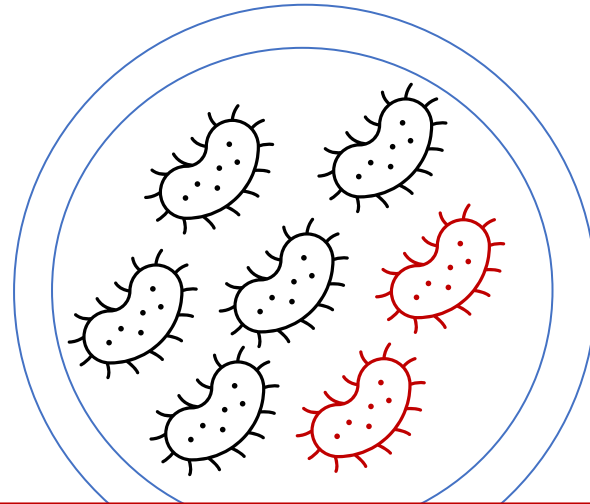
Résistance

Microbiote
= Réservoir de souches résistantes



Résistance

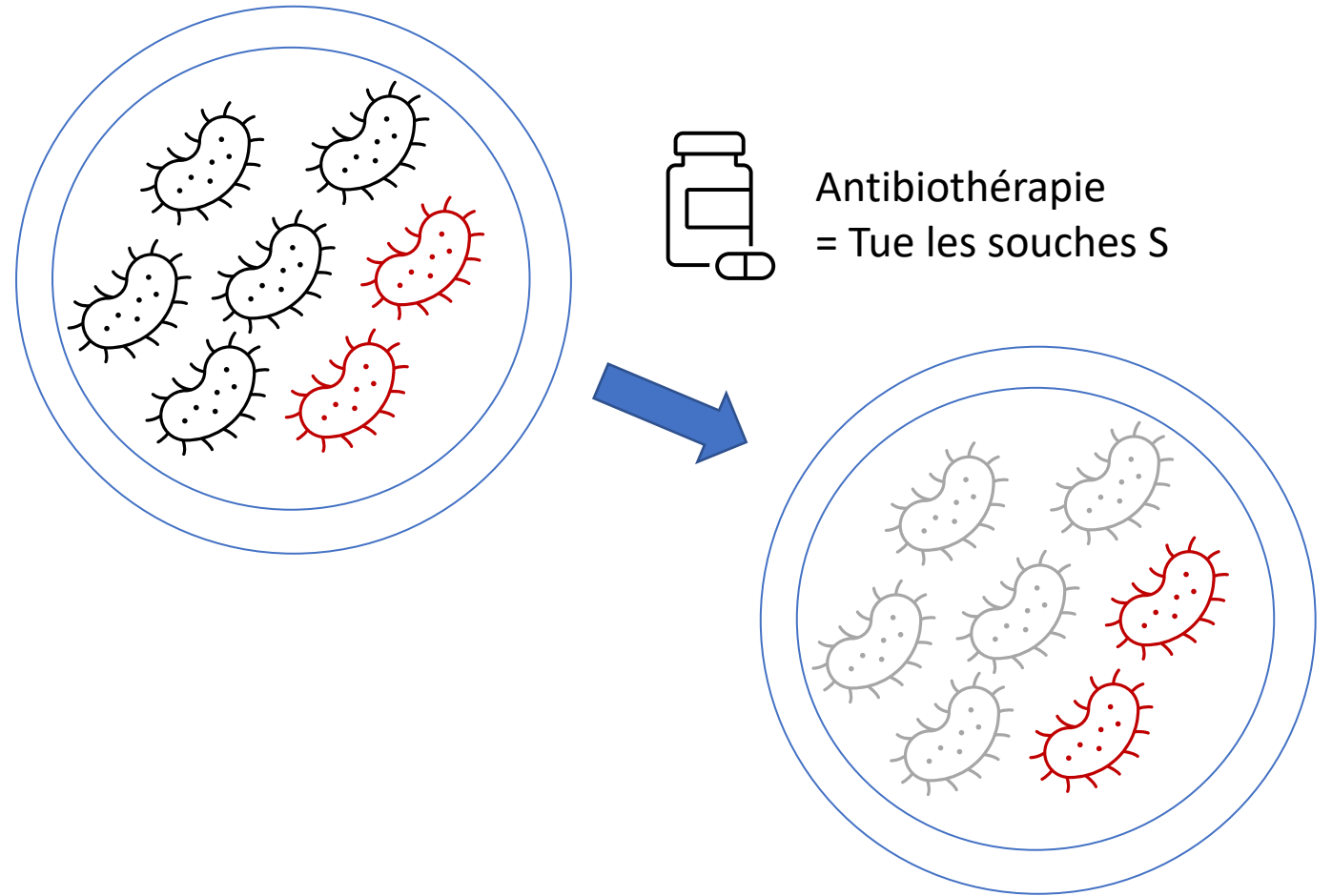
Microbiote
= Réservoir de souches résistantes



- Plus de bactéries : 10^{14} vs 10^{8-9} dans les foyers infectieux
- Diversité génétique
- « Pression de sélection » à chaque antibiothérapie
- Pharmacocinétique des ABT non contrôlée dans le microbiote = concentration d'ABT qui sélectionneront les souches résistantes

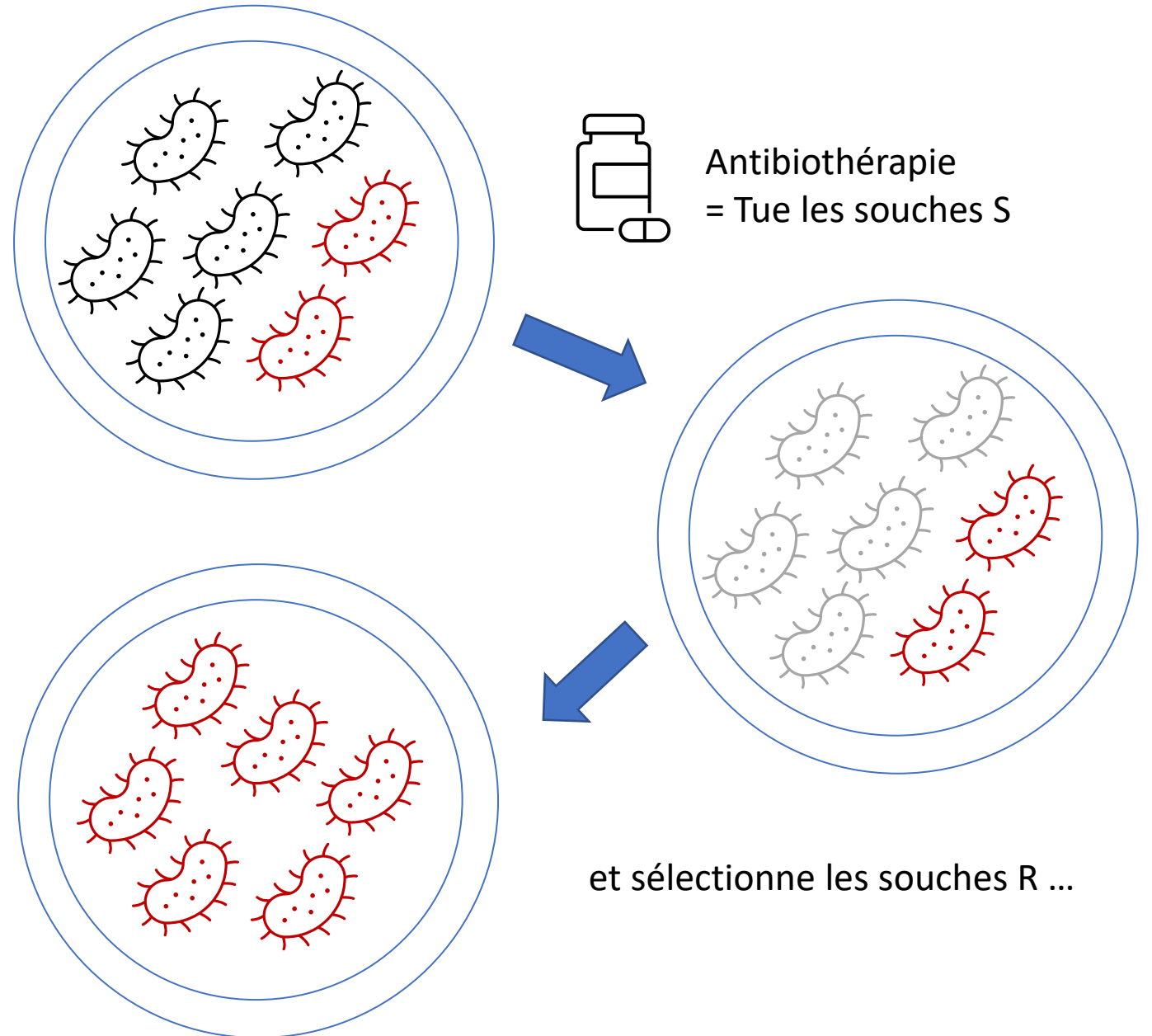
Résistance

Microbiote
= Réservoir de souches résistantes



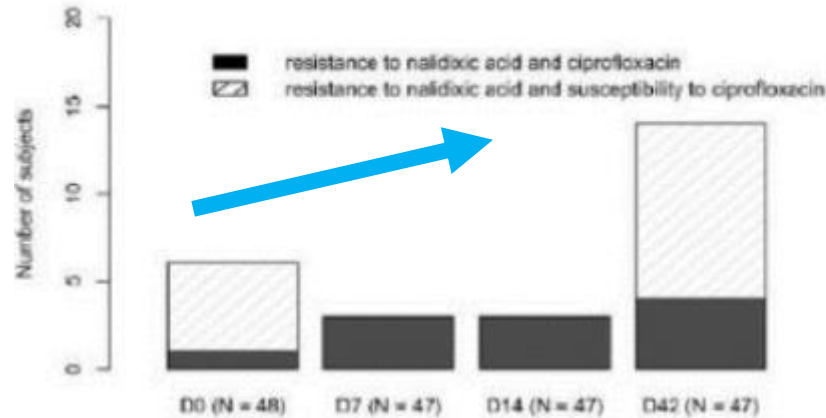
Résistance

Microbiote
= Réservoir de souches résistantes

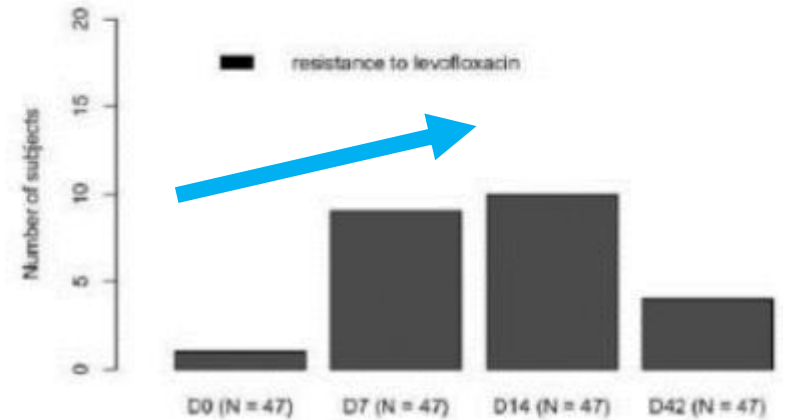


Effets collatéraux des quinolones sur le microbiote ...

→ Sélection de mutants résistants aux FQ dans le microbiote



Flore fécale



Flore pharyngée

48 volontaires sains traités par 14 jours de ciprofloxacin à posologies variables

Des effet collatéraux des quinolones sur le microbiote ...

→ FdR de *clostridium difficile*

Table 3. Adjusted hazard ratios of developing *Clostridium difficile*-associated diarrhea (CDAD), according to the duration of use of each class of antibiotics.

| Antibiotic class | Adjusted hazards ratio (95% CI), ^a by duration of therapy | | |
|--|--|-------------------|-------------------|
| | 1-3 days | 4-6 days | >7 days |
| Fluoroquinolones | 2.42 (1.62-3.62) | 2.99 (2.06-4.35) | 4.33 (3.21-5.84) |
| First-generation cephalosporins | 1.07 (0.66-1.75) | 2.61 (1.28-5.31) | 3.14 (1.98-4.98) |
| Cefuroxime and oral second-generation cephalosporins | 1.20 (0.73-1.98) | 1.80 (1.17-2.76) | 1.80 (1.20-2.69) |
| Cefoxitin | 3.41 (2.07-5.60) | 2.58 (0.36-18.63) | 2.14 (0.29-15.54) |
| Third-generation cephalosporins | 1.41 (0.94-2.10) | 1.53 (0.93-2.53) | 1.75 (1.08-2.83) |
| Macrolides | 1.38 (0.80-2.40) | 1.62 (0.88-2.97) | 2.09 (1.12-3.90) |
| Clindamycin | 1.15 (0.47-2.83) | 2.35 (0.86-6.43) | 2.38 (1.15-4.93) |
| Intravenous β -lactam/ β -lactamase inhibitors | 1.75 (0.96-3.18) | 1.98 (1.13-3.50) | 1.82 (1.15-2.88) |

Pepin et al. CID 2005

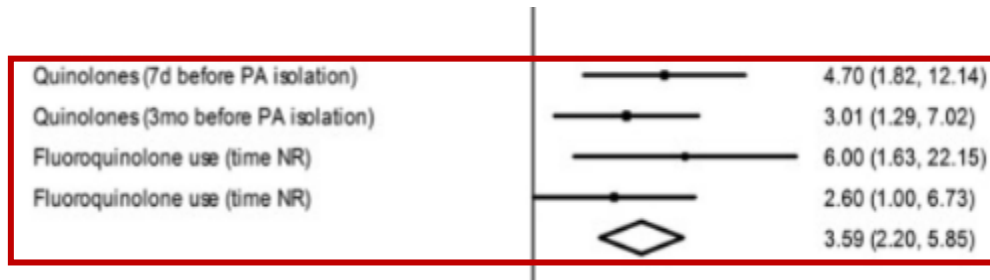
→ FdR de BLSE (CTX-M)

| | |
|-------------------|------------------------------------|
| • Age > 52 ans | • OR 4,9 [IC95% 2-12,4] p<0,01 |
| • Hospitalisation | • OR 7,8 [IC95% 3,1-19,3] p<0,01 |
| • Sonde à demeure | • OR 21,5 [IC95% 2,7-168,7] p<0,01 |
| • C3G < 3 mois | • OR 3,4 [IC95% 1,3-8,7] p<0,01 |
| • FIQ < 3 mois | • OR 3,2 [IC95% 1,14-8,9] p=0,032 |

Al assil 2013

→ FdR de pseudomonas MDR

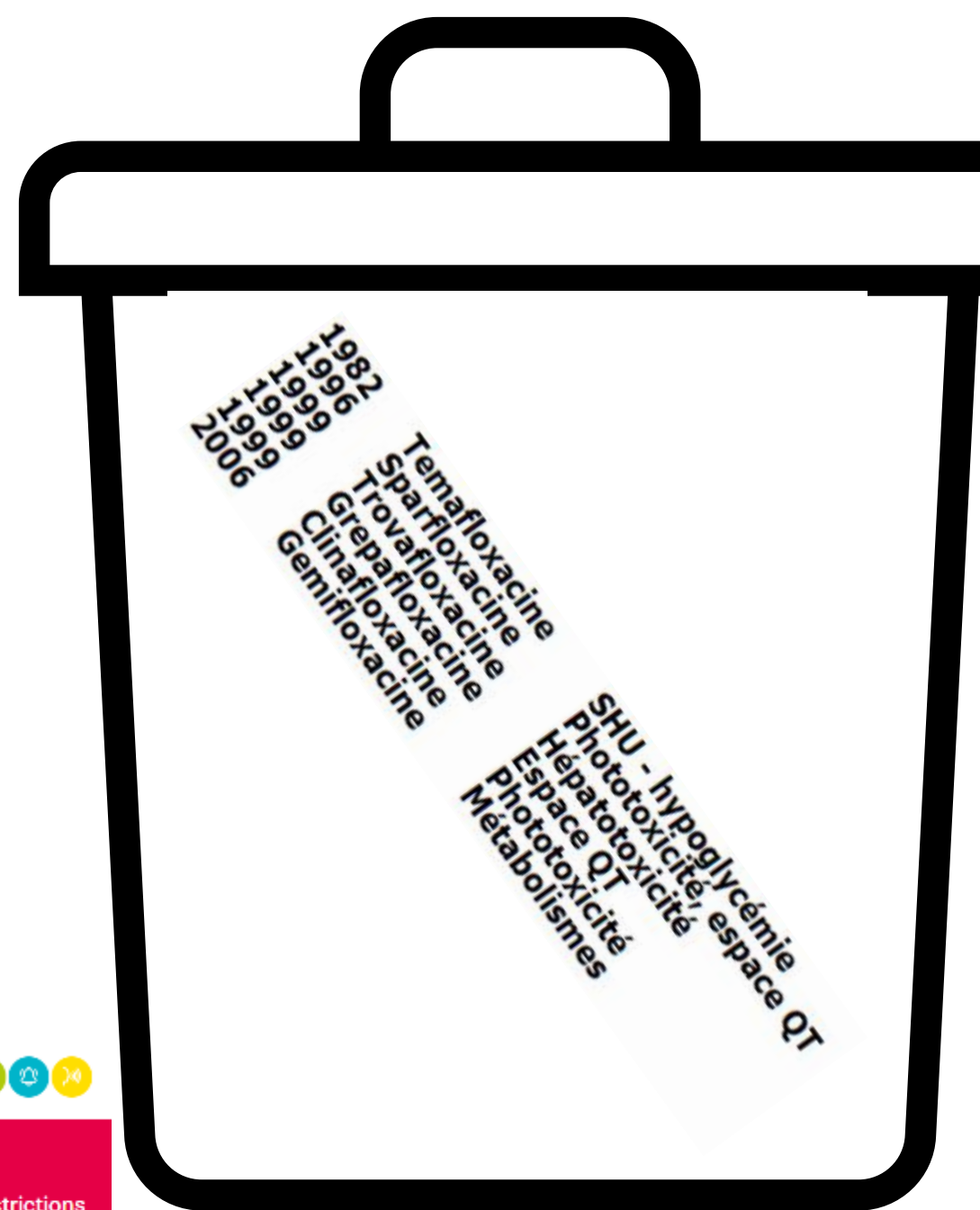
| Quinolones | Defez | 2004 | 80 | 75 |
|--|----------|------|-----|-----|
| | Joo | 2011 | 42 | 160 |
| | Nakamura | 2013 | 159 | 276 |
| | Pena | 2009 | 162 | 84 |
| Subtotal (I-squared = 0.0%, p = 0.679) | | | | |



Raman ARIC 2018

des toxicités ...

- **Cardiotoxicité**
- **Neurotoxicité**
- **Phototoxicité**
- **Interactions médicamenteuses**
- **Tendinopathie**



... justifiant une utilisation raisonnée





Une histoire de famille

Historique



1

1960 : acide nalidixique



Quinolones de 1^{ère} génération :
Entérobactéries (infections urinaires)

Historique

Fluoro quinolones :
staphylococcus aureus et SCN
Pseudomonas aeruginosa
Intracellulaires

2

1984 : Péfloxacine

1985 : Norfloxacine

1986 : ofloxacine

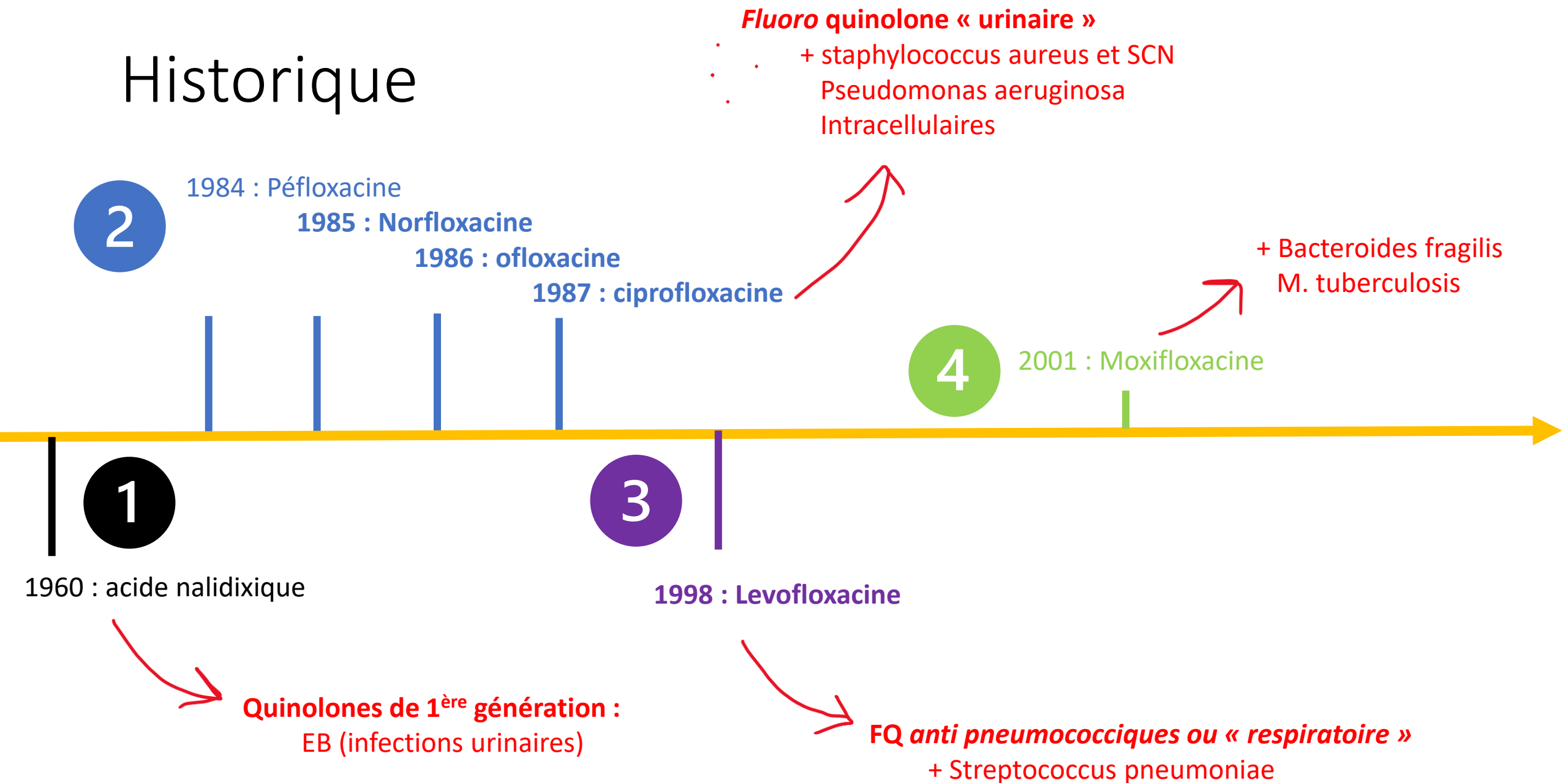
1987 : ciprofloxacine

1

1960 : acide nalidixique

Quinolones de 1^{ère} génération :
EB (infections urinaires)

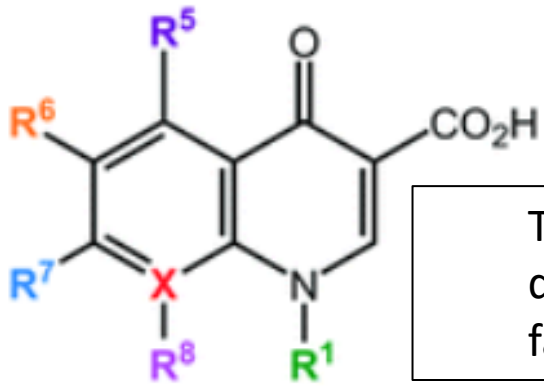
Historique



- **Quinolones de 1^{ère} génération:** essentiellement entérobactéries
 - **Acide Nalidixique NEGRAM[®]**
 - **Fluméquine APURONE[®]**
 - **Acide pipémidique PIPRAM[®]**
- **Fluoroquinolones (2^{nde} génération):** élargissement vers SAMS, pyo, intraç^R
 - FQ urinaires
 - **Norfloxacin NOROXINE[®]**
 - **Enoxacin ENOXOR[®]**
 - **Loméfloxacine LOGIFLOX[®]**
 - FQ systémiques:
 - **Ofloxacin OFLOCET[®]**
 - **Ciprofloxacine CIFLOX[®]**
 - **Péfloxacin PEFLACINE[®]**
- **FQ anti-pneumococciques (3^{ème} et 4^{èmes} générations):** élargissement vers streptocoques, anaérobies
 - **Levofloxacin TAVANIC[®]**
 - **Moxifloxacin IZILOX[®]**
 - **Sparfloxacine ZAGAM[®]**
 - **Gémifloxacin FACTIVE[®]**

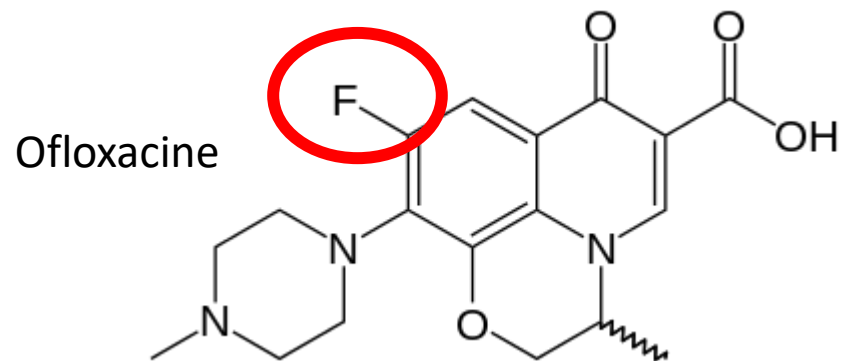
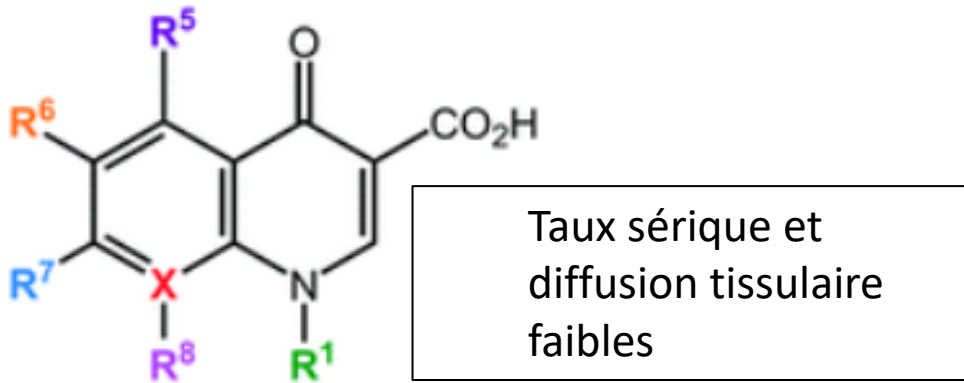
Plus de 10 000 dérivés synthétisés!

Structure commune aux quinolones



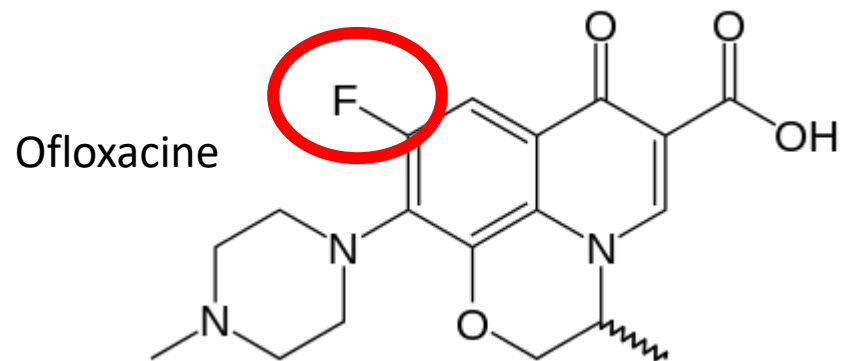
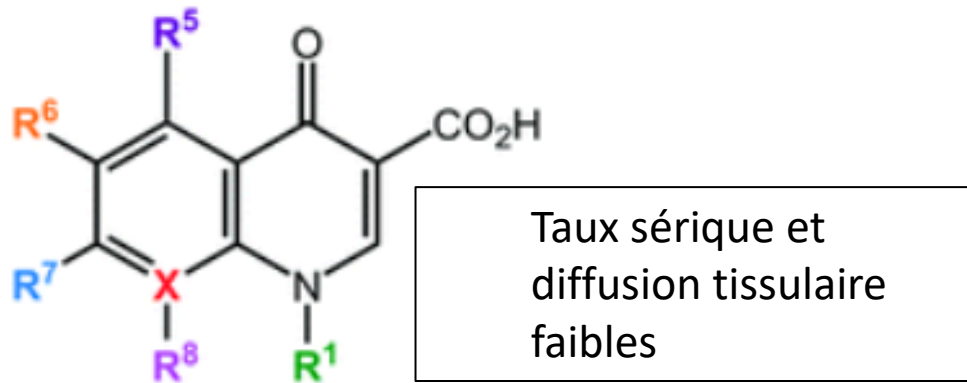
Taux sérique et
diffusion tissulaire
faibles

Structure commune aux quinolones



Ajout de l'atome de fluor = plus de pénétration dans les cellules

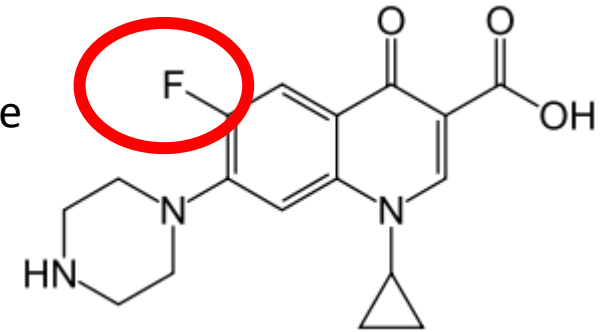
Structure commune aux quinolones



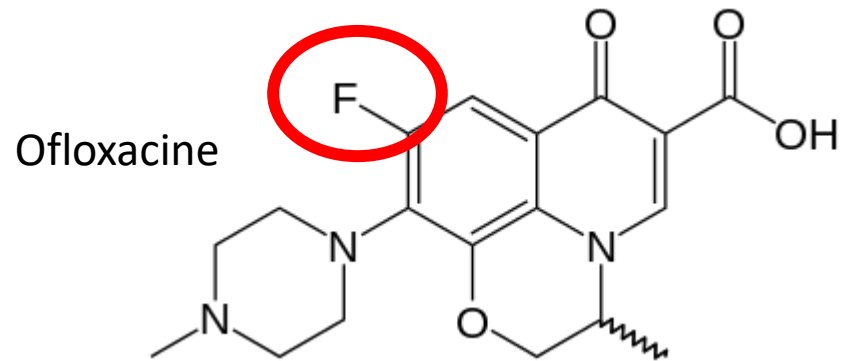
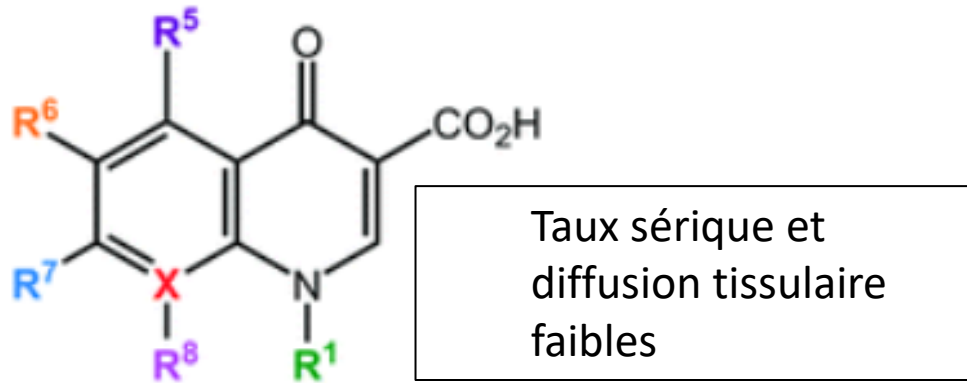
Ajout de l'atome de fluor = plus de pénétration dans les cellules

Ciprofloxacin

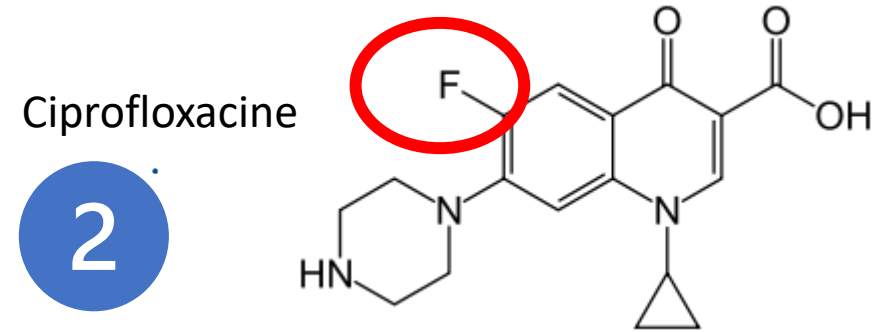
2



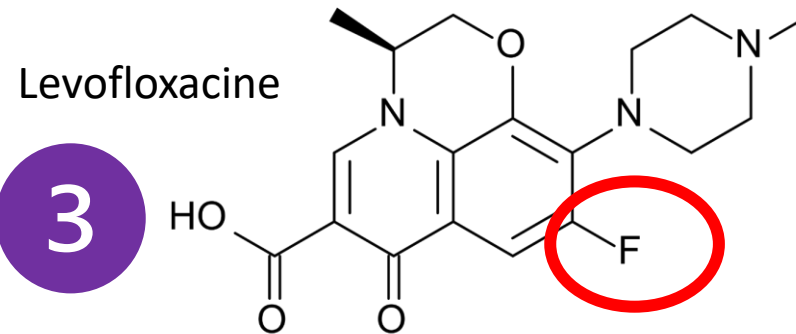
Structure commune aux quinolones



Ajout de l'atome de fluor = plus de pénétration dans les cellules



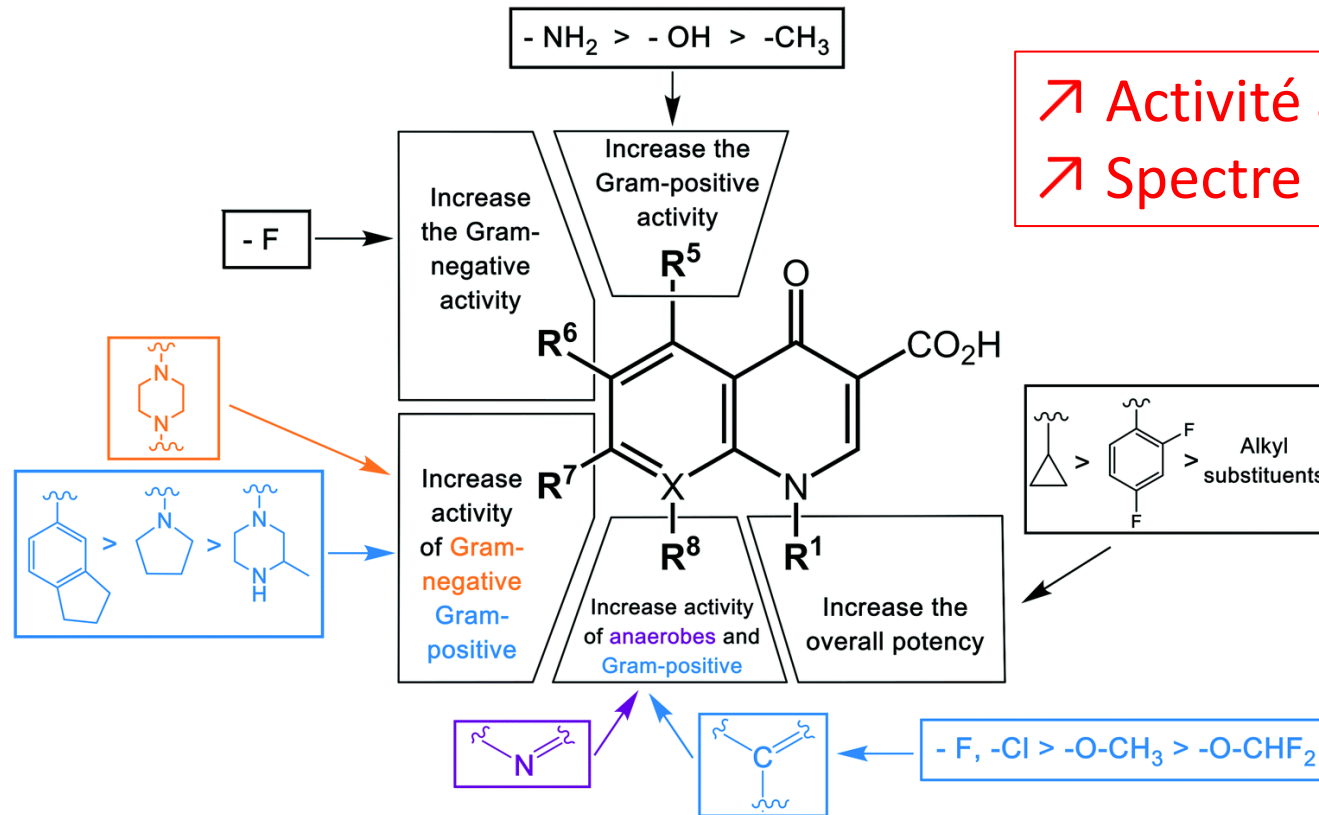
2



3

Mêmes caractéristiques Pharmacocinétiques
CMI 2 fois plus basses
Concentrations sériques plus élevées

Activité antibactérienne déterminée par la position des substituants



↗ Activité antibactérienne
↗ Spectre



Et la petite dernière

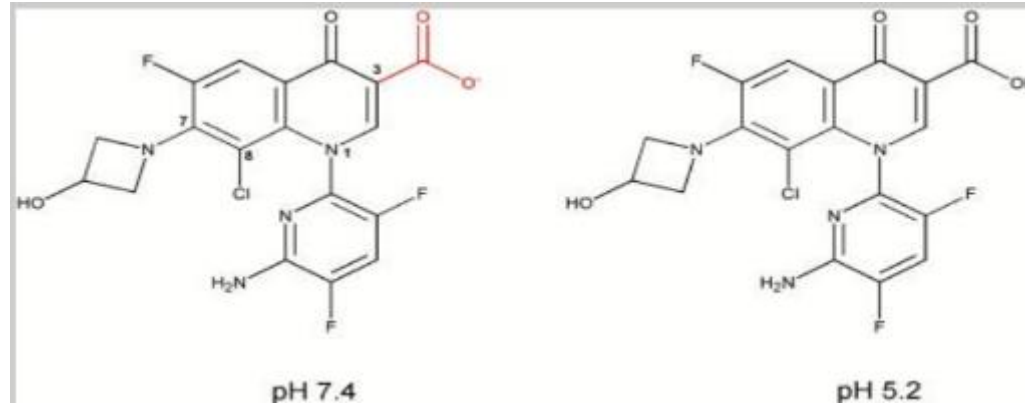


| Fluoroquinolones | Posologie standard | Forte posologie | Infections urinaires non compliquées | Situations particulières |
|------------------|---------------------------------|---------------------------------|--|--------------------------|
| Ciprofloxacine | 0,5 g x 2 oral ou 0,4 g x 2 IV | 0,75 g x 2 oral ou 0,4 g x 3 IV | | |
| Délafloxacine | 0,45 g x 2 oral ou 0,3 g x 2 IV | - | | |
| Lévofloxacine | 0,5 g x 1 oral ou 0,5 g x 1 IV | 0,5 g x 2 oral ou 0,5 g x 2 IV | | |
| Moxifloxacine | 0,4 g x 1 oral ou 0,4 g x 1 IV | - | | |
| Norfloxacine | | - | 0,4 g x 2 oral (usage non-recommandé) | |
| Ofloxacine | 0,2 g x 2 oral ou 0,2 g x 2 IV | 0,4 g x 2 oral ou 0,4 g x 2 IV | | |

Pas d'intérêt dans infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous ! (AMM)

DELAFLOXACINE

- Structure:



- Disponible depuis été 2021
- Structure anionique à pH physiologique permet une activité renforcée en milieu acide, caractéristiques des sites infectieux

- Double mécanisme d'action

- Inhibition de la topoisomerase IV
- Inhibition de l'ADN Gyrase

En pratique

Indication AMM : « *Infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (IBAPTM) chez l'adulte lorsque les autres antibiotiques habituellement recommandés en 1ere intention dans le traitement de ces infections sont jugés inappropriés* »

- Durée : 5-14 jours

- Pas d'intérêt dans IBAPTM...
 - Intéressant pour les infections à Staph meti R résistantes aux FQ
 - Dans l'os? Bonne diffusion du fait de sa classe
- Mais hors AMM ...

Pharmacocinétique

- Avantages connus des fluoroquinolones en termes de biodisponibilité et diffusion
 - Forme IV 300mg *2/j : Equivalent forme orale 450mg*2/ j
 - Demi vie 10-14h
 - Métabolisme urinaire et hépatique (environ 70-30% forme IV, 50-50 forme orale)
- Adaptation à la fonction rénale si $Cl < 30$ l/min
- Pas d'adaptation pour les insuffisances hépatique ou patients agés
- CI chez l'enfant et l'adolescent, grossesse, allaitement, allergie, ATCD tendinopathies



Spectre

Spectre

1

Quinolones de 1^{ère} génération :

Entérobactéries (infections urinaires)

2

Fluoroquinolones 2^{ème} génération :

staphylococcus aureus et SCN

Pseudomonas aeruginosa

Intracellulaires

3

Fluoroquinolones 3^{ème} génération :

Streptococcus

Bacteroides fragilis

M. tuberculosis

Gram -

- **Entérobactéries**

- E. coli,
- Klebsiella,
- Proteus, Providencia,
- Enterobacter, Serratia,
- Salmonella, Shigella, Yersinia,

+

- **Haemophilus influenzae**
- **Helicobacter, Campylobacter**
- **Brucella, Pasteurella**
- **Bordetella pertussis**
- **Neisseria meningitis et gonorrhoeae,**
- **Moraxella catarrhalis**
- **Acinetobacter spp**
- **Pseudomonas aeruginosa**

Gram +

2

- **Staphylocoques**

- SAMS, SCN

- **B. anthracis**

- **Anaérobies**

- Propionibacterium acnes

3

Récupèrent:

- **Streptocoques** (S. pneumoniae ++)
- **Entérocoque faecalis** I ou S
- **Entérocoque faecium** I
- Certains **anaérobies**
 - Clostridium perfringens S
 - Fusobacterium S
 - Peptostreptococcus S
 - B. fragilis I ou S
 - Prevotella I ou S

Et n'oublions pas

- **Intracellulaires ++**

- L. pneumophila,
- Mycoplasmes,
- Chlamydia spp.,
- Coxiella burnetii

- **Mycobactéries:**

- M. tuberculosis (Moxiflo ++)
- Certaines mycobactéries atypiques (Cipro ++)

- **Francisella tularensis**

Activité *in vitro*

- *Staphylocoques, pneumocoque et streptocoques* :

Lévofoxacine, moxifloxacine ++

- *Gram négatif* :

Ciprofloxacine, lévofoxacine ++

- *Mycobacterium tuberculosis*

Moxifloxacine ++

- *Pseudomonas aeruginosa*

Résistance à la Moxifloxacine

- Peu d'activité de Q sur les entérocoques



Le « trou » des fluoroquinolones

- *Listeria*
- SAMR (90%)
- *Nocardia*
- *Stenotrophomonas maltophilia*

Cas clinique 1

- Patient âgé de 65 ans
- Poids 160kg, créatininémie 180 μ mol/l

ATCD :

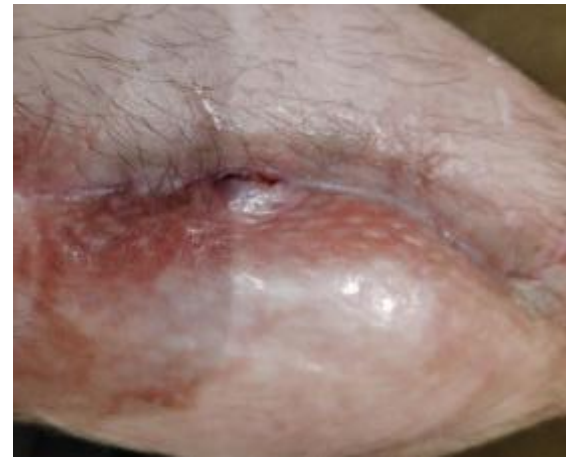
- Sarcoidose sans traitement
- IRC sur néphropathie diabétique

L'histoire actuelle débute en 2010 suite à un accident de jet-ski

S'en suivent 8 chirurgies pour reconstruction osseuse puis pseudarthrose



Cas clinique 1



- Depuis 2020 cicatrisation complète, reprise d'une activité physique, quelques épisodes de « suppuration » lors de traumatismes.
- Août 2024, écoulement brusque sans traumatisme avec impotence fonctionnelle
- PYOSTACINE aux alentours du 15 août par son médecin traitant

Cas clinique 1

Dr Z. réalise une ablation du matériel en septembre 2024 (rétention de 9 vis cassées) avec mise en évidence de deux fistules, dégagement de la plaque et ablation de la plupart des vis, résection du cal osseux, ablation de toutes les fosses membranes, lavage abondant



Cas clinique 1

Antibiothérapie post opératoire par PIPERACILLINE TAZOBACTAM

Résultats des prélèvements à J5 : 5/5

Tests de sensibilité :

Staphylococcus aureus

| | |
|-------------------------------|------------------|
| Oxacilline (D) | Sensible |
| Kanamycine | Sensible |
| Tobramycine | Sensible |
| Gentamicine | Sensible |
| Tétracycline | Sensible |
| Tigécycline | Sensible |
| Chloramphénicol | Sensible |
| Erythromycine | Résistant |
| Clindamycine | Sensible |
| Daptomycine | Sensible |
| Vancomycine | Sensible |
| Rifampicine (D) | Sensible |
| Trimétoprime sulfaméthoxazole | Sensible |
| Linézolide | Sensible |
| Ciprofloxacine | Sensible à forte |
| posologie | |
| Moxifloxacine | Sensible |
| Lévofloxacine | Sensible à forte |
| posologie | |
| Fosfomycine | Sensible |
| Fucidine | Sensible |
| Mupirocine (Haute dose) | Sensible |

Cas clinique 1

- Quel stratégie proposez vous ?
 - On continu comme ça
 - On discute avec l'infectiologue d'un relais oral

Cas clinique 1

A J5 relais PO par LEVOFLOXACINE 250mg matin et soir par jour
+ RIFAMPICINE 600mg matin et soir pour 3 mois au total

Cas clinique 1

- Cela vous convient-il ?

Role of Rifampin for Treatment of Orthopedic Implant–Related Staphylococcal Infections

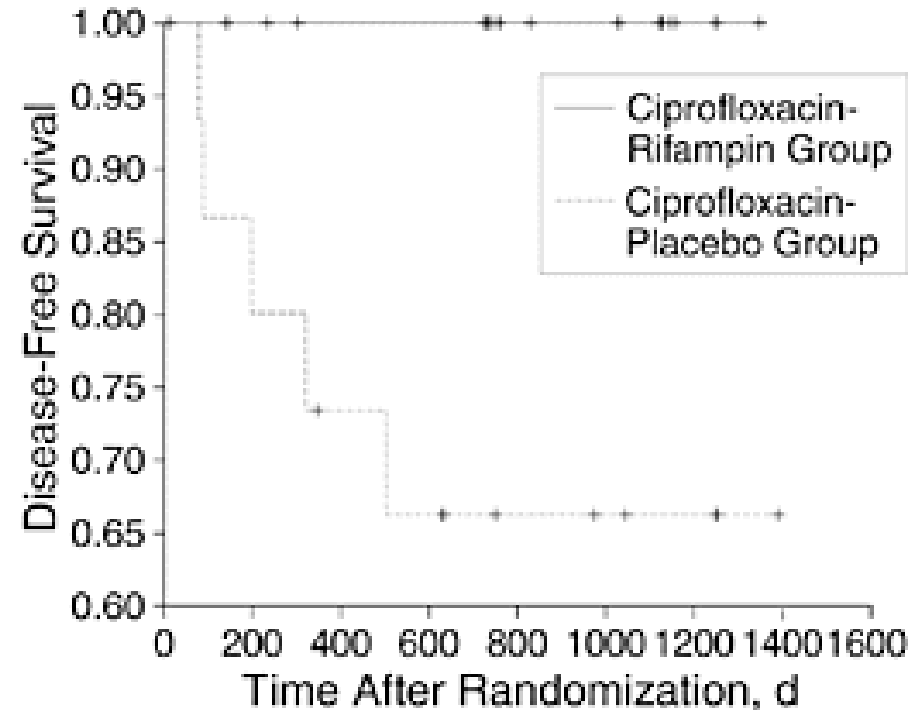
A Randomized Controlled Trial

Werner Zimmerli, MD; Andreas F. Widmer, MD, MSc; Marianne Blatter, MD; R. Frei, MD; Peter E. Ochsner, MD; for the Foreign-Body Infection (FBI) Study Group

Essai clinique historique randomisé
33 patients, infection aiguë sur matériel à SA

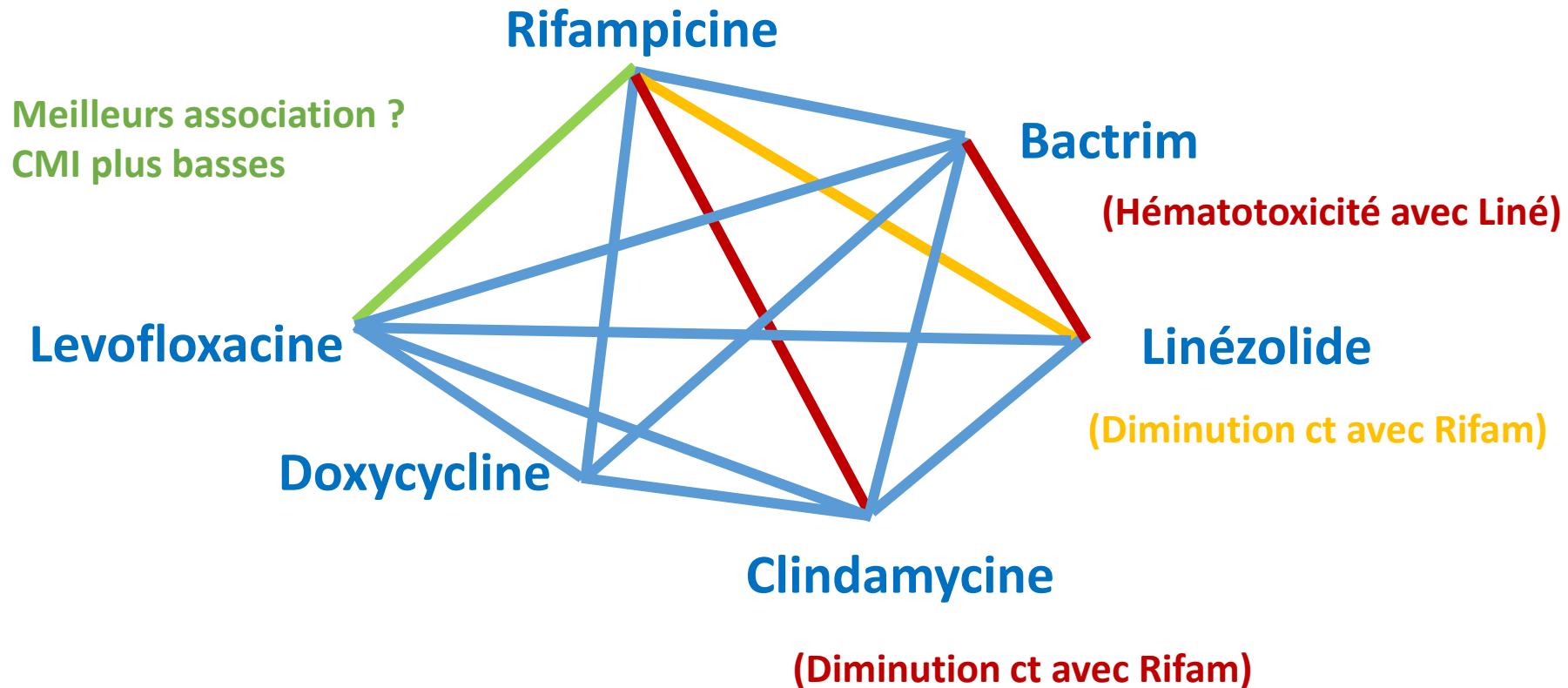
Débridement puis 2 semaines Péri M ou vanco +
Rif ou placebo

Relai Cipro rifampicine (n18) guérison 100%
ou cipro placebo (n15) guérison 58%



Jamais de quinolones en monothérapie pour le traitement de staphylocoques

Association thérapeutiques



Cas clinique 1

Adaptation de posologie Toxicité rénale Estimation de la fonction rénale

Ordonnance virtuelle

Ajouter un nouveau médicament

Tout supprimer

LEVOFLOXACINE ALMUS
500 mg cp pellic séc

Patient non dialysé. DFG 30 mL/min

levofloxacine
LEVOFLOXACINE ALMUS 500 mg cp pellic séc

per os

DCI Lévofloxacine [\[3\] Voir la fiche GPR](#)

Posologie usuelle chez le patient adulte normorénal 500 mg toutes les 12 à 24h selon le type d'infection

Mise à jour effectuée par le groupe SteGPR-SPILF

Posologie identifiée **dose de charge : 500 mg**
puis 250 mg toutes les 12 à 24h selon le type d'infection

[Visiter le site GPR](#)

Âge* Créatinémie* µmol/l mg/l mg/dl

63 180

Sexe* Poids (kg) Taille (cm)

Homme Femme 160 170

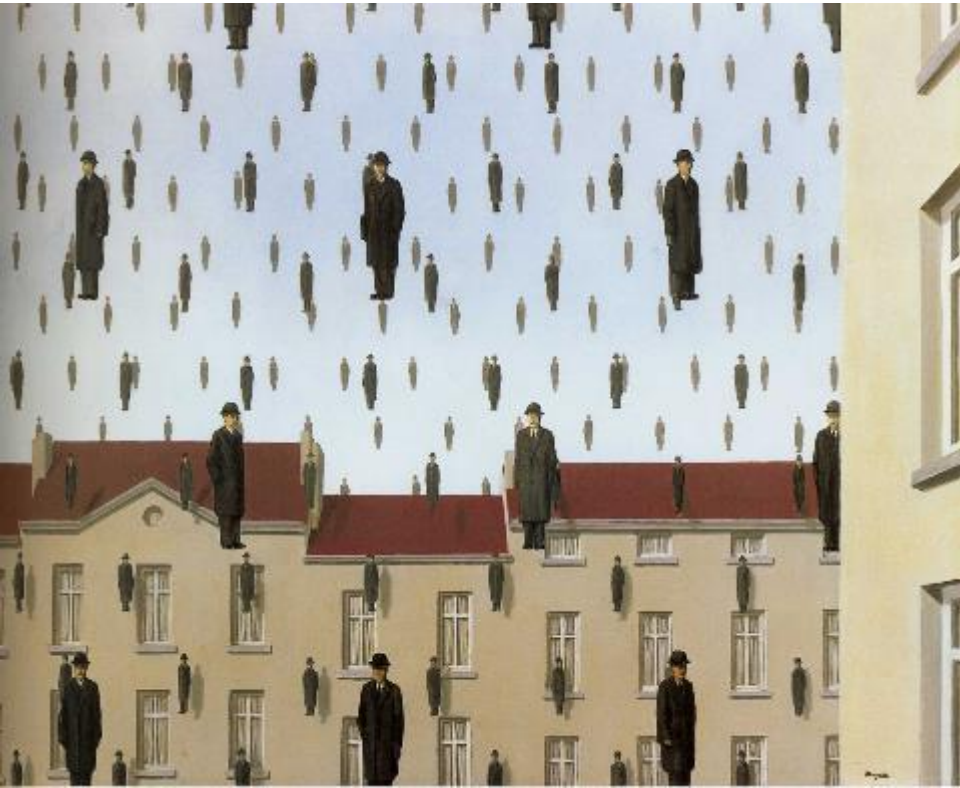
Origine ethnique* Afro-Américain Non Afro-Américain

* champs obligatoires

Calculer

la surface corporelle du patient (formule CKD-EPI ou aMDRD corrigée).

| | |
|----------------------------------|---------------------------------|
| Surface corporelle | 2.57 m ² |
| IMC | 55.40 kg/m ² |
| Débit de filtration glomérulaire | 33.80 mL/min/1,73m ² |
| Stade de l'insuffisance rénale | Stade 3b |



Paramètres PK/PD

Paramètres PK



- Effet de l'organisme sur l'antibiotique

- ADME

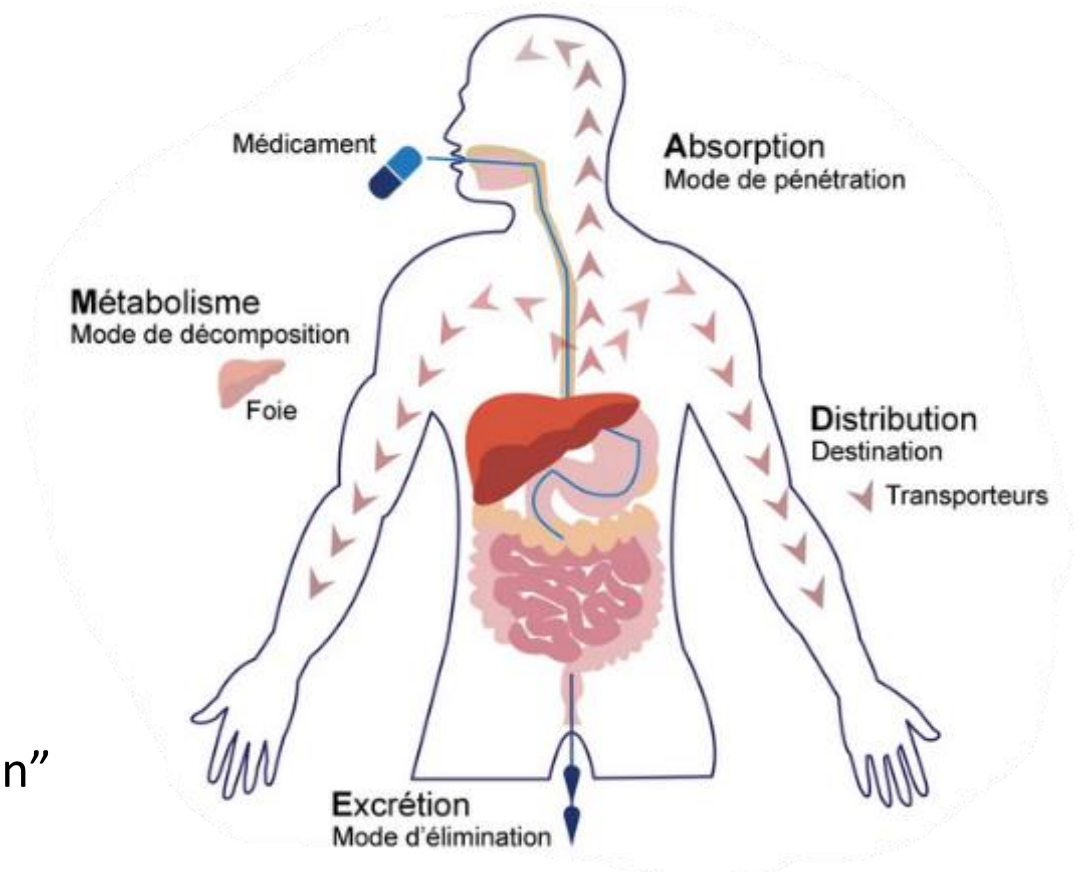
- = "absorption, distribution, metabolism et excretion"

- Biodisponibilité

- = % de la dose administrée qui passe dans la circulation générale en prenant en compte sa vitesse

- $\frac{1}{2}$ vie sérique

- = temps nécessaire pour perdre la moitié de l'activité pharmacologique



Biodisponibilité

| Molécule | Biodisponibilité | t1/2 (h) | Posologie IV | | Posologie orale |
|----------------|------------------|----------|----------------------|---|----------------------|
| Norfloxacine | 50 | 4-5 | - | | 2x400 mg |
| Péfloxacine | >90 | 10 | 2x400 mg | | 2x400 mg |
| Ciprofloxacine | 60-80 | 3-5 | 2x200 mg ou 2x400 mg | = | 2x500 mg ou 2x750 mg |
| Ofloxacine | 85-95 | 5-7 | 2x200 mg | | 2x200 mg |
| Levofloxacine | >90 | 6-8 | 1x500 mg | | 1x500 mg |
| Moxifloxacine | 90 | 10 | 1x400 mg | | 1x400 mg |

=> Excellente !

Diffusion

- *Quinolones* :
 - Mauvaise (ATB « urinaire »)
- *Fluoroquinolones systémiques* :
 - Excellente !

Poumon/prostate: 100%
Os 30-60% vs 10-15% pour B lactamines

Faible poids, faible liaison aux protéines sériques(30-50%), lipophile
= *Conditionnent l'entrée de l'antibiotique dans la cellule*

Grand volume de distribution
= ↗ *diffusion*

Passage membrane cellulaire et accumulation dans phagocytes
= *cible bactéries intracellulaires*

Elimination

Hépatique et/ou rénale :

- Ofloxacin, Ciprofloxacin, Levofloxacin : **Rénale ++**
- Norfloxacin, Moxifloxacin : **Hépatique et rénale**



Adaptations
posologiques



[ACCUEIL](#) [REIN ▾](#) [INTERACTIONS ▾](#) [GROSSESSE ▾](#) [EN SAVOIR PLUS ▾](#)

LE BON USAGE CLINIQUE DU MÉDICAMENT ?

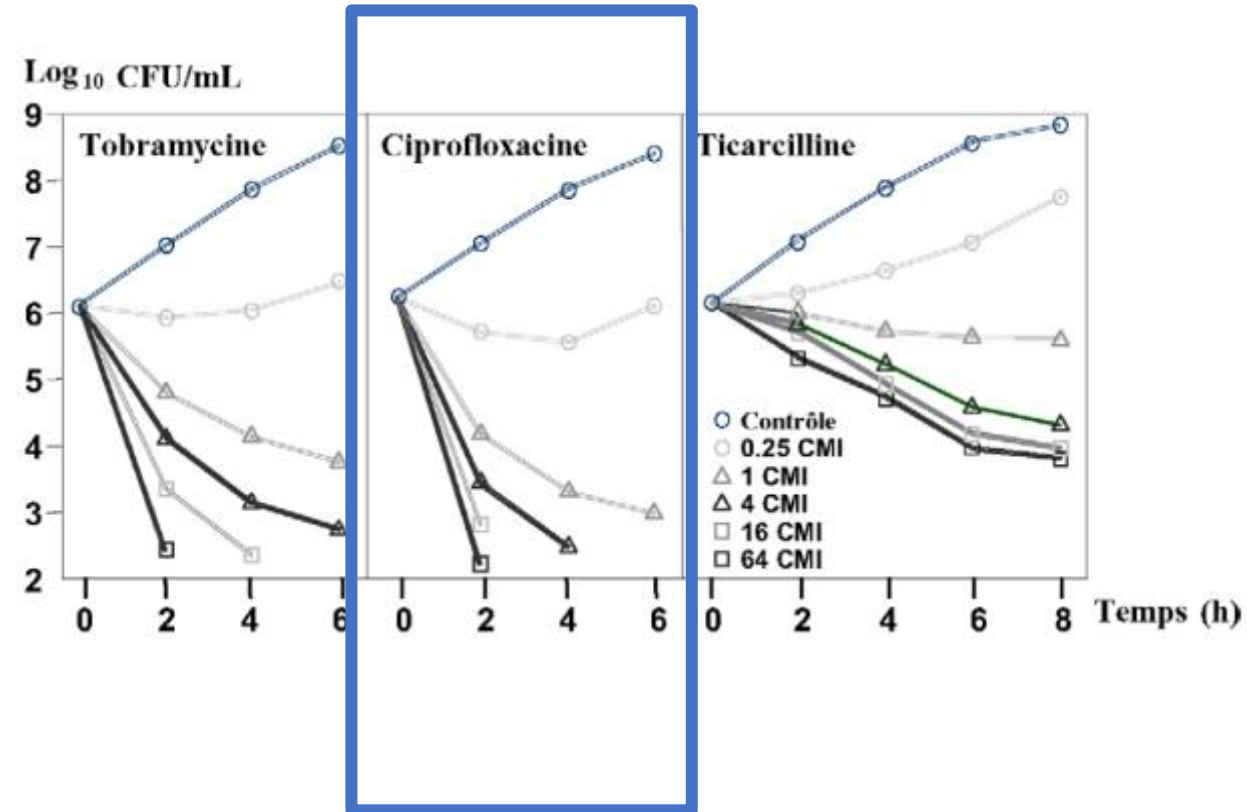
INSCRIPTION GRATUITE

Paramètres PD



- Effet de l'antibiotique sur l'organisme (et la bactérie)

1- Bactéricide



Définitions



- QI : coefficient inhibiteur
- C max : concentration maximale
- C min : concentration minimale
- CMI90 : concentration minimale inhibitrice de 90 % des bactéries
- AUC : rapport entre l'aire sous la courbe et la concentration minimale inhibitrice

CMI cibles



Lévofoxacine = forme lévogyre de l'ofloxacine

Avantage :

- CMI lévofloxacine < CMI ofloxacine (une dilution)
- Concentrations sériques lévofloxacine > ofloxacine (X2)

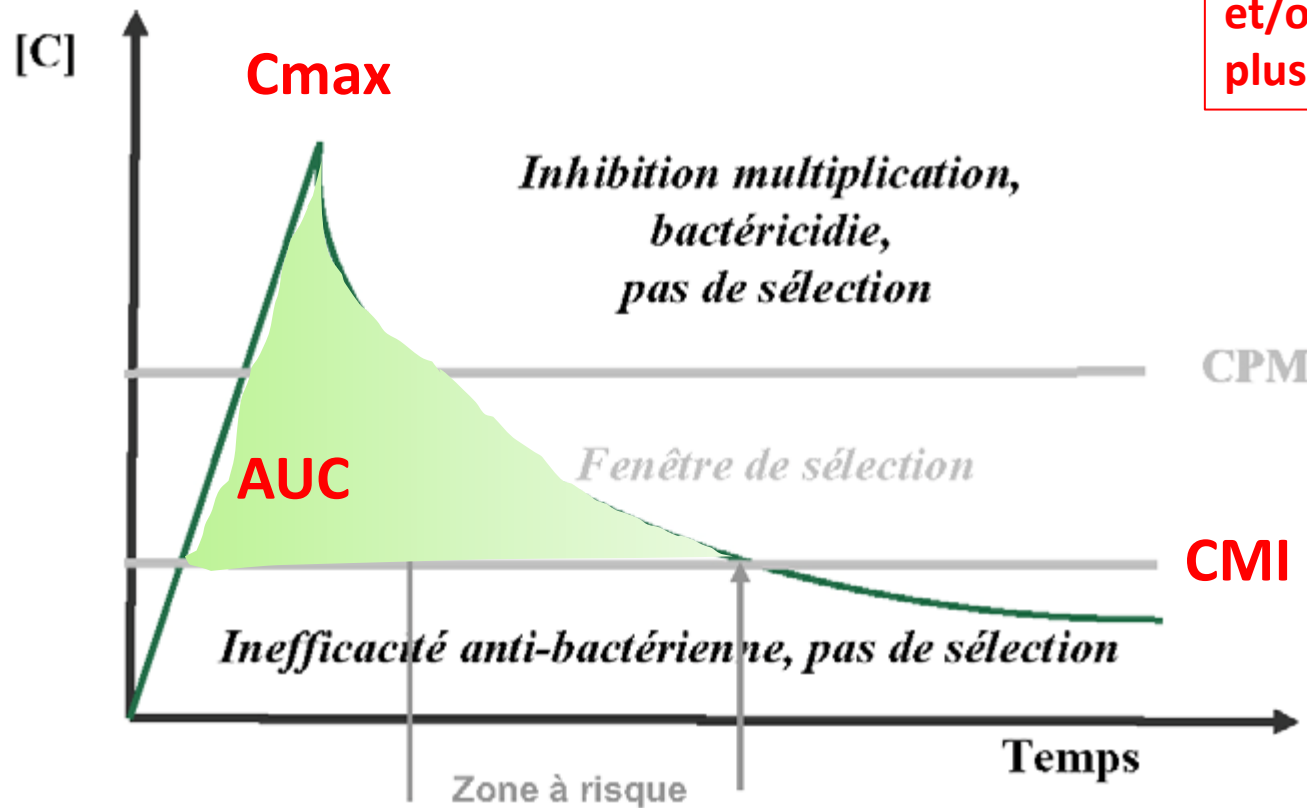
Mais balance bénéfique/risque si profils PK/PD suffisants parfois plus en faveur de l'ofloxacine

Table IV : Comparison of MIC targets defined by the PK / PD parameters for three FQ and MIC90 in wild strains of *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*

| FQ | Dose Journalière | Cmax (mg/L) | CMI cibles pour le QI Cmax/CMI >10 (mg/L) | AUC _{24h} (mg/LX h) | CMI cibles pour un AUC (AUC _{24h} /CMI) (mg/L) | | CMI ₉₀ des souches sauvages dans l'espèce (mg/L) | | |
|---------------|------------------------|-------------|--|------------------------------|---|-------|---|----------------------|------------------|
| | | | | | = 125* | = 35* | <i>P. aeruginosa</i> | <i>S. pneumoniae</i> | <i>S. aureus</i> |
| Ciprofloxacin | 800 mg IV | 3,2 | 0,25 | 25 | 0,2 | 0,7 | | | |
| | 1000 mg po | 2,5 | 0,25 | 20 | 0,12 | 0,6 | 0,5 | 2 | 0,5 |
| | 1500 mg po | 3,5 | 0,25 | 39 | 0,3 | 1 | | | |
| Lévofoxacine | | 8 | 0,5 | 49 | 0,4 | 1,4 | 2 | 1 | 0,25 |
| | | 9,5 | 1 | 61 | 0,5 | 1,7 | | | |
| Moxifloxacin | 500 mg IV ou po | | | | | | | | |
| | 750 mg IV | 4,5 | 0,25 | 40 | 0,3 | 1,2 | 4 | 0,12 | 0,06 |
| | 400 mg IV 400 mg po | 4 | 0,25 | 35 | 0,3 | 1 | | | |

Pharmacodynamie

2- Concentration-dépendant

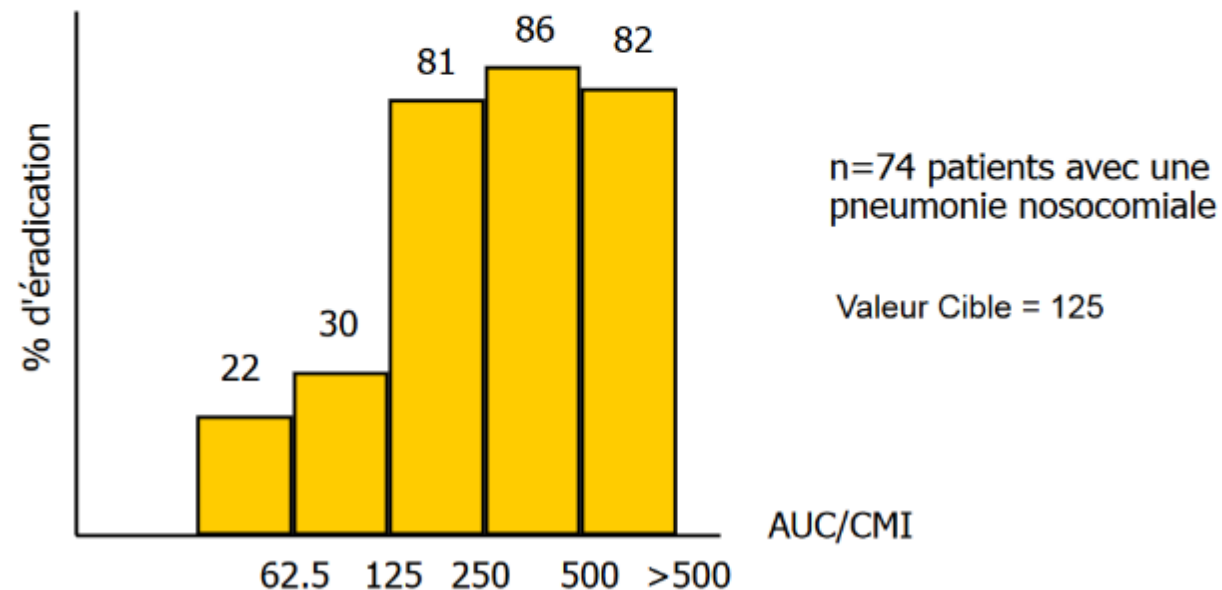


Plus les rapports C_{max}/CMI et/ou AUC/CMI sont élevés, plus l'éradication bactérienne est intense

Pharmacodynamie

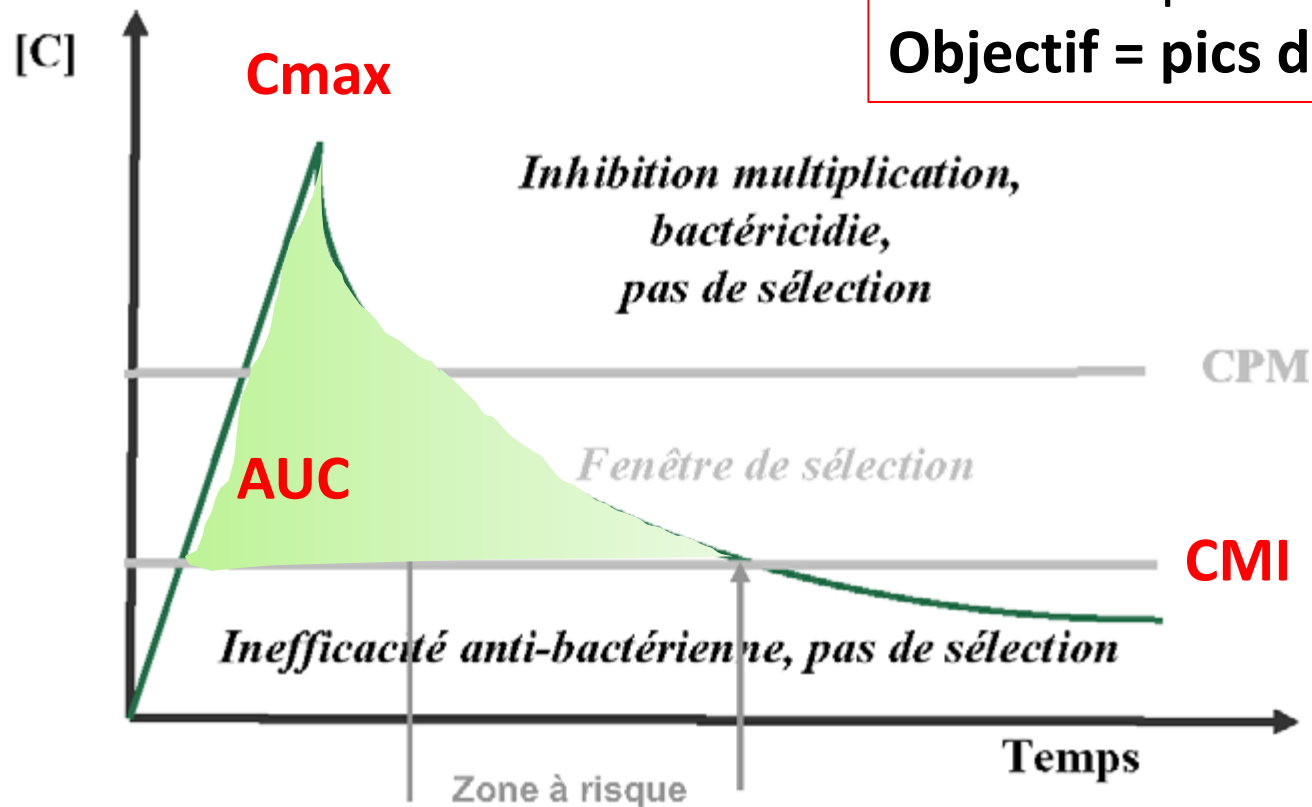
**Paramètre pertinent
d'efficacité = AUC**

ciprofloxaciné et infection pulmonaire à pyo en
réa
(Forrest et al, AAC 1993)



Pharmacodynamie

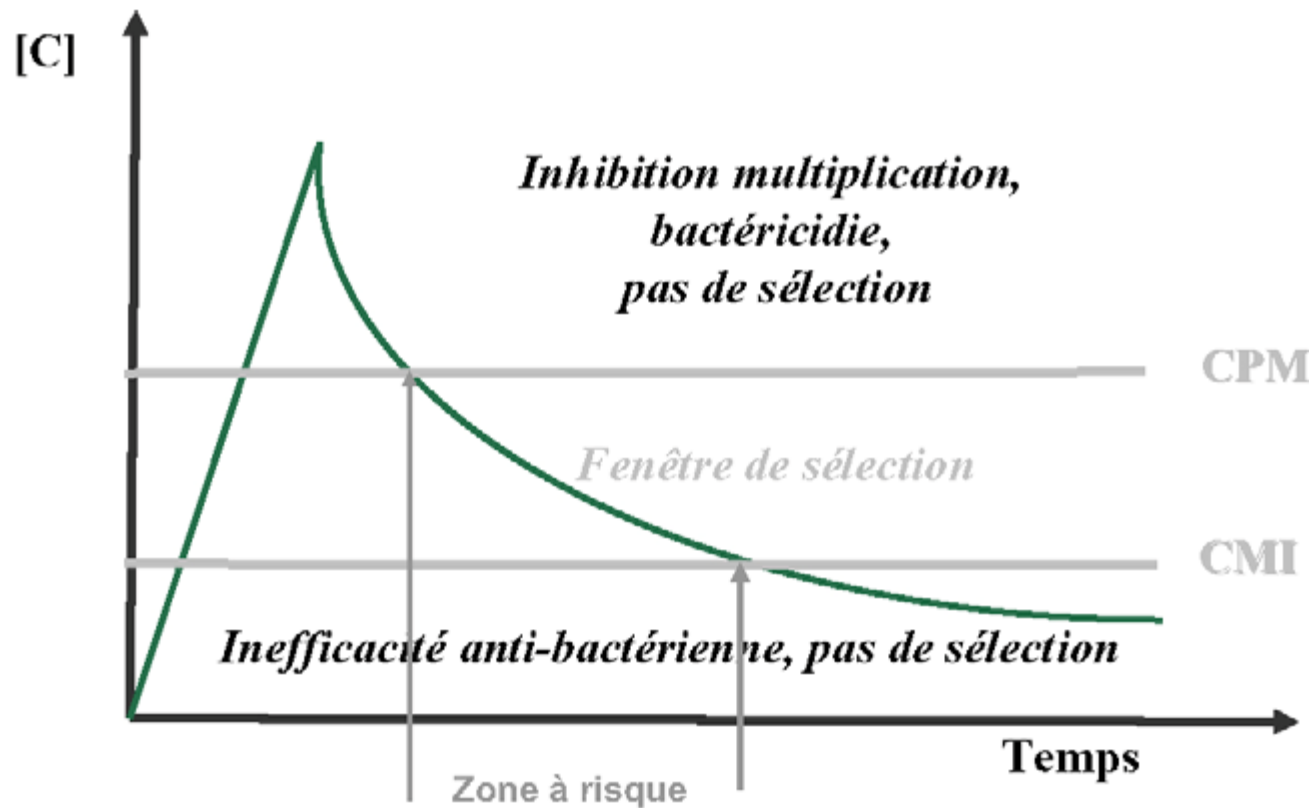
Evolution favorable + éradication microbiologique
= corrélée à C_{max}/CMI (QI) et/ou AUC/CMI (AUIC)
Effet thérapeutique maximal si $QI \geq 8$ à 12
Objectif = pics de C° plasmatique $\geq 8-12 \times CMI$



Pharmacodynamie

3- Grande fenêtre de sélection de mutants résistants

= Émergence de résistance fréquente sous la pression de sélection



CPM

Concentration prévenant les mutations :

- Concentration d'ATB à laquelle aucun mutant n'apparaît pour une souche donnée en présence d'inoculum bactérien élevé
- Maintien de **[ATB] > CPM** pendant **20% de l'intervalle entre 2 doses** limite considérablement l'émergence de mutants résistants

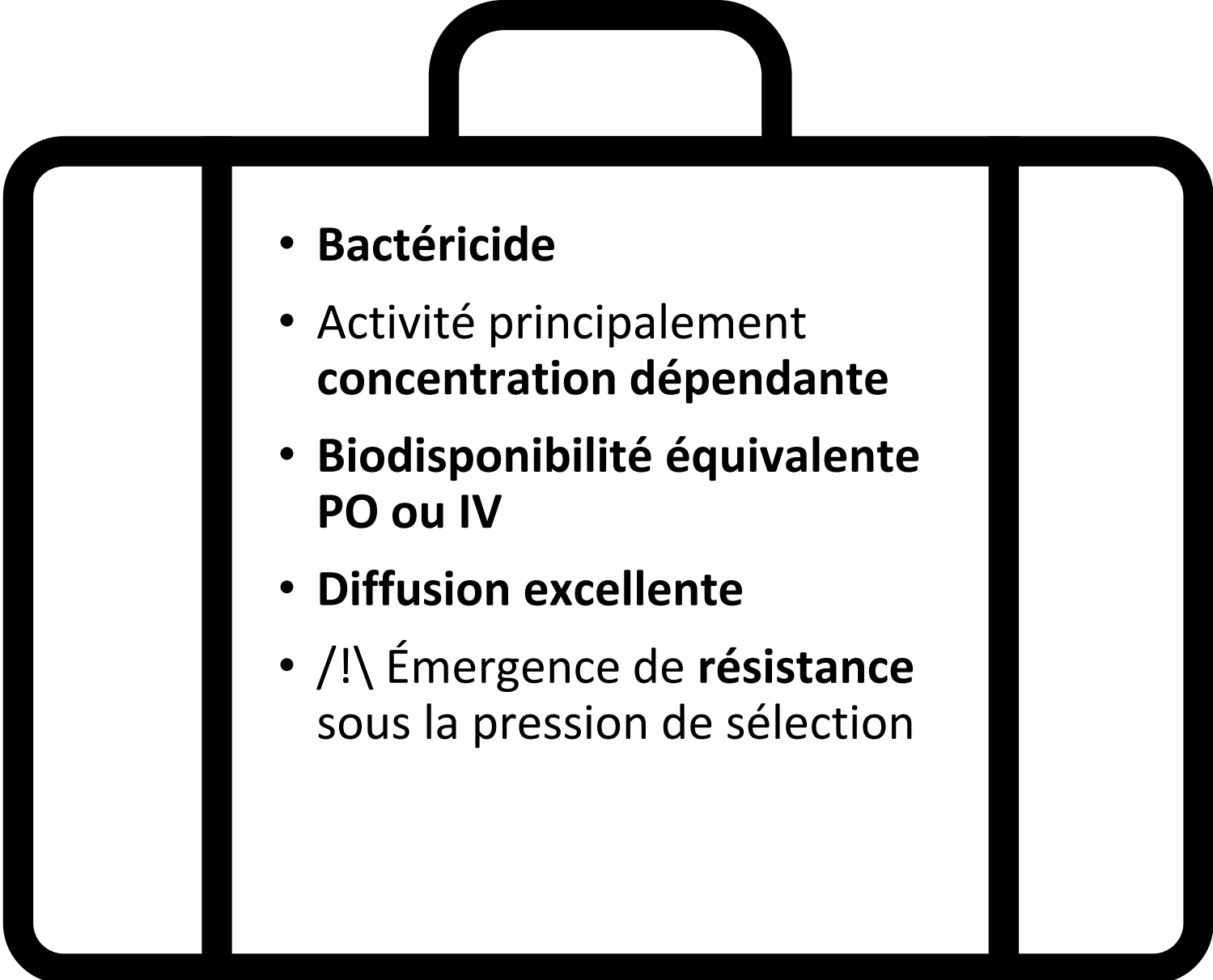
Pharmacodynamie

4- Effet post antibiotique prolongé

= Persistance d'un effet antibactérien (inhibition de la croissance bactérienne) alors que $[ATB] < CMI$

→ Conditionne rythme administration

PK/PD

- 
- **Bactéricide**
 - Activité principalement **concentration dépendante**
 - **Biodisponibilité équivalente PO ou IV**
 - **Diffusion excellente**
 - /!\ Émergence de **résistance** sous la pression de sélection

Cas clinique 2

- Patiente âgée de 25 ans

ATCD :

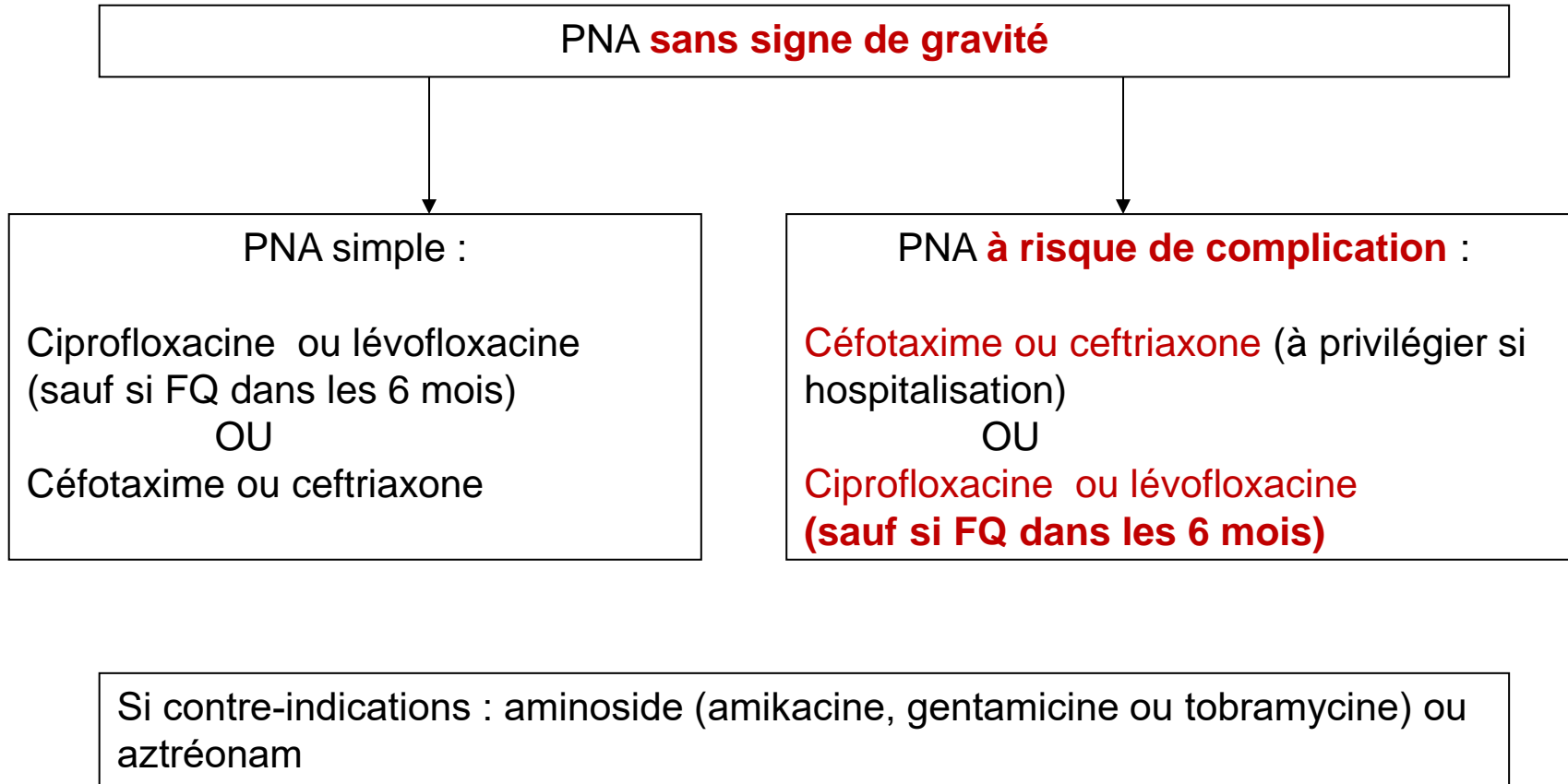
- Syndrome de jonction pyélo-urétérale bilatérale avec prise en charge chirurgicale bilatérale
- Pyéloplastie gauche en 2021 avec implantation haute de l'uretère gauche sur le pyélon compliquée d'un hématome péri-rénal gauche postpyéloplastie,
- Suite à une majoration des douleurs cette fois-ci à droite en 2022, elle est prise en charge chirurgicalement pour une pyéloplastie droite compliquée d'une pyélonéphrite postopératoire avec finalement CBU revenant positif à *Staphylococcus epidermidis*.

Le 01/01/25, elle se présente au cabinet dans un contexte de douleurs lombaires fébriles avec syndrome inflammatoire biologique sans signe de gravité

Cas clinique 2

- Quel antibiotique proposez vous ?
 - Céphalosporine 3^e génération
 - Cotrimoxazole
 - Amoxicilline
 - Levofloxacin
 - Ofloxacin

PNA - stratégie probabiliste (1)



Cas clinique 2

- Elle est traitée pour une pyélonéphrite par C3G avec ECBU revenant :

Examen cyto bactériologique des urines #

Localisation : Mi-jet/sondage aller-retour

Cytologie (UF4000 - Sysmex) :

Hématies/ml:11 600

Leucocytes/ml:911 300

Cellules épithéliales :Quelques

Examen direct - Coloration de Gram :

Quelques Bacilles Gram négatif

10*6 UFC/ml

Klebsiella aerogenes (Ex Enterobacter aerogenes)

Tests de sensibilité :

Klebsiella aerogenes (Ex Enterobacter aerogenes)

| | |
|---------------------------------|-----------|
| Ampicilline 10 µg | Résistant |
| Amoxicilline/acide clavulanique | Résistant |
| Ticarcline | Sensible |
| Pipéracilline/tazobactam | Sensible |
| Céfalexine | Résistant |
| Céfoxitine | Résistant |
| Céfixime | Sensible |
| Céfotaxime | Sensible |
| Céfépime | Sensible |
| Ertapénème | Sensible |
| Imipénème | Sensible |
| Gentamicine | Sensible |
| Amikacine | Sensible |
| Trimétoprime sulfaméthoxazole | Sensible |
| Acide nalidixique | Résistant |
| Norfloxacine | Sensible |
| Ciprofloxacine | Sensible |
| Fosfomycine | Sensible |
| Nitrofurantoïne(Cystite) | Sensible |

Commentaire(s) :

Ne pas utiliser le céfotaxime, la ceftriaxone ou la ceftazidime en monothérapie (risque élevé de sélection de mutants résistants) mais privilégier le céfépime. Contacter la Consultation Mobile d'Infectiologie en cas de besoin.

Cas clinique 2

- Quel antibiotique proposez vous ?
 - Céphalosporine 3^e génération
 - Cotrimoxazole
 - Amoxicilline
 - Levofloxacin
 - Ofloxacin

Cas clinique 2

- Elle est traitée pour une pyélonéphrite par C3G avec ECBU revenant :

Examen cyto bactériologique des urines #

Localisation : Mi-jet/sondage aller-retour

Cytologie (UF4000 - Sysmex) :

Hématies/ml:11 600

Leucocytes/ml:911 300

Cellules épithéliales :Quelques

Examen direct - Coloration de Gram :

Quelques Bacilles Gram négatif

10⁶ UFC/ml

Klebsiella aerogenes (Ex Enterobacter aerogenes)

Tests de sensibilité :

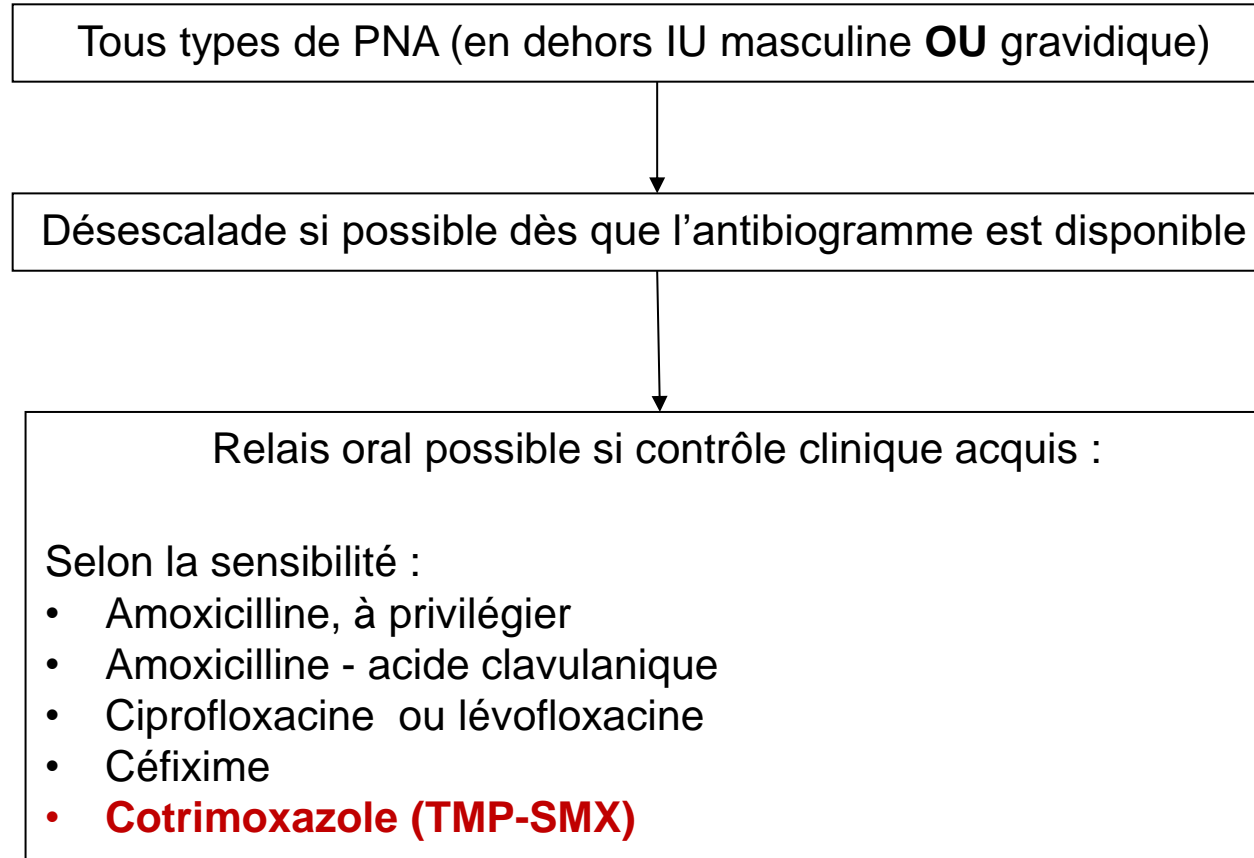
Klebsiella aerogenes (Ex Enterobacter aerogenes)

| | |
|---------------------------------|-----------|
| Ampicilline 10 µg | Résistant |
| Amoxicilline/acide clavulanique | Résistant |
| Ticarcline | Sensible |
| Pipéracilline/tazobactam | Sensible |
| Céfalexine | Résistant |
| Céfoxitine | Résistant |
| Céfixime | Sensible |
| Céfotaxime | Sensible |
| Céfépime | Sensible |
| Ertapénème | Sensible |
| Imipénème | Sensible |
| Gentamicine | Sensible |
| Amikacine | Sensible |
| Triméthoprime sulfaméthoxazole | Sensible |
| Acide nalidixique | Résistant |
| Norfloxacine | Sensible |
| Ciprofloxacine | Sensible |
| Fosfomycine | Sensible |
| Nitrofurantoïne(Cystite) | Sensible |

Commentaire(s) :

Ne pas utiliser le céfotaxime, la ceftriaxone ou la ceftazidime en monothérapie (risque élevé de sélection de mutants résistants) mais privilégier le céfépime. Contacter la Consultation Mobile d'Infectiologie en cas de besoin.

PNA - antibiothérapie de relais



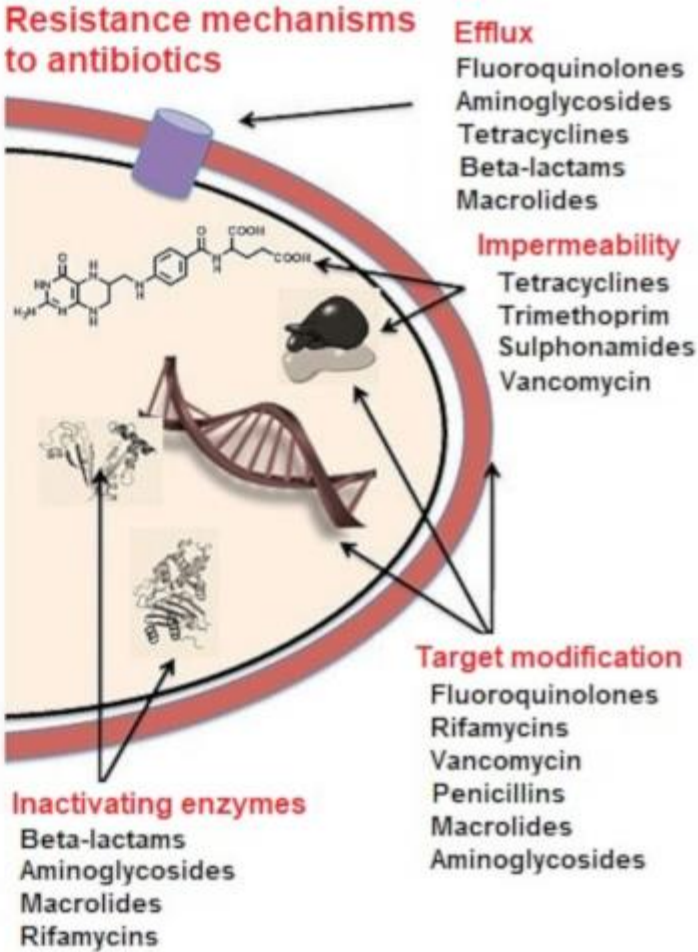
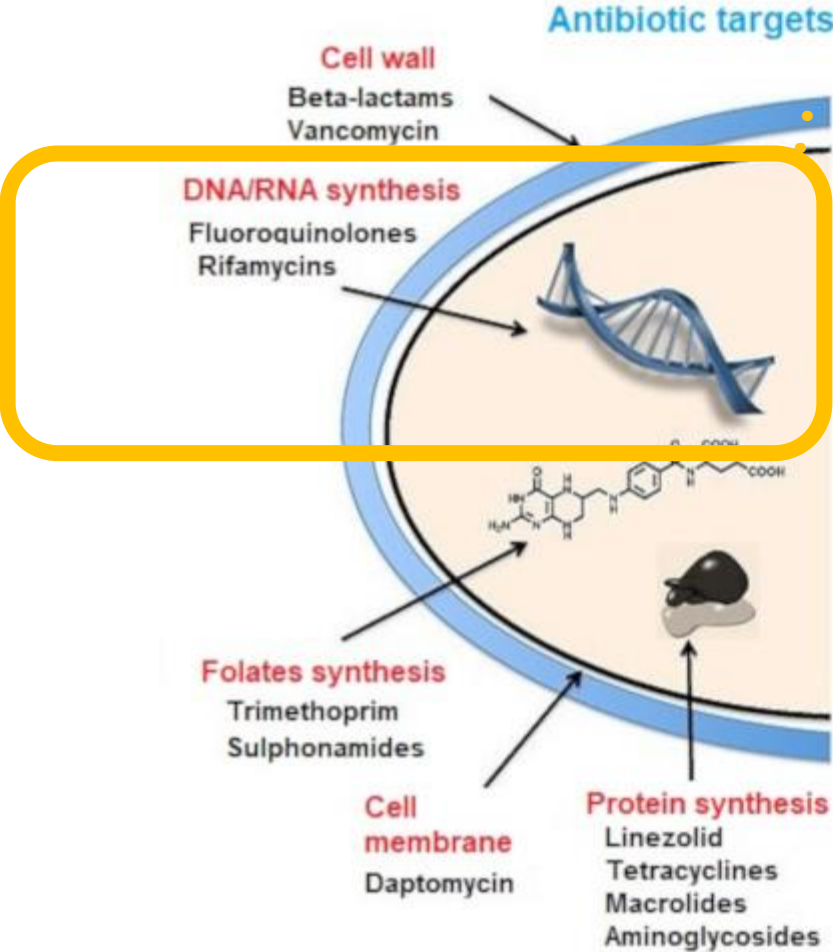
PNA - durée de traitement

- PNA simple
 - 7 j si β -lactamine parentérale **OU** fluoro-quinolone
 - 5 j si aminoside en monothérapie
 - 10 j dans les autres cas
- **PNA à risque de complication**
 - **10 j si évolution rapidement résolutive**
 - 14 j autres situations
 - Au cas par cas, rares indications de traitement plus prolongé.

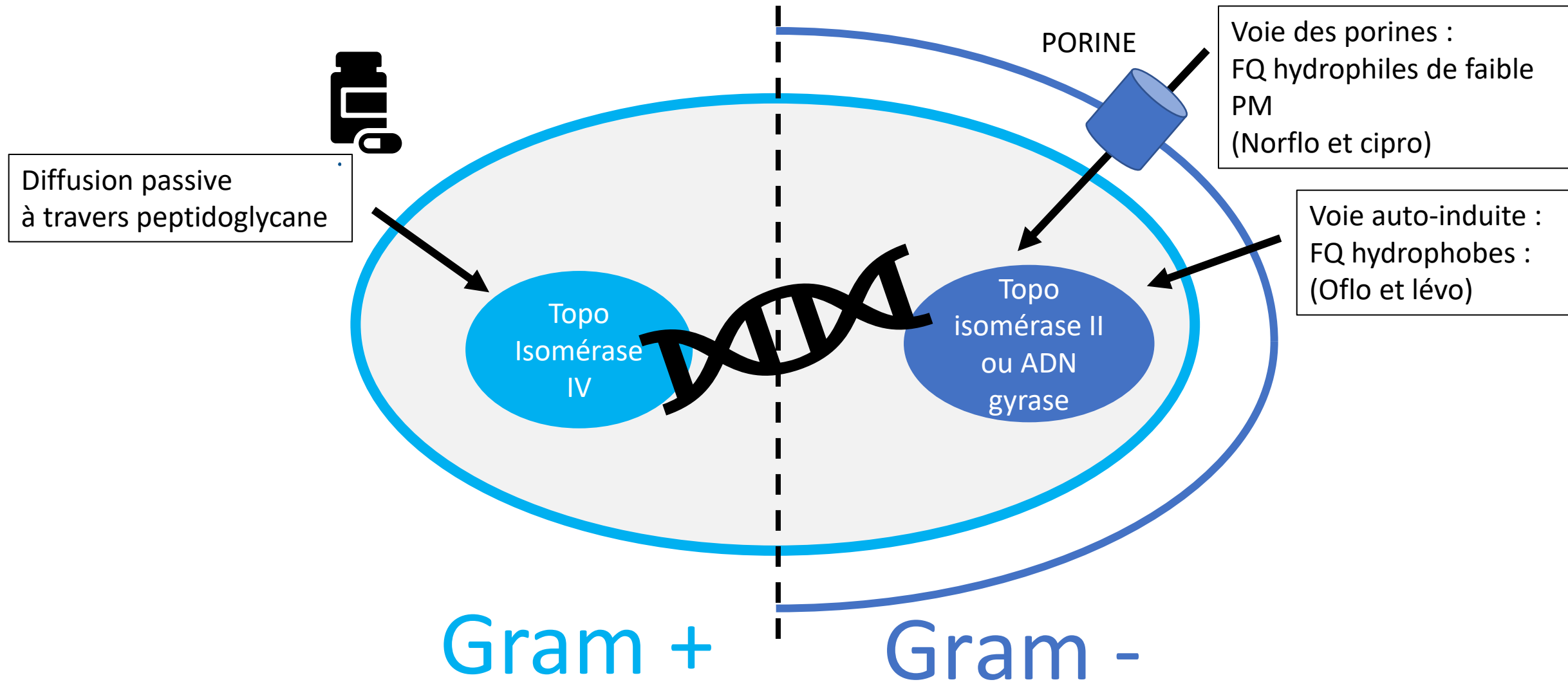


Mécanismes d'action
et résistance

Mécanismes d'action des FQ sur la bactérie

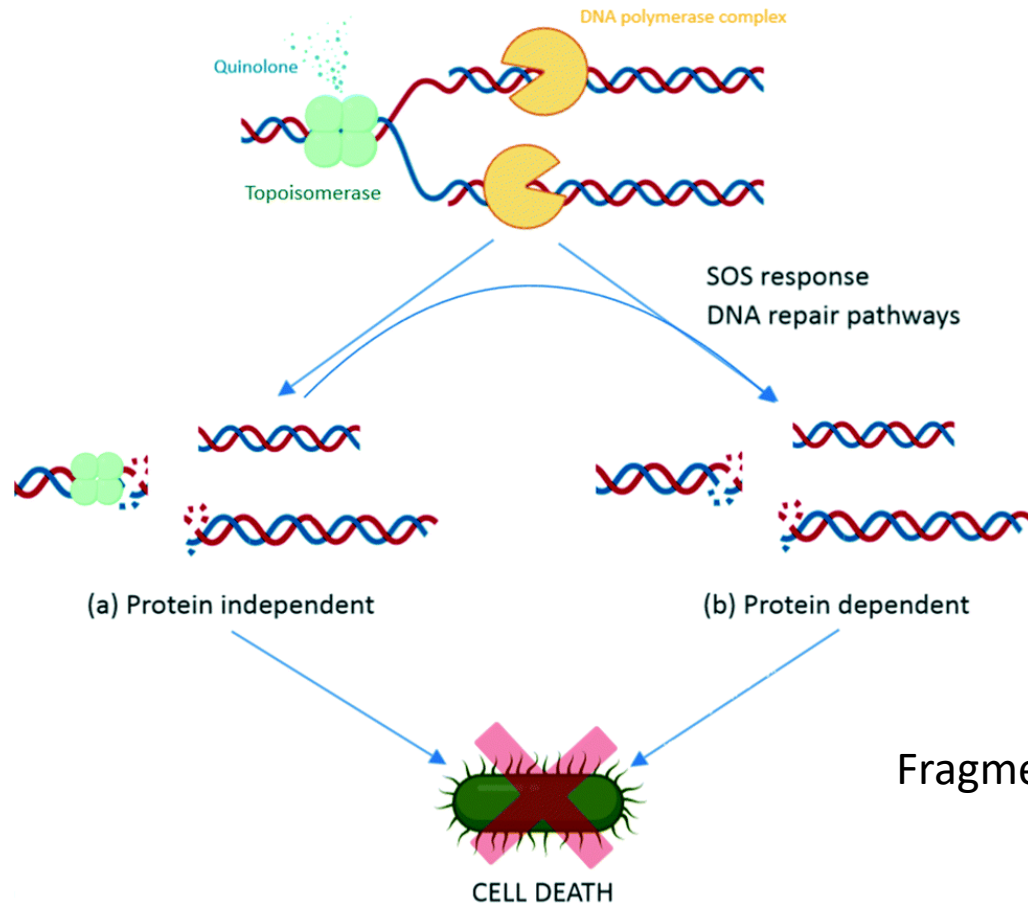


Mécanismes d'action des FQ sur la bactérie



Mécanismes d'action des FQ sur la bactérie

- Inhibition de la synthèse d'ADN par inh° de l'action des topoisomérases



- **ADN gyrase (topoisomerase II)**

- 2 sous-unités Gyr A et Gyr B

- Permet le surenroulement négatif de la molécule d'ADN au moment de la réplication

- **Topoisomerase IV**

- 2 sous-unités Par C et Par E

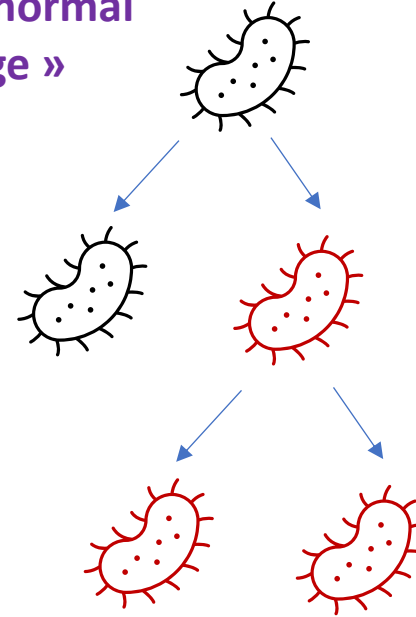
- Détache les structure de l'ADN nouvellement synthétisé

Fragmentation de la chaîne d'ADN = Mort cellulaire = **Bactéricidie intense**

Apparition de Résistance

Résistances NATURELLES :

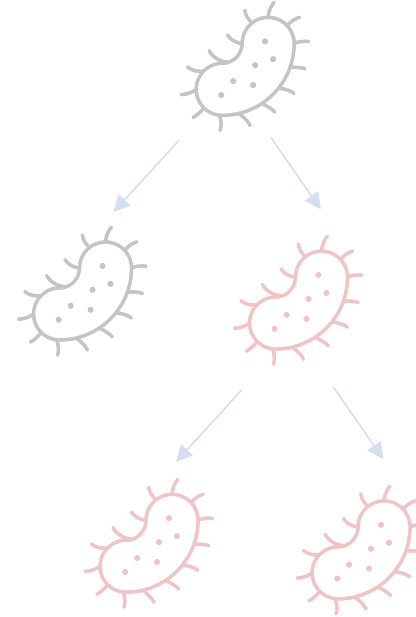
Phénotype normal
« sauvage »



- Transmission verticale (de mère en fille)
- Mutation chromosomiques (patrimoine génétique de la bactérie)
- CA-SFM :
 - Caractéristique d'une espèce bactérienne
 - Délimite le spectre naturel de l'antibiotique

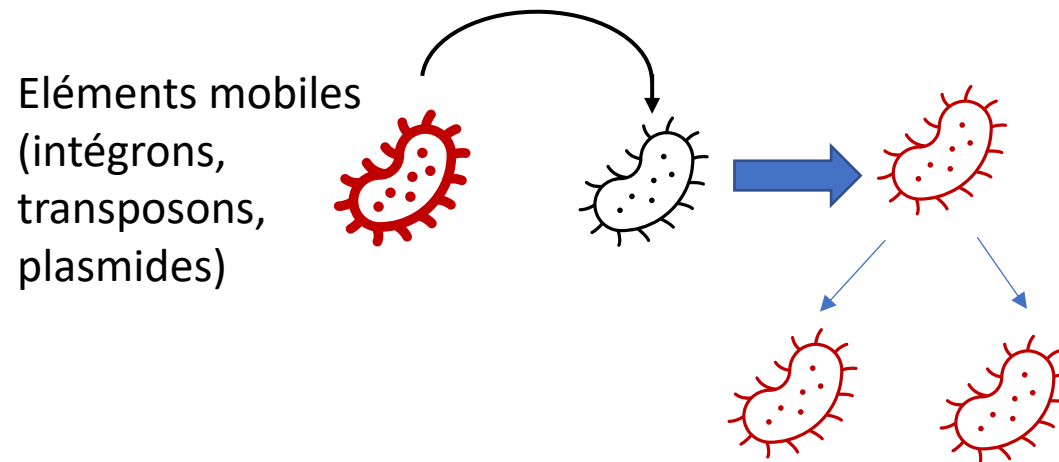
Apparition de Résistance

Résistances NATURELLES :



Résistances ACQUISES :

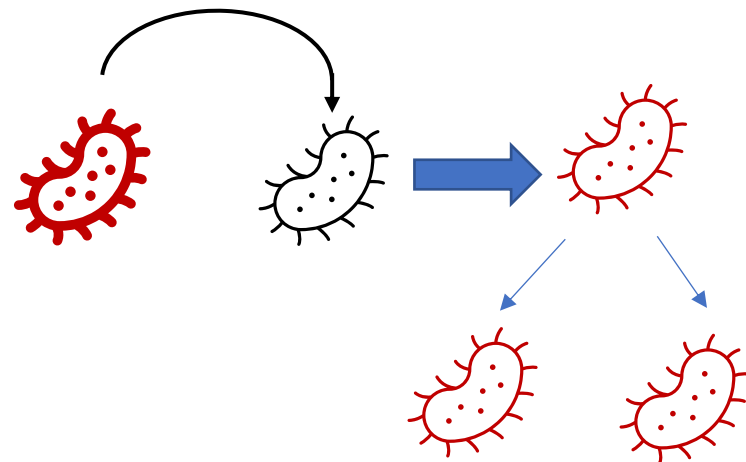
Phénotype « résistant »



Apparition de Résistance

- Transmission verticale et horizontale
- Présentes au sein de quelques souches bactériennes d'une espèce
- Mutations chromosomiques (20%)
Ou acquisition de gènes (80%)
- **Antibiogramme ++**

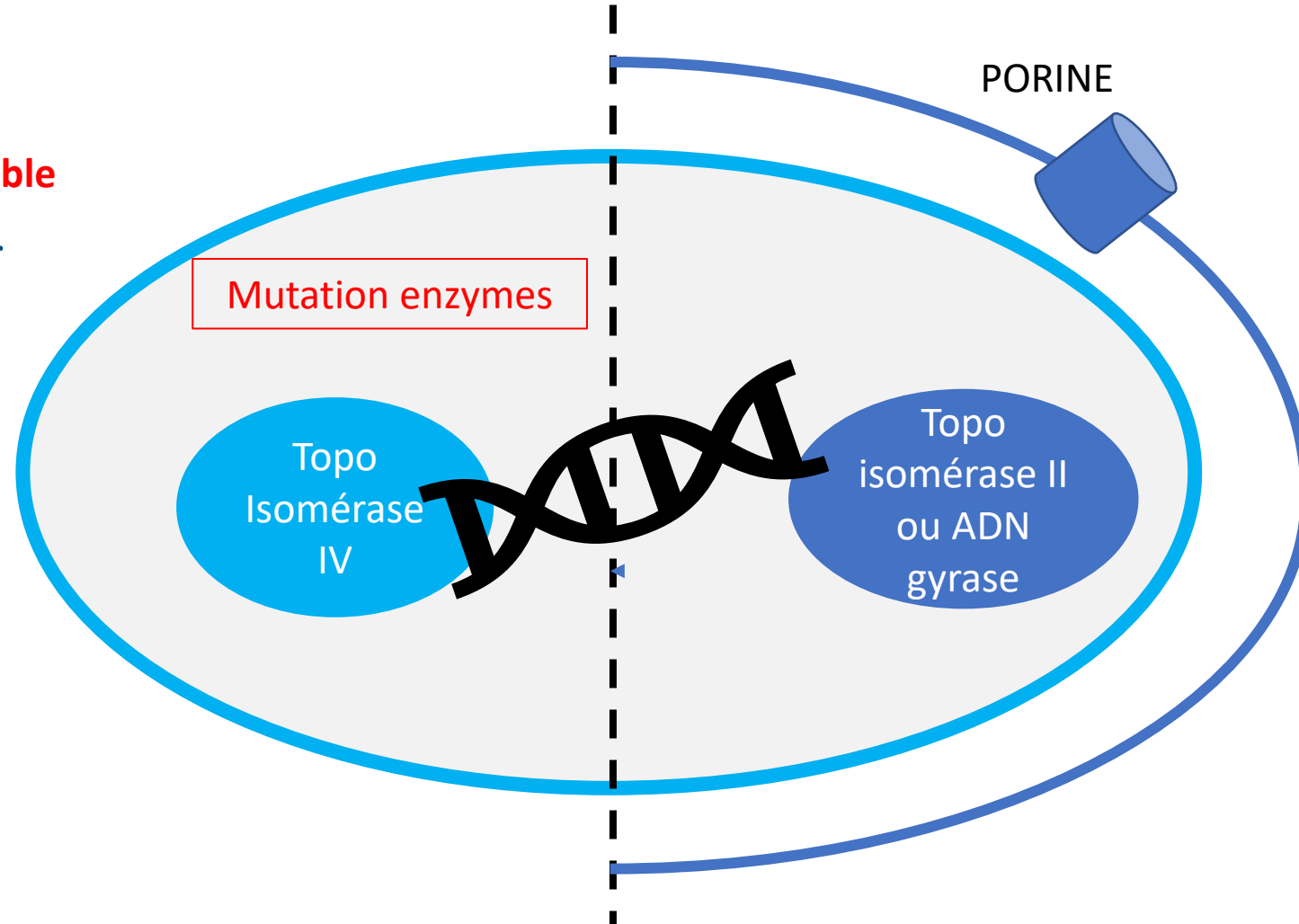
Résistances ACQUISES :



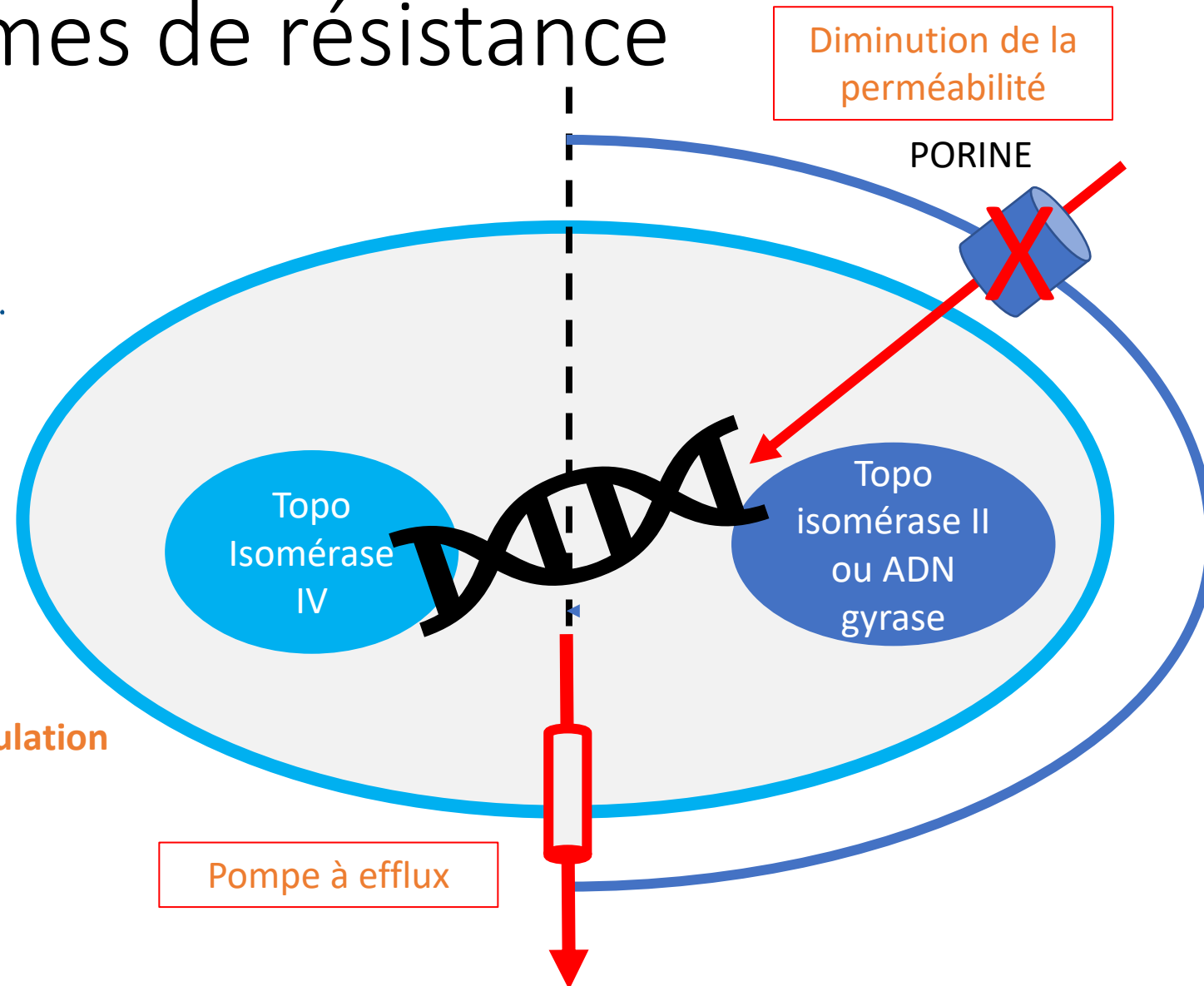
Mécanismes de résistance

1

Mutation de la cible



Mécanismes de résistance



2

Défaut d'accumulation

Pompe à efflux

Diminution de la perméabilité

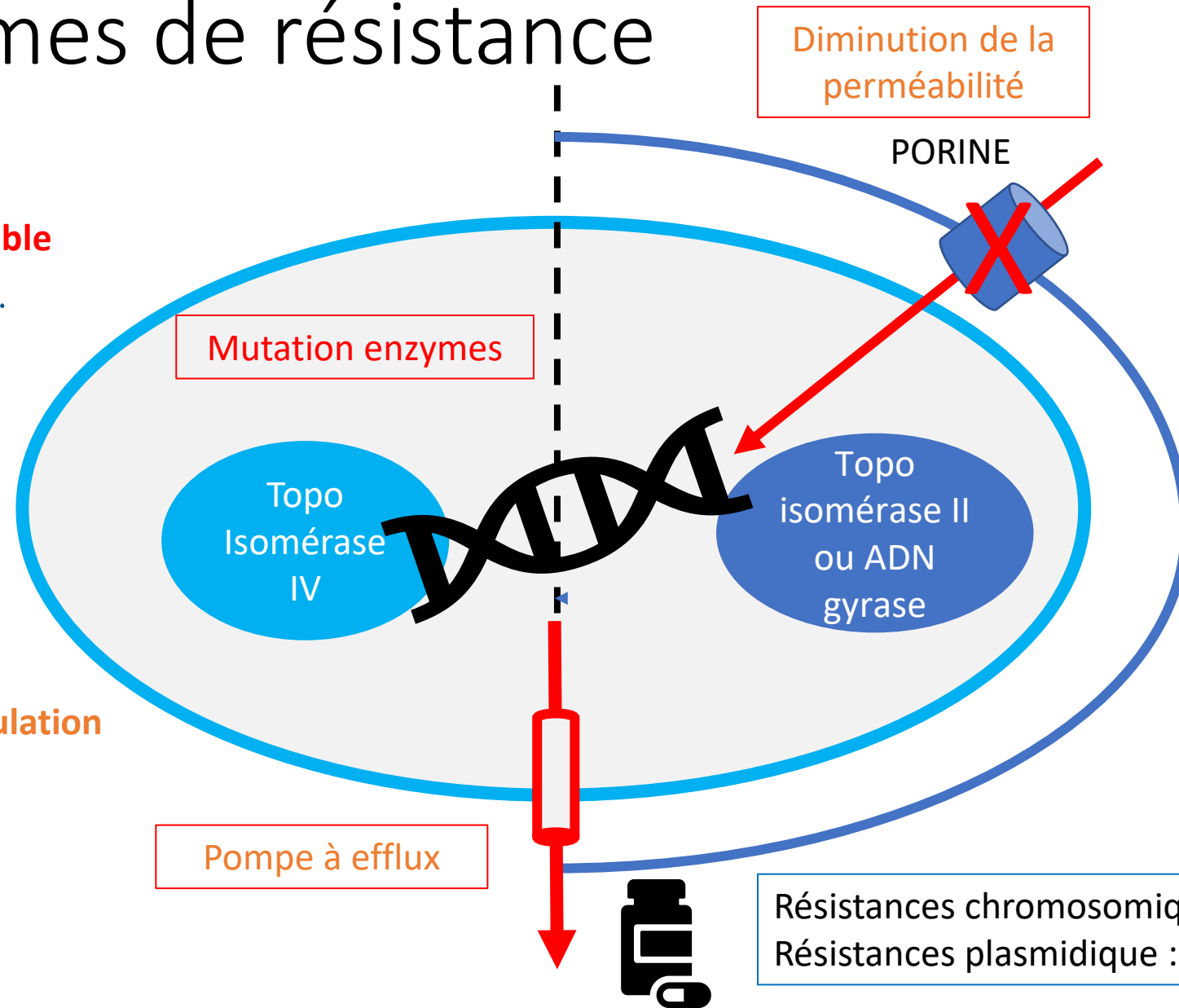
PORINE

Topo Isomérase IV

Topo isomérase II ou ADN gyrase

Mécanismes de résistance

1 Mutation de la cible



2 Défaut d'accumulation

Résistances chromosomiques : + fréquentes
Résistances plasmidique : + récentes

Mécanismes par mutations chromosomiques



1

- **Mutation de la cible :**

gyrA de l'ADN-gyrase (Gram-) et parC de la topoisomérase IV (Gram+), parfois gyrB, parE
Accumulation de mutations => haut niveau de R

2

- **Imperméabilité de la paroi :**

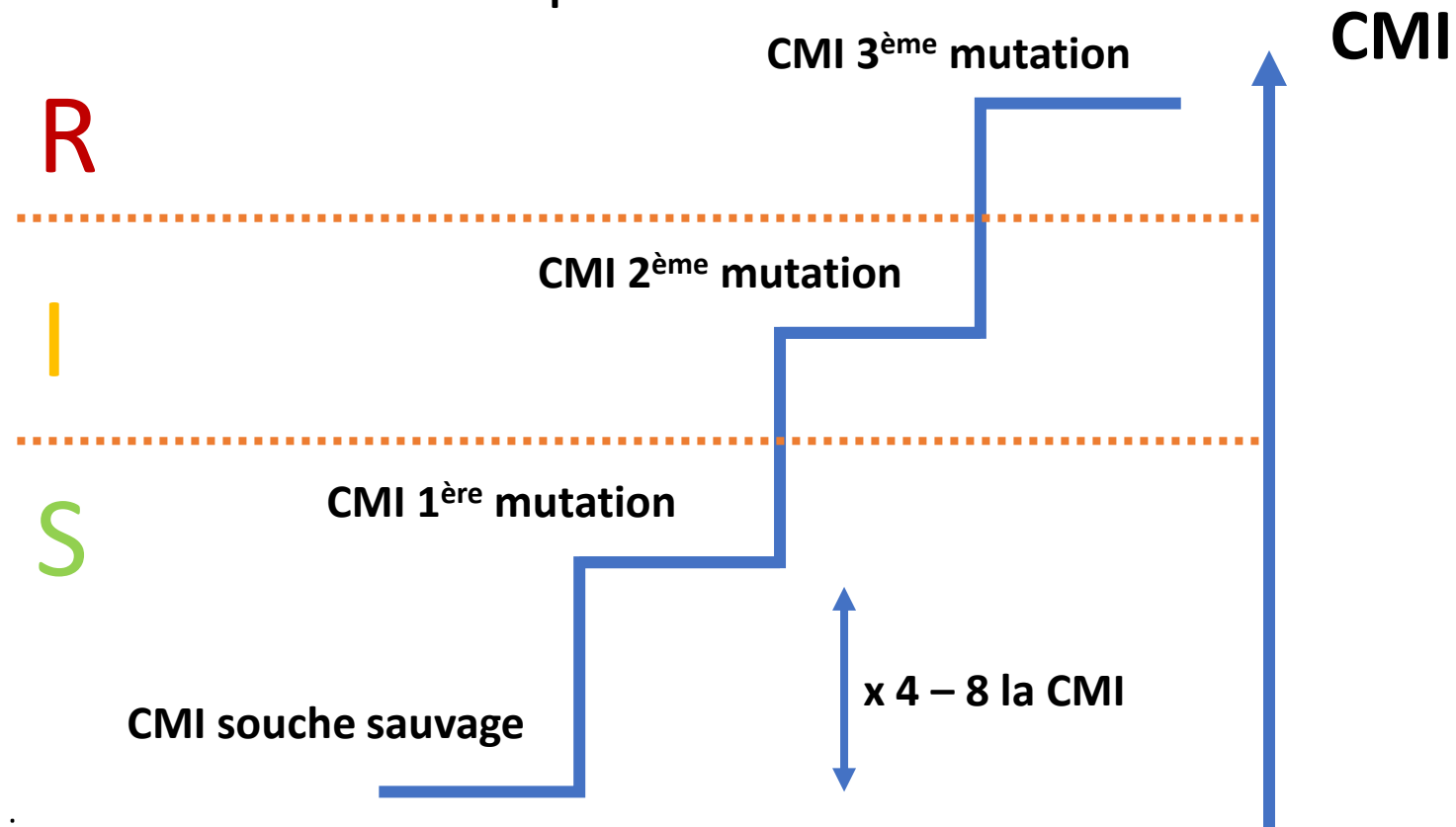
Réduction de l'expression du gène codant pour les porines (GN),
Résistance de bas niveau

- **Surexpression d'une pompe à efflux :**

Réduction de la concentration d'ATB intra bactérienne (GN)
Résistance de bas niveau, mais à plusieurs ATB

Résistance chromosomique en « pallier » sur les entérobactéries

- Mutation en série sur les topoisomérases



Resistance clinique
= association de plusieurs mutations

Mutation de la cible

| | | |
|------------------------------------|---|--|
| Amikacine (D) | S | |
| Netilmicine (D) | S | |
| Triméthoprime sulfaméthoxazole (D) | R | |
| Acide nalidixique (D) | R | |
| Norfloxacin (D) | R | |
| Ciprofloxacine (D) | S | |
| Fosfomycine (D) | S | |

2 Mutations GyrA
+ 1 mutation parC

| | | |
|------------------------------------|---|--|
| Gentamicine (D) | R | |
| Amikacine (D) | S | |
| Netilmicine (D) | S | |
| Triméthoprime sulfaméthoxazole (D) | R | |
| Acide nalidixique (D) | R | |
| Norfloxacin (D) | S | |
| Ciprofloxacine (D) | S | |
| Fosfomycine (D) | S | |

Mutation GyrA

1. Escherichia coli

| | 1 |
|---------------------------------|---|
| Ampicilline 10 µg | S |
| Amoxicilline/acide clavulanique | S |
| Ticarcilline | S |
| Pipér/tazobactam | S |
| Mécillinam | S |
| Céfalexine | S |
| Céfoxitine | S |
| Céfotaxime | S |
| Céfépime | S |
| Ertapénème | S |
| Imipénème | S |
| Gentamicine | S |
| Amikacine | S |
| Triméthoprime sulfaméthoxazole | S |
| Acide nalidixique | S |
| Norfloxacin | S |
| Ciprofloxacine | S |
| Fosfomycine | S |
| Nitrofurantoïne (Cystite) | S |

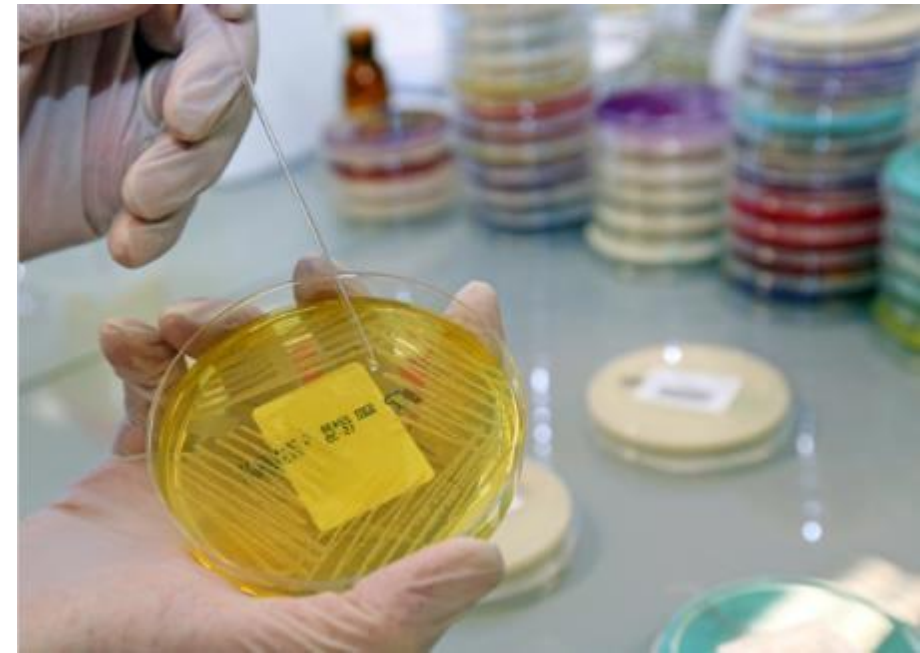
Phénotype sauvage

Mécanismes de résistance plasmidiques

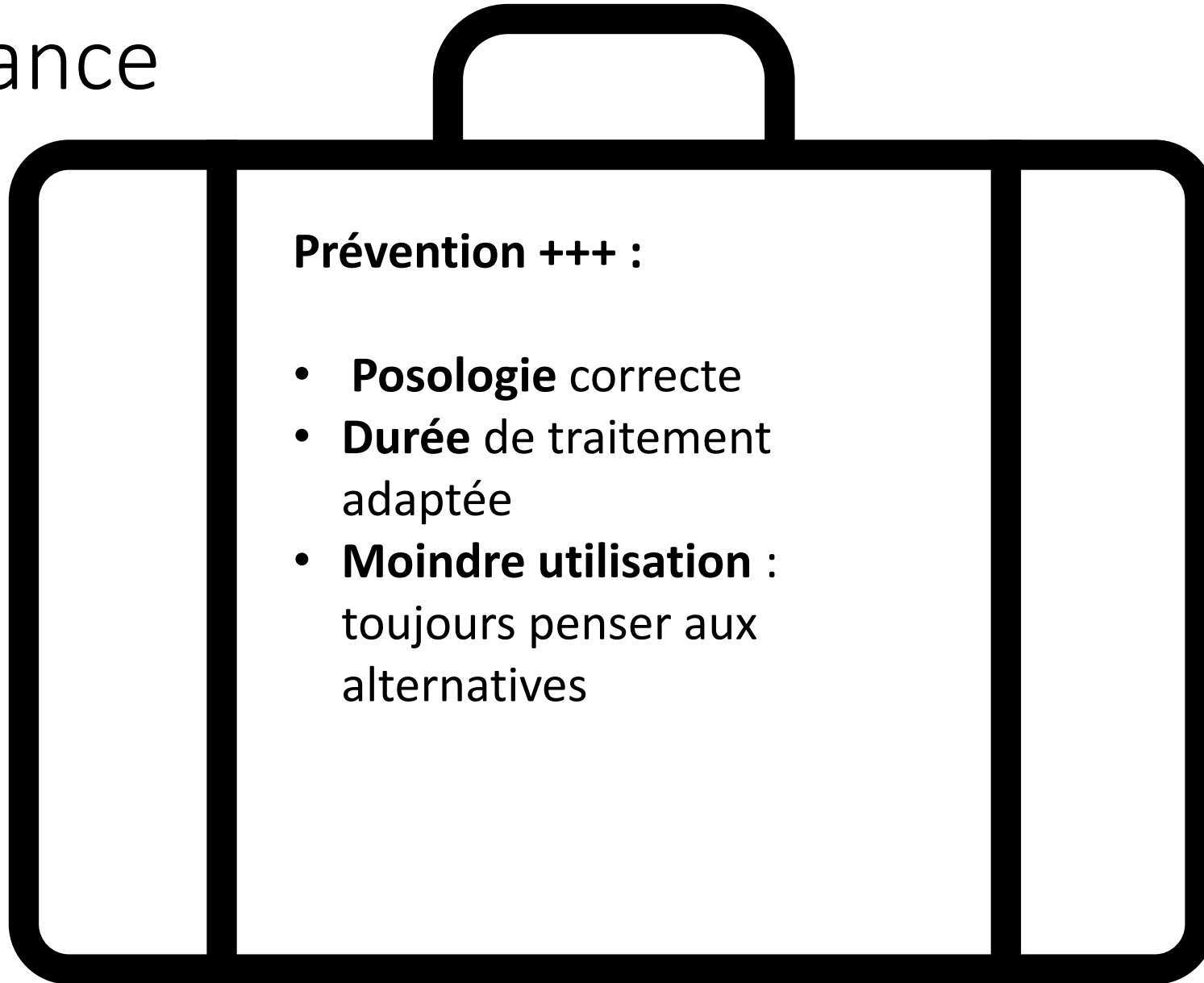
- Plus **récents**
- Chez bacilles à Gram négatif
- Bas niveau de R
- Facilite la sélection des mutants R par FQ et augmente l'effet des mutations
- **Transférable horizontalement entre bactéries**

CASFM

- **Entérobactérie (hors salmonelle) :**
 - R ciprofloxacine → R croisée à toutes les FQ
 - S ciprofloxacine → Tester chaque FQ
- **Streptocoque, aerococcus, haemophilus :**
 - S norfloxacine → « sensibles » à la moxifloxacine et « sensibles à forte posologie » à la lévofloxacine.
 - R norfloxacine → **Tester chaque FQ** et préciser qu'il existe un risque élevé de sélection in vivo de mutants résistants et d'échec clinique.
- **Acinetobacter :**
 - R a une FQ → R croisée à toutes les FQ
(mais niveau d'expression variable pour chaque molécule)
- **Staphylocoques :**
 - S norfloxacine → « sensibles » à la moxifloxacine et à la délafloxacine, et « sensibles à forte posologie » à la ciprofloxacine et à la lévofloxacine.
 - R norfloxacine → **Tester chaque FQ** et préciser qu'il existe un risque élevé de sélection in vivo de mutants résistants et d'échec clinique.
 - R lévofloxacine ou R moxifloxacine → R à toutes les FQ
(à l'exception de la délafloxacine dont il faut tester la sensibilité si nécessaire et déterminer la CMI)



Résistance

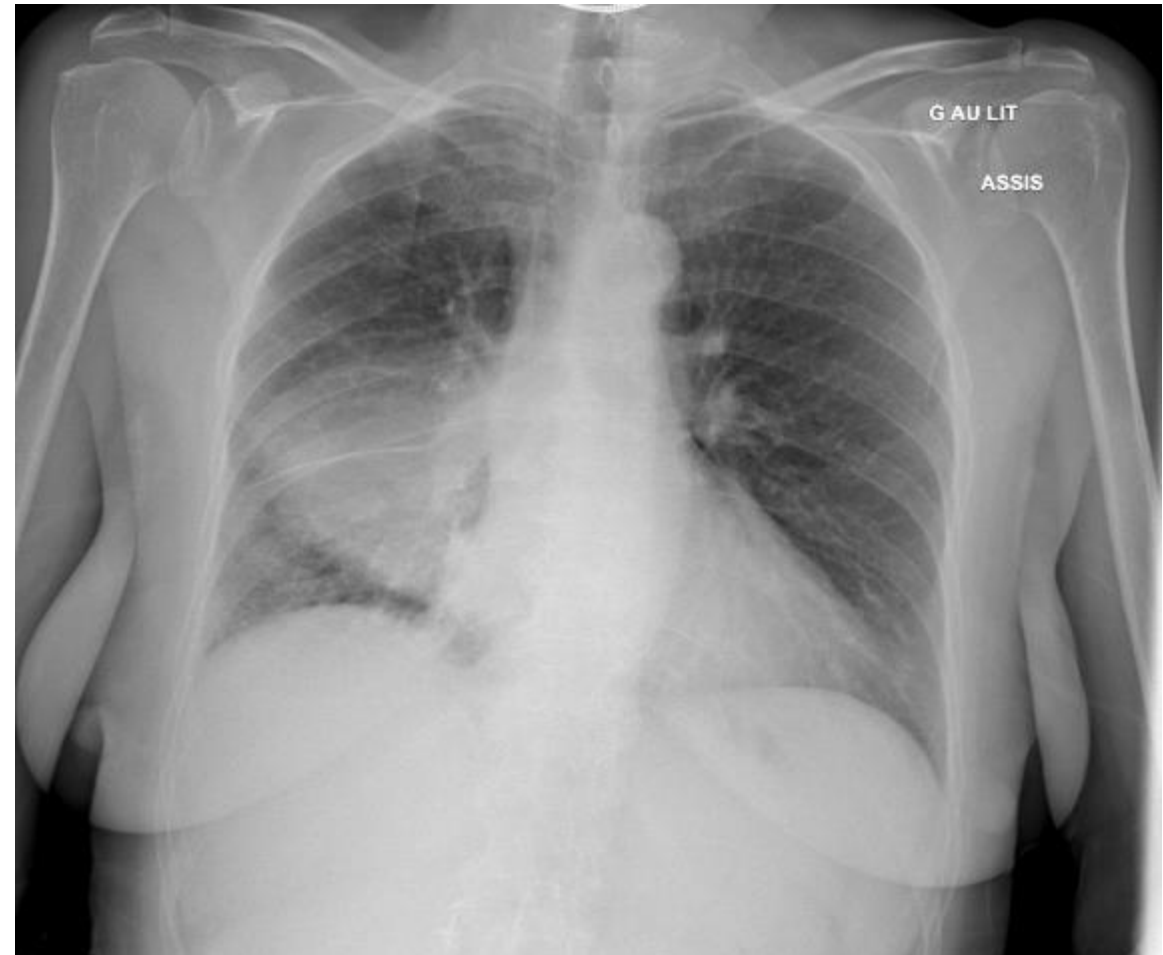


Cas clinique 3

- Patient âgée 63 ans

ATCD :

- Dyslipidémie
 - Diabète
 - Cholécystectomie
 - Éveinage bilatéral
 - Méralgie paresthésique droite
 - Épilepsie cryptogénique sous VIMPAT
 - Transplanté rénale en 2020 sous TACROLIMUS LP
-
- Oxygénoréquérante à 2L aux urgences
 - Contage : sa fille
 - Cliniquement : crépitant à droite
 - ECG normal, GDS : pas d'acidose



Cas clinique 3

- LIAT Grippe et COVID –
- AgU légionelle +



Cas clinique 3

- Quel antibiotique proposez vous ?
 - Céphalosporine 3^e génération + Clarithromycine
 - Ciprofloxacine + Clarithromycine
 - Levofloxacine
 - Ofloxacine
 - Ciprofloxacine

Cas clinique 3

ViDAL Hoptimal

Médicaments Dispositifs médicaux, parapharmacie Interactions, équivalences

Analyse d'ordonnance

Ordonnance virtuelle

ajouter un nouveau médicament

Tout supprimer

- LEVOFLOXACINE 500 mg cp
- TACROLIMUS 0,5 mg gél
- CLARITHROMYCINE 250 mg cp

Interactions

Contre-indication
 Déconseillé
 Précisation d'emploi
 A prendre en compte

III TACROLIMUS 0,5 mg gél + CLARITHROMYCINE 250 mg cp
 Immunosuppresseurs avec Clarithromycine
Risque: Augmentation très importante des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur par inhibition de son métabolisme hépatique.
Conduite à tenir: En cas d'association, contrôle strict de la fonction rénale, dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur et adaptation éventuelle de la posologie.
Rechercher une alternative pour :

TACROLIMUS 0,5 mg gel
 CLARITHROMYCINE 250 mg cp

Tableau 1 : Stratégie du choix antibiotique

| Gravité de la légionellose / terrain sous-jacent | Choix antibiotique |
|--|---|
| Légionellose non grave : Patient ambulatoire ou hospitalisé dans un service d'urgences ou en médecine | Monothérapie par Macrolide⁽¹⁾ : Azithromycine ⁽²⁾ ou clarithromycine ou roxithromycine ou josamycine ou spiramycine ou érythromycine |
| Légionellose grave : Patient hospitalisé dans un service de soins intensifs ou de réanimation, et/ou Patient immunodéprimé | Soit monothérapie par Fluoroquinolone⁽¹⁾ : lévofloxacine ou ofloxacine ou ciprofloxacine Soit association⁽³⁾ de 2 antibiotiques au sein des 3 familles d'antibiotiques suivantes : - Macrolide disponible par voie IV⁽¹⁾ : spiramycine ou érythromycine (en cas d'indisponibilité de la spiramycine) - Fluoroquinolone^(1,4) : lévofloxacine ou ofloxacine ou ciprofloxacine - Rifampicine |

(1) Substances actives listées au sein de chaque famille par ordre de préférence, basé selon le rapport bénéfice-sécurité d'emploi de chaque antibiotique dans cette indication.

(2) Recommandée dans la légionellose cette indication, hors-AMM dans la pneumonie

(3) Les associations comportant la rifampicine ne sont pas à privilégier.

(4) Les fluoroquinolones doivent être utilisées avec prudence notamment en institution en raison (i) du risque d'émergence de souches résistantes, (ii) du risque accru de tendinopathie, notamment chez les sujets âgés ou chez les sujets sous corticothérapie par voie générale, et (iii) des interactions avec les macrolides (effet potentialisateur sur l'allongement de l'intervalle QTc).

La moxifloxacine administrée par voies orale et intraveineuse, du fait de son profil de risques, étant réservée au traitement des pneumonies communautaires lorsqu'aucun autre antibiotique ne peut être utilisé, et ne pouvant pas être associée aux macrolides administrés par voie IV, est exclue de la stratégie thérapeutique à privilégier en cas de légionellose documentée.

Cf. schémas d'administration des antibiotiques en annexe 1.

Cf. argumentaire explicatif sur les choix antibiotiques recommandés dans la prise en charge des légionelloses en annexe 2.



EI

Effets indésirables

- SNC :

- Céphalées (6 –9%)
- Vertiges (3 –5%)
- Confusion / Psychose

- Dermatologique :

- Photo-toxicité (fqt)
 - Erythème diffus sur les zones photo-exposées «coup de soleil»
- Photo-allergie (rare)
 - Eczéma sur les zones photo-exposées
 - Exposition préalable ++

- Cardiovasculaire

- Allongement du QT : risque de bradycardie, torsade de pointe : Alerte moxifloxacin (2008)
- Anévrisme et de dissection aortique (2018)

Précautions



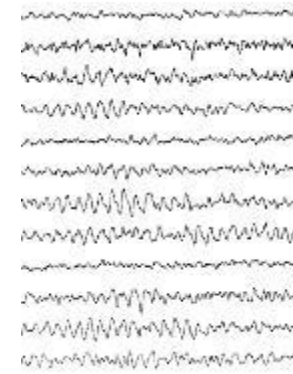
Prudence

- Personnes âgées
- Insuffisance rénale
- Certaines association médicamenteuses
- Grossesse (privilégier ciproflo)
- Enfant en période de croissance (arthrotoxicité)
Limitées aux situations où elles s'imposent pour des raisons bactériologiques comme la seule possibilité ; exclusivement instauré par des médecins expérimentés dans le traitement des infections sévères de l'enfant et de l'adolescent

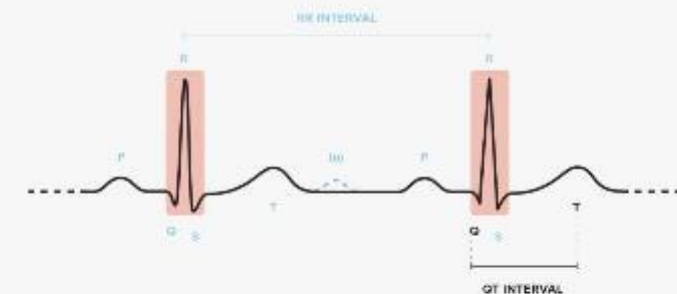


Contre indication

- Déficit en G6PD (Risque d'hémolyse) pour certaines fluoroquinolones
- ATCD Allergie
- Tendinopathie
- Épilepsie
- Allongement du QT pour certaines fluoroquinolones



QT prolongation



Interactions médicamenteuses

| Substances | Risque | Niveau de l'interaction | Recommandations |
|---|---|---|--|
| + Anticoagulants oraux | Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. | Précaution d'emploi | Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la fluoroquinolone et après son arrêt |
| + Clozapine | Avec la ciprofloxacine : Augmentation des concentrations de clozapine avec risque de surdosage, par diminution de son métabolisme hépatique par la ciprofloxacine. | Précaution d'emploi | Surveillance clinique et réduction éventuelle de la posologie de la |
| + Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes | Avec la moxifloxacine Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. | Contre-indication avec la moxifloxacine | |
| | Avec la lévofloxacine, la norfloxacine et l'ofloxacine : Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. | Précaution d'emploi | Surveillance clinique et électrocardiographique. |
| + Méthotrexate | Avec la ciprofloxacine : Augmentation de la toxicité du méthotrexate par inhibition de sa sécrétion tubulaire rénale par la ciprofloxacine. | Association déconseillée | |
| + Théophylline [et par extrapolation aminophylline] | Avec la ciprofloxacine et la norfloxacine : Augmentation de la théophyllinémie avec | Précaution d'emploi | Surveillance clinique et éventuellement de la théophyllinémie. |

| Substances | Risque | Niveau de l'interaction | Recommandations |
|---|---|-------------------------|--|
| | risque de surdosage [diminution du métabolisme de la théophylline]. | | |
| + Topiques gastro-intestinaux, antiacides, adsorbants, charbon | Diminution de l'absorption digestive des fluoroquinolones. | Précaution d'emploi | Prendre les topiques gastro-intestinaux et antiacides à distance des fluoroquinolones [plus de 2 heures, si possible]. |
| + Phénytoïne | Risque de diminution ou d'augmentation des taux sériques de phénytoïne. | Précaution d'emploi | Surveillance clinique et contrôle des concentrations plasmatiques de phénytoïne. |
| + Fer | Diminution de l'absorption digestive des fluoroquinolones. | Précaution d'emploi | Prendre les sels de fer à distance des fluoroquinolones [plus de 2 heures, si possible]. |
| + Sucralfate | Diminution de l'absorption digestive des fluoroquinolone. | Précaution d'emploi | Prendre le sucralfate à distance des fluoroquinolone [plus de 2 heures, si possible]. |
| + Zinc | Diminution de l'absorption digestive des fluoroquinolones. | Précaution d'emploi | Prendre les sels de zinc à distance des fluoroquinolones [plus de 2 heures, si possible]. |

EN PRATIQUE

- **Grossesse :**
 - **Dans la cystite aiguë et la colonisation urinaire gravidique :**
 - Les fluoroquinolones n'ont plus leur place dans ces indications (chez la femme enceinte comme en dehors de la grossesse (**HAS**)).
 - Traiter une femme enceinte : [cliquez ici](#).

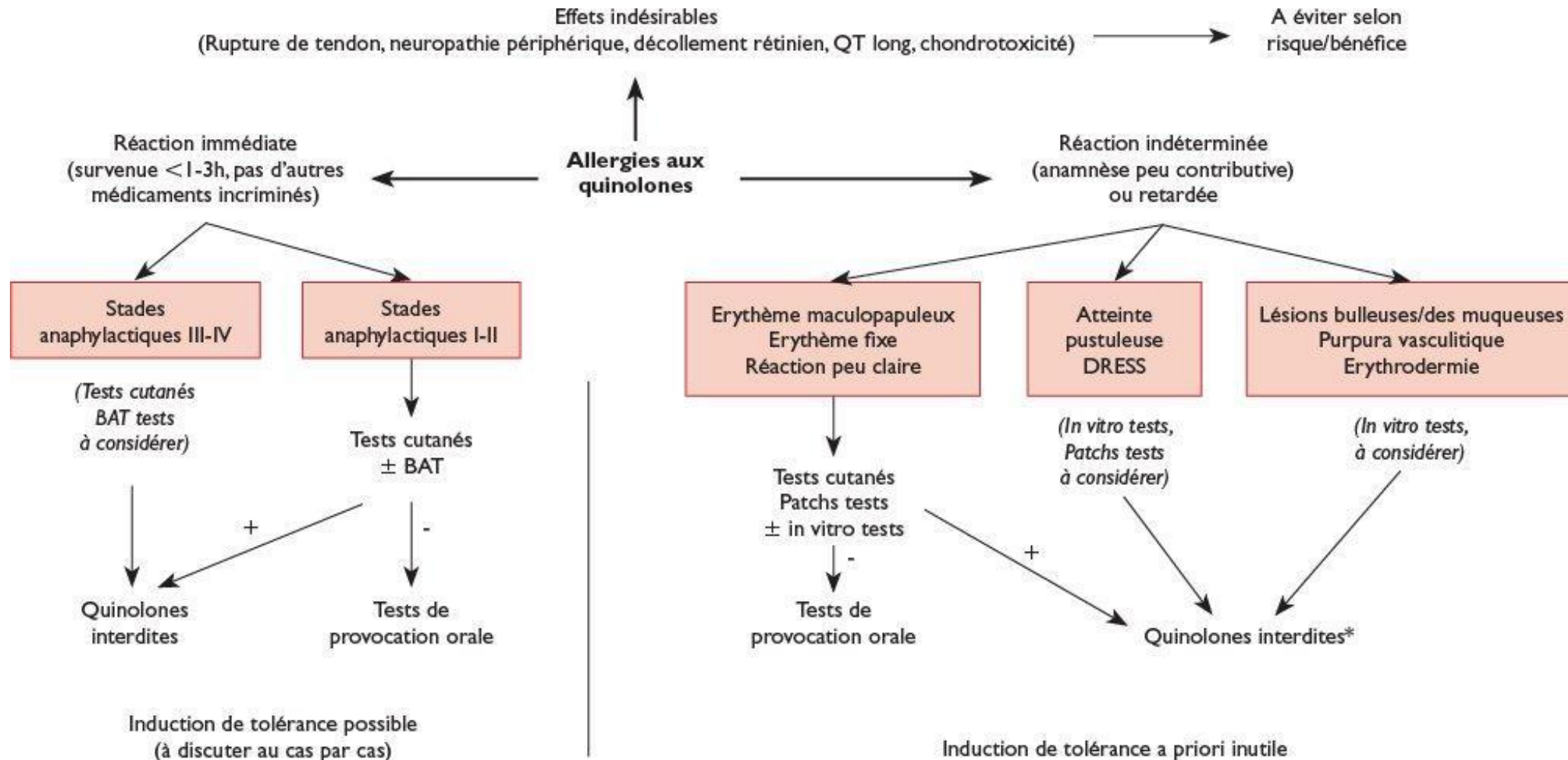
 - **Dans les autres indications, par voie orale ou injectable :**
 - La **ciprofloxacine** est la fluoroquinolone de 1ère intention quel que soit le terme de la grossesse.
 - Si cette option n'est pas adaptée, la **lévofloxacine** ou l'**ofloxacine** peuvent être utilisées en 2ème intention quel que soit le terme de la grossesse.
 - Pour les autres fluoroquinolones consulter leur fiche : **loméfloxacine, moxifloxacine, norfloxacine**.

 - **Par voie oculaire ou auriculaire :**
 - La **ciprofloxacine**, la **norfloxacine** ou l'**ofloxacine** peuvent être utilisées quel que soit le terme de la grossesse.

- **Allaitement :**
 - **Par voie orale ou injectable**
 - Au vu des données disponibles, l'utilisation des fluoroquinolones suivantes est envisageable chez une femme qui allaite (ordre alphabétique) : **ciprofloxacine, norfloxacine** en traitement de 3 jours, **ofloxacine**.
 - Pour les autres fluoroquinolones, il est préférable d'éviter d'allaiter.

 - **Par voie oculaire ou auriculaire**
 - L'utilisation de la **ciprofloxacine**, de la **norfloxacine** ou de l'**ofloxacine** est possible en cours d'allaitement.

Risque allergique

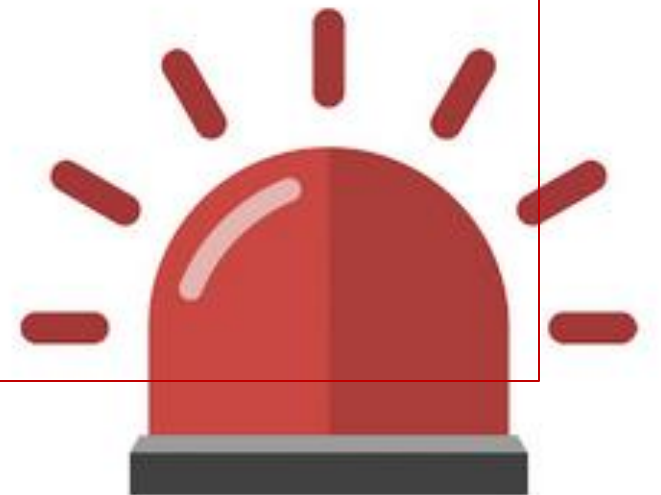




En pratique

Eviter de prescrire les Fluoroquinolones

- En traitement empirique (sauf pyélonéphrite ambulatoire, neutropénie fébrile ambulatoire)
- Si prise de quinolone dans les 6 derniers mois
- Présence d'une résistance de bas niveau (Entérobactéries)
- Si un autre antibiotique peut être utilisé
- A une posologie inférieure à celle recommandée
- Pour une durée inférieure à celle recommandée



Prescrire une Fluoroquinolone

- *Lorsque c'est le meilleur choix thérapeutique :*
 - *en termes de bénéfice par rapport à d'autres molécules, comme c'est le cas en particulier pour les infections ostéo-articulaires, certaines infections urinaires masculines et pyélonéphrites et certaines infections sur matériel*
 - *en termes de confort et d'acceptabilité : la seule alternative étant un traitement injectable*



Indications

- **Premières intension :**

- **Infection urinaires tissulaire** → Pyélonéphrite ambulatoire
 - ! Eviter si prise dans les 6 derniers mois, ou présence de résistance de bas niveau
- **Légionellose grave et/ou immunodéprimé** → Grave et/ou immunodéprimé (mono ou bithérapie)
 - ! non grave = Macrolide
- **Infections osseuses** → Sur documentation microbiologique
 - ! Jamais de monothérapie sur *Staphylococcus aureus*
- **Tuberculose résistante à la Rifampicine** → Sur documentation microbiologique intérêt de la MOXIFLOXACINE

- **Deuxième, troisième lignes :**

- **Impossibilité d'utiliser d'autres antibiotiques** (allergie vraie aux bêtalactamines contre indiquant leur utilisation)
- **Sur documentation microbiologie +++**
- **Diarrhées aigue bactérienne Fièvre typhoïde** → Traitement empirique = ceftriaxone, azithromycine, FQ?
 - ! *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile* = R aux FQ
 - ! Retour d'Asie = privilégier Azithromycine

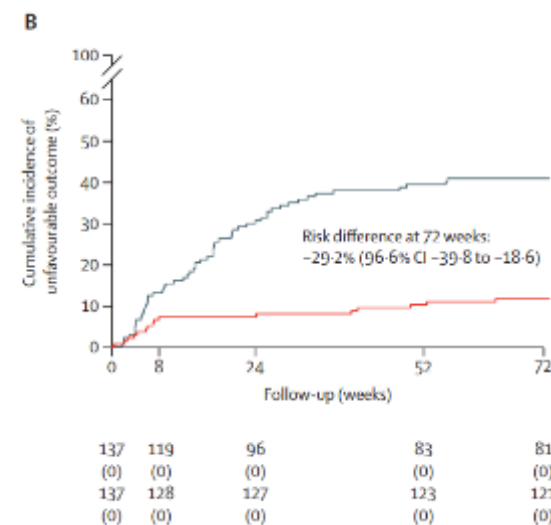
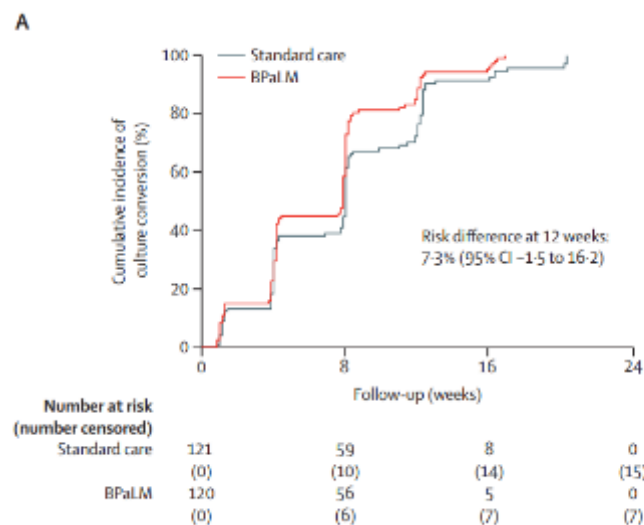
Short oral regimens for pulmonary rifampicin-resistant tuberculosis (TB-PRACTECAL): an open-label, randomised, controlled, phase 2B-3, multi-arm, multicentre, non-inferiority trial

Bern-Thomas Nyang'wa, Catherine Berry, Emil Kazounis, Ilaria Motta, Nargiza Parpieva, Zinaida Tigay, Ronelle Moodliar, Matthew Dodd, Varvara Solodovnikova, Irina Liverko, Shakira Rajaram, Mohammed Rassool, Timothy McHugh, Melvin Spigelman, David A Moore, Koert Ritmeijer, Philipp du Cros, Katherine Fielding, on behalf of the TB-PRACTECAL team*

Etude phase 2/3, randomisée, multicentrique, contrôlée, ouverte

• Résultats :

- Confirme la non infériorité de 6 mois de traitement par BPaLM (Bedaquiline, Pretomanide, Linezolide, Moxifloxacin) (n=151) comparé à 18 mois de traitement standard (n=152)
- Meilleure tolérance (EI 23% vs 48%)
- Confirme les recommandations de l'OMS 2022
- En France, pas de Pretomanide, remplacée par Delamanide (BDLM)



Utiliser les bonnes posologies

ANNEXE 7

A. Posologie standard et forte posologie : propositions européennes

Les concentrations critiques européennes (CA-SFM / EUCAST) sont basées sur les posologies suivantes; des alternatives posologiques aboutissant à une exposition identique à l'antibiotique sont acceptables.

Ce tableau ne doit pas être considéré comme une recommandation posologique dans la pratique clinique et ne remplace pas les recommandations posologiques locales ou nationales spécifiques. Cependant, si les pratiques nationales diffèrent de manière significative de celles énumérées ci-dessous, les valeurs critiques d'EUCAST peuvent ne pas être valides. Les situations où des posologies inférieures d'antibiotique sont administrés en standard ou à forte dose doivent être discutées localement ou régionalement. Ces posologies standards et fortes sont définies pour un adulte de poids standard, sans insuffisance rénale ou hépatique. Les règles d'adaptation posologiques doivent s'appliquer le cas échéant.

S

SFP

| Fluoroquinolones | Posologie standard | Forte posologie | Infections urinaires non compliquées | Situations particulières |
|------------------|---------------------------------|---------------------------------|--|--------------------------|
| Ciprofloxacin | 0,5 g x 2 oral ou 0,4 g x 2 IV | 0,75 g x 2 oral ou 0,4 g x 3 IV | | |
| Délafloracine | 0,45 g x 2 oral ou 0,3 g x 2 IV | - | | |
| Lévofoxacin | 0,5 g x 1 oral ou 0,5 g x 1 IV | 0,5 g x 2 oral ou 0,5 g x 2 IV | | |
| Moxifloxacin | 0,4 g x 1 oral ou 0,4 g x 1 IV | - | | |
| Norfloxacine | | - | 0,4 g x 2 oral (usage non-recommandé) | |
| Oxofloxacin | 0,2 g x 2 oral ou 0,2 g x 2 IV | 0,4 g x 2 oral ou 0,4 g x 2 IV | | |

Utiliser les bonnes durées de traitement



Infectious Diseases Now
Volume 51, Issue 2, March 2021, Pages 114-139



Guidelines

Anti-infectious treatment duration: The SPILF
and GPIIP French guidelines and
recommendations

Durées des traitements anti-infectieux.
Recommandations françaises SPILF et GPIIP

R. Gauzit ^a ✉, B. Castan ^b, E. Bonnet ^c, J.P. Bru ^d, R. Cohen ^e, S. Diamantis ^f, A. Faye ^g, H. Hitoto ^h, N. Issa ⁱ, D.
Lebeaux ^{j, k}, P. Lesprit ^l, L. Maulin ^m, D. Poitrenaud ⁿ, J. Raymond ^o, C. Strady ^p, E. Varon ^q, R. Verdon ^{r, s}, F. Vuotto ^t ...
J.P. Stahl ^v



Données de Résistances

Données de résistance en France 2020

| | (% R+I) Tous prélèvements | (% R+I) Hémocultures | % BLSE | Parmis BLSE % R Q | Parmis R Q % BLSE |
|-------------------------------|------------------------------|-------------------------|--------|----------------------|----------------------|
| Escherichia coli | | | 8.3 | 78.0 | 27.0 |
| <i>Acide nalidixique</i> | 19.0 | 20.2 | | | |
| <i>Ofloxacin</i> | 18.1 | 19.5 | | | |
| <i>Ofloxacin/Lévofoxacin</i> | 17.6 | 18.7 | | | |
| <i>Ciprofloxacine</i> | 13.3 | 14.9 | | | |
| Klebsiella pneumoniae | | | 10.3 | 86.0 | 64.0 |
| <i>Acide nalidixique</i> | 29.2 | 31.0 | | | |
| <i>Ofloxacin</i> | 30.1 | 33.0 | | | |
| <i>Ofloxacin/Lévofoxacin</i> | 29.7 | 32.4 | | | |
| <i>Ciprofloxacine</i> | 28.3 | 29.7 | | | |
| Enterobacter cloacae | | | 9.1 | 90.0 | 53.0 |
| <i>Acide nalidixique</i> | 31.8 | 28.4 | | | |
| <i>Ofloxacin</i> | 32.7 | 30.2 | | | |
| <i>Ofloxacin/Lévofoxacin</i> | 31.7 | 29.6 | | | |
| <i>Ciprofloxacine</i> | 26.2 | 26.6 | | | |
| Pseudomonas aeruginosa | | | | | |
| <i>Ciprofloxacine</i> | 18.3 | 16.2 | | | |
| SAMS | | | | | |
| <i>Fluoroquinolones</i> | 6.9 | 7.0 | | | |
| SARM | | | | | |
| <i>Fluoroquinolones</i> | 73.7 | 79.2 | | | |

Données de résistance en France 2020

| | | (% R+I) Tous prélèvements | (% R+I) Hémocultures | % BLSE | Parmis BLSE % R Q | Parmis R Q % BLSE |
|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------|--------|----------------------|----------------------|
| Escherichia coli | | | | 8.3 | 78.0 | 27.0 |
| | <i>Acide nalidixique</i> | 19.0 | 20.2 | | | |
| | <i>Ofloxacin</i> | 18.1 | 19.5 | | | |
| | <i>Ofloxacin/Lévofoxacin</i> | 17.6 | 18.7 | | | |
| | <i>Ciprofloxacine</i> | 13.3 | 14.9 | | | |
| Klebsiella pneumoniae | | | | 10.3 | 86.0 | 64.0 |
| | <i>Acide nalidixique</i> | 29.2 | 31.0 | | | |
| | <i>Ofloxacin</i> | 30.1 | 33.0 | | | |
| | <i>Ofloxacin/Lévofoxacin</i> | 29.7 | 32.4 | | | |
| | <i>Ciprofloxacine</i> | 28.3 | 29.7 | | | |
| Enterobacter cloacae | | | | 9.1 | 90.0 | 53.0 |
| | <i>Acide nalidixique</i> | 31.8 | 28.4 | | | |
| | <i>Ofloxacin</i> | 32.7 | 30.2 | | | |
| | <i>Ofloxacin/Lévofoxacin</i> | 31.7 | 29.6 | | | |
| | <i>Ciprofloxacine</i> | 26.2 | 26.6 | | | |
| Pseudomonas aeruginosa | <i>Ciprofloxacine</i> | 18.3 | 16.2 | | | |
| SAMS | <i>Fluoroquinolones</i> | 6.9 | 7.0 | | | |
| SARM | <i>Fluoroquinolones</i> | 73.7 | 79.2 | | | |

Données de résistance en France 2020

| | (% R+I) Tous prélèvements | (% R+I) Hémocultures | % BLSE | Parmis BLSE % R Q | Parmis R Q % BLSE |
|-------------------------------|------------------------------|-------------------------|--------|----------------------|----------------------|
| Escherichia coli | | | 8.3 | 78.0 | 27.0 |
| <i>Acide nalidixique</i> | 19.0 | 20.2 | | | |
| <i>Ofloxacin</i> | 18.1 | 19.5 | | | |
| <i>Ofloxacin/Lévofoxacin</i> | 17.6 | 18.7 | | | |
| <i>Ciprofloxacine</i> | 13.3 | 14.9 | | | |
| Klebsiella pneumoniae | | | 10.3 | 86.0 | 64.0 |
| <i>Acide nalidixique</i> | 29.2 | 31.0 | | | |
| <i>Ofloxacin</i> | 30.1 | 33.0 | | | |
| <i>Ofloxacin/Lévofoxacin</i> | 29.7 | 32.4 | | | |
| <i>Ciprofloxacine</i> | 28.3 | 29.7 | | | |
| Enterobacter cloacae | | | 9.1 | 90.0 | 53.0 |
| <i>Acide nalidixique</i> | 31.8 | 28.4 | | | |
| <i>Ofloxacin</i> | 32.7 | 30.2 | | | |
| <i>Ofloxacin/Lévofoxacin</i> | 31.7 | 29.6 | | | |
| <i>Ciprofloxacine</i> | 26.2 | 26.6 | | | |
| Pseudomonas aeruginosa | 18.3 | 16.2 | | | |
| SAMS | <i>Fluoroquinolones</i> | 6.9 | 7.0 | | |
| SARM | <i>Fluoroquinolones</i> | 73.7 | 79.2 | | |

Données de résistance en France 2020

| | (% R+I) Tous prélèvements | (% R+I) Hémocultures | % BLSE | Parmis BLSE % R Q | Parmis R Q % BLSE |
|-------------------------------|------------------------------|-------------------------|--------|----------------------|----------------------|
| Escherichia coli | | | 8.3 | 78.0 | 27.0 |
| <i>Acide nalidixique</i> | 19.0 | 20.2 | | | |
| <i>Ofloxacin</i> | 18.1 | 19.5 | | | |
| <i>Ofloxacin/Lévofoxacin</i> | 17.6 | 18.7 | | | |
| <i>Ciprofloxacine</i> | 13.3 | 14.9 | | | |
| Klebsiella pneumoniae | | | 10.3 | 86.0 | 64.0 |
| <i>Acide nalidixique</i> | 29.2 | 31.0 | | | |
| <i>Ofloxacin</i> | 30.1 | 33.0 | | | |
| <i>Ofloxacin/Lévofoxacin</i> | 29.7 | 32.4 | | | |
| <i>Ciprofloxacine</i> | 28.3 | 29.7 | | | |
| Enterobacter cloacae | | | 9.1 | 90.0 | 53.0 |
| <i>Acide nalidixique</i> | 31.8 | 28.4 | | | |
| <i>Ofloxacin</i> | 32.7 | 30.2 | | | |
| <i>Ofloxacin/Lévofoxacin</i> | 31.7 | 29.6 | | | |
| <i>Ciprofloxacine</i> | 26.2 | 26.6 | | | |
| Pseudomonas aeruginosa | | | | | |
| <i>Ciprofloxacine</i> | 18.3 | 16.2 | | | |
| SAMS | <i>Fluoroquinolones</i> | 6.9 | 7.0 | | |
| SARM | <i>Fluoroquinolones</i> | 73.7 | 79.2 | | |

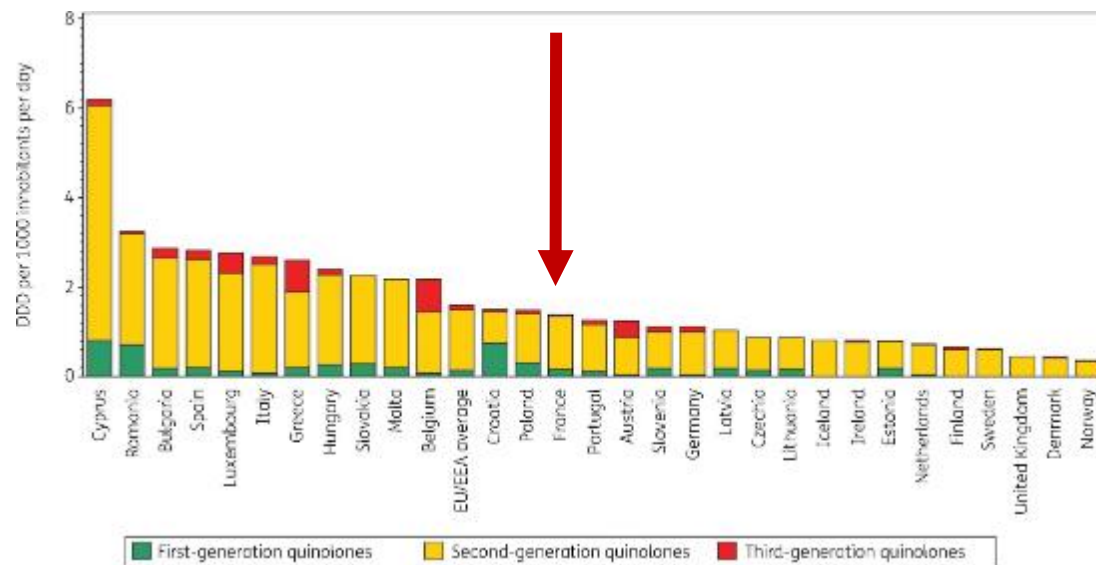
Votre épidémiologie locale à connaître

Résistances variables
selon épidémiologie locale

| | Voiron 2022 (1160 souches) | Grenoble 2022 (4833 souches) |
|-----------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| Amox/ampi | 44,3 | 52 |
| AMX+AC | 30,7 | 38 |
| Ticarcilline | 43,5 | 49,6 |
| TIC+AC | 20,7 | 27,2 |
| PIP+TZP | 3,3 | 5 |
| Ertapénème | 0,09 | 0,06 |
| Imipénème | 0 | 0,02 |
| Céfotaxime | 3,5 | 5,9 |
| Gentamicine | 2,5 | 5,2 |
| Tobramycine | 2,5 | 5,6 |
| Amikacine | 0,4 | 0,8 |
| Cotrimoxazole | 17,4 | 26,3 |
| A. Nalidixique | 10,5 | 19 |
| Oflo/norflo | 9,1 | 14,4 |
| Fosfomycine | 1,3 | 1,3 |

Epidémiologie de la résistance de *E. coli*
(dont BLSE) Voiron 2019-202/ Grenoble 2022
(2021 et 2022 : souches R)

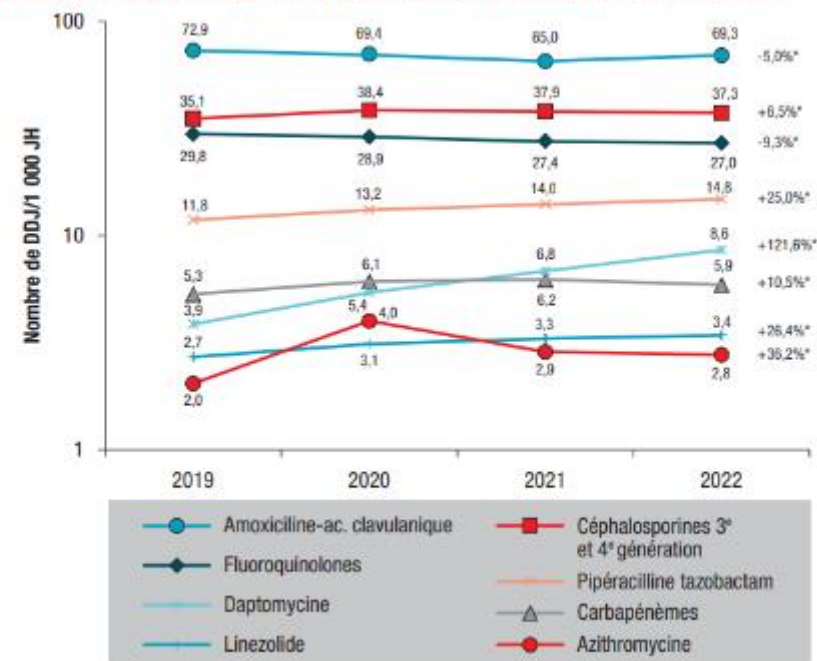
Consommations



Consumption of **quinolones** in the community, expressed in DDD per 1000 inhabitants per day, 30 EU/EEA countries, 2017.

Figure 1

Consommation d'antibiotiques ou familles d'antibiotiques dans la cohorte des 1 217 ES entre 2019 et 2022 en nombre de DDJ/1 000 JH (échelle logarithmique) et pourcentage d'évolution entre 2019 et 2022



ES : établissements de santé ; DDJ : doses définies journalières ; JH : journée d'hospitalisation.
* Différences significatives entre 2019 et 2022, $p < 0,05$.

Secteurs et consommations

MARS 2022

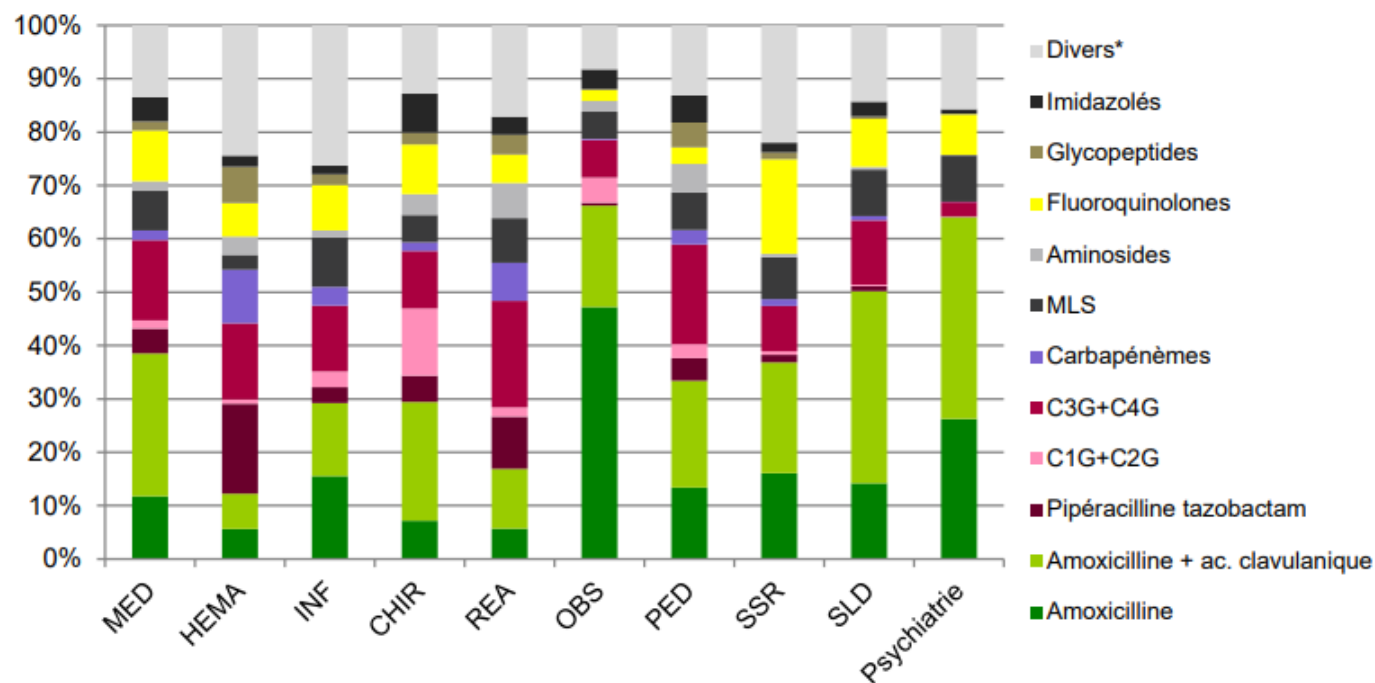
ANTIBIORÉSISTANCE

DONNÉES DE SURVEILLANCE

**SURVEILLANCE DE L'ANTIBIORÉSISTANCE
EN ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ**

Mission Spares. Résultats 2020

Figure 2. Répartition de la consommation d'antibiotiques par famille et secteur d'activité clinique



*Divers : Pénicillines G, M, V, ampicilline, ampicilline sulbactam, pivmécillinam, ceftaroline, ceftobiprole, cefiderocol, pipéracilline, ticarcilline, témocilline, ticarcilline ac clavulanique et aztréonam, sulfamides, cyclines, phénicolés, acide fusidique, fosfomycine, linézolide, colistine, nitrofurantoïne, daptomycine, tédizolide, rifampicine, fidaxomicine.

Résistances

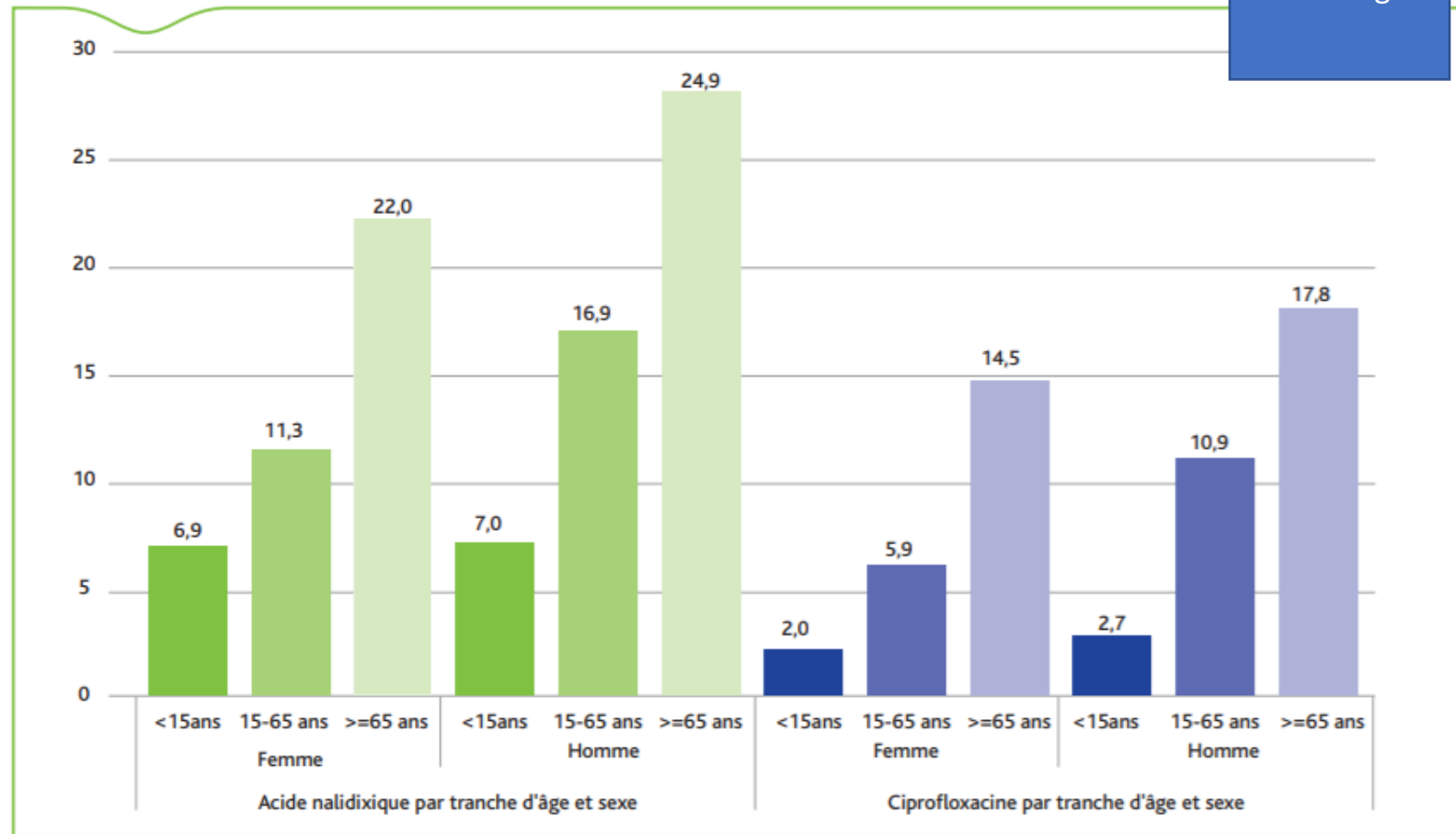
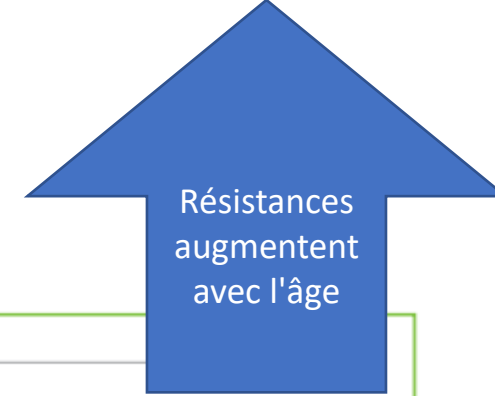


Figure 4. Résistance (I+R, %) aux quinolones en 2011 des souches d'*Escherichia coli* selon le sexe et les tranches d'âge

Résistances

Résistances variables
selon secteur d'activité

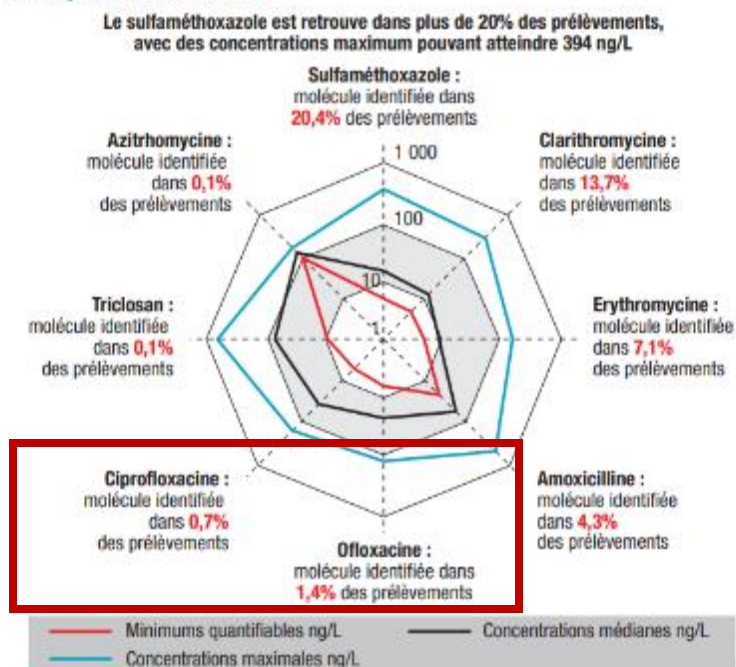
Rapport d'activité ONERBA 2018

| | | |
|--|---------------------------------|--|
| | SAMS | 5% |
| | SARM | communautaire <5% nosocomial 90% |
| | Streptococcus pneumoniae | <3% |
| | K. pneumoniae | 24% |
| | P. mirabilis | 13% |
| | K.aerogenes | 6% |
| | E. cloacae | 22% |
| | S. marcesens | 6% |
| | E. coli | Hôpital 13% Ville 11% EPAHD 19% |
| | Haemophilus influenzae | |
| | Neisseria gonorrhoeae | 35% |
| | Neisseria meningitidis | ND |
| | Pseudomonas aeruginosa | 17% |
| | Acinetobacter baumannii | 40-60% |
| | Campylobacter jejuni | 42% |
| | Campylobacter coli | 71% |
| | Legionella pneumophila | ND |
| | Mycoplasmes | ND |
| | Chlamydothila | ND |
| | Bactéries anaérobies | ND |
| | Mycobacterium tuberculosis | ND |

Prévention « One Health »

Figure 6

Dissémination des antibiotiques mesurée dans les eaux de surface (cours d'eau) en France. Données 2016-2019, Réseau Naiade, Office français de la biodiversité

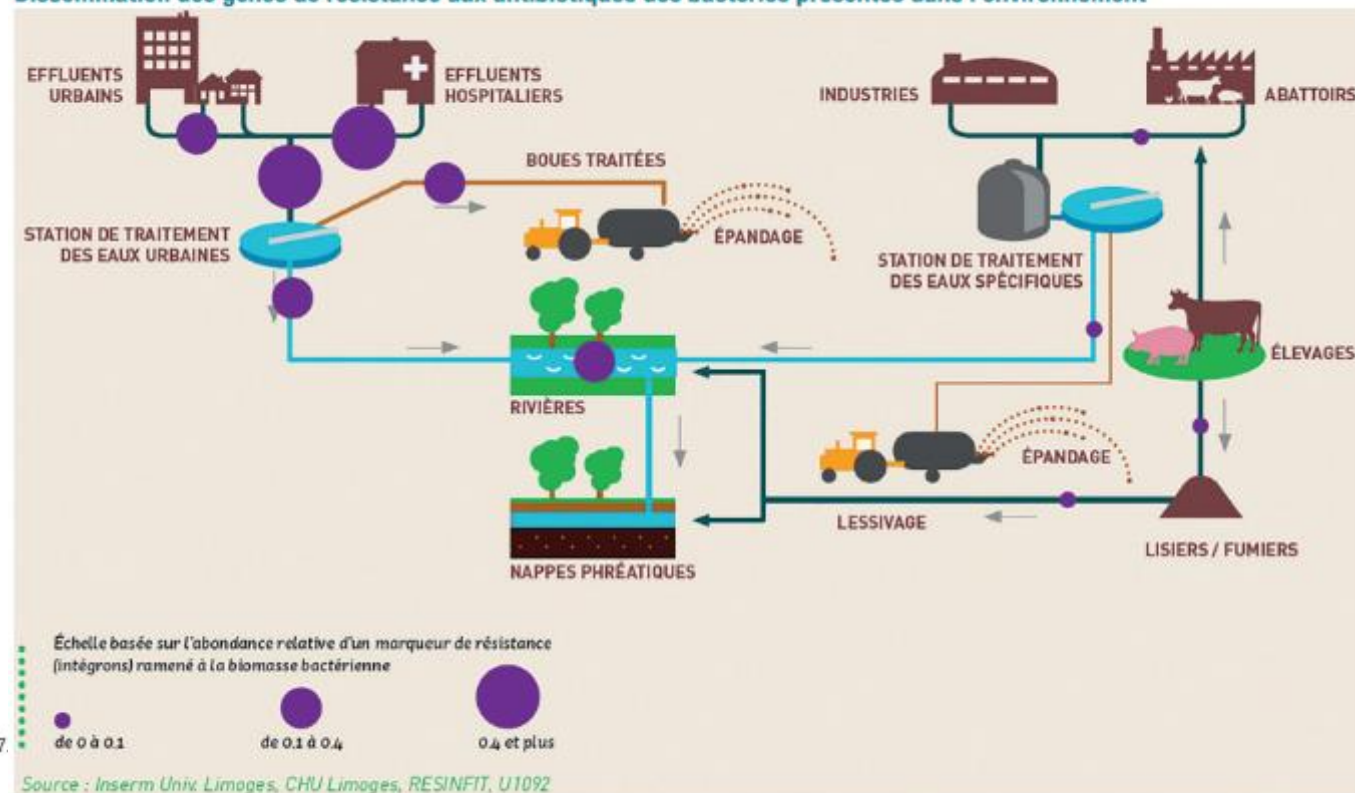


Source : Agence française de la biodiversité.

D'après Antibiotiques et résistance bactérienne : une menace mondiale, des conséquences individuelles. Saint-Maurice ; Santé publique France: 2019. p 7.

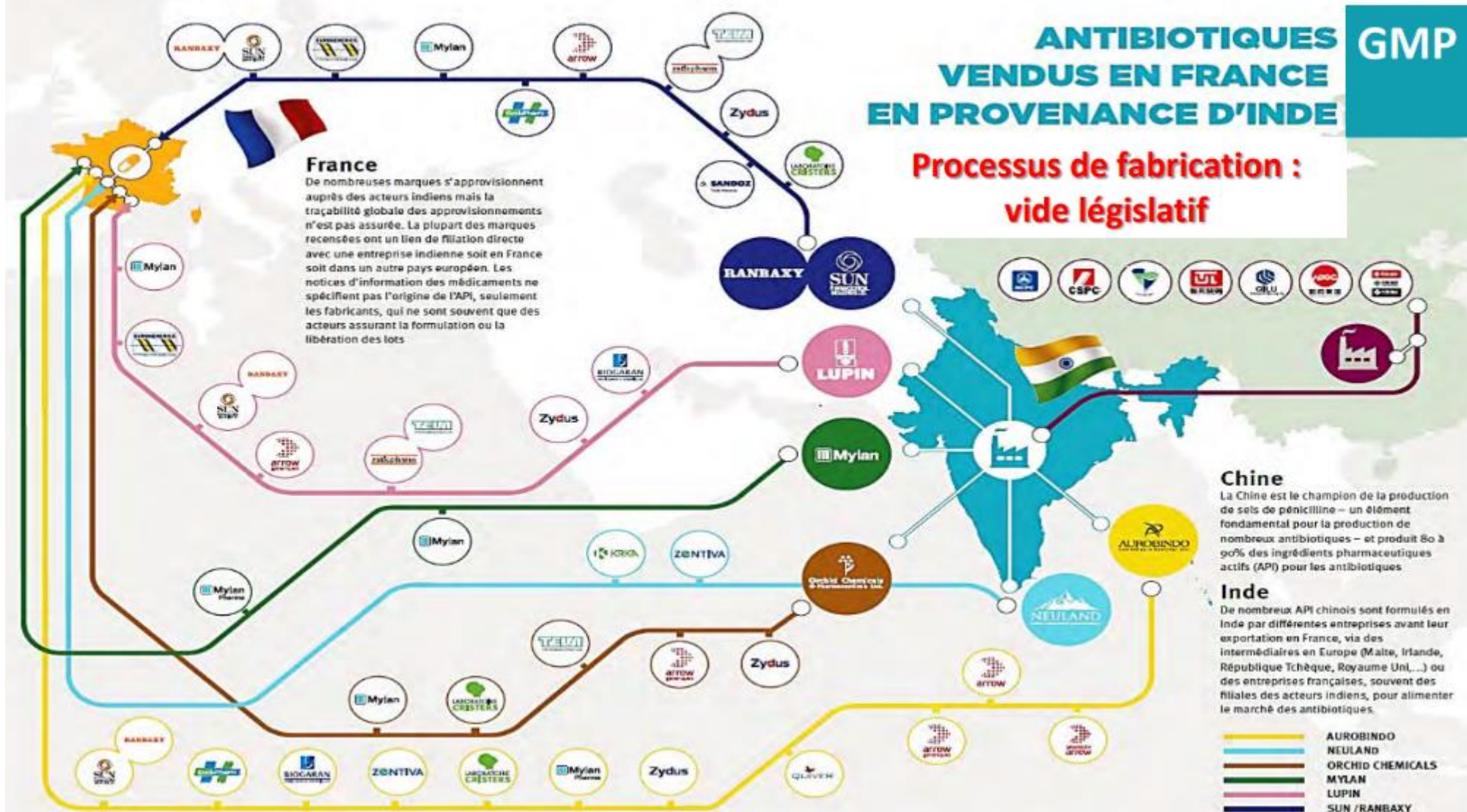
Figure 5

Dissémination des gènes de résistance aux antibiotiques des bactéries présentes dans l'environnement



D'après Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : une infection évitée, c'est un antibiotique préservé ! 2018. p 7.

La production pharmaceutique





Enquête sur les usines d'antibiotiques indiennes, fabriques d'antibiorésistance

Plus de 90 % de nos antibiotiques sortent des usines chinoises ou indiennes, dont une partie des effluents finissent dans l'environnement, créant des foyers d'antibiorésistance capables de se diffuser mondialement.

Par Alice Bomboy (envoyée spéciale en Inde) et Lise Barnéoud (envoyée spéciale en Inde)

Publié le 10 décembre 2018 à 19h00 - Mis à jour le 11 décembre 2018 à 06h32 - 🕒 Lecture 13 min.



« Les rejets quotidiens en ciprofloxacine correspondent à l'équivalent de ce qui est consommé en Suède en cinq jours »

[Enquête sur les usines d'antibiotiques indiennes, fabriques d'antibiorésistance \(lemonde.fr\)](https://www.lemonde.fr)

La production pharmaceutique

Infection (2017) 45:479–491
DOI 10.1007/s15010-017-1007-2



ORIGINAL PAPER

Environmental pollution with antimicrobial agents from bulk drug manufacturing industries in Hyderabad, South India, is associated with dissemination of extended-spectrum beta-lactamase and carbapenemase-producing pathogens

Christoph Lübbert^{1,2} · Christian Baars³ · Anil Dayakar⁴ · Norman Lippmann^{2,5} · Arne C. Rodloff^{2,5} · Martina Kinzig⁶ · Fritz Sorgel^{6,7}

Received: 27 February 2017 / Accepted: 8 March 2017 / Published online: 26 April 2017
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2017

- Hautes concentration de moxifloxacin, voriconazole, et fluconazole (694.1, 2500, and 236,950 µg/L)
- Présence d'entérobactéries productrices de BLSE et carbapénémases (OXA-48, NDM, et KPC) dans > 95% des 28 prélèvements autour des usines de production



A Gaddapotharam, les effluents des usines pharmaceutiques sont déversés directement dans ce lac qui servait autrefois à irriguer les rizières et les champs alentour. ALICE BOMBOY

La production pharmaceutique



Table 2 | Top 20 antibiotic resistance genes in the Indian lake.

| Resistance gene | Swedish lake | Indian lake |
|-----------------------------------|--------------|-------------|
| <i>sul2</i> | 0 | 37332 |
| <i>qnrD</i> | 0 | 20603 |
| <i>aph(6)-Ia</i> | 0 | 3221 |
| <i>aph(3')-Ib</i> | 0 | 2595 |
| <i>CMY2</i> | 0 | 778 |
| <i>sul1</i> | 0 | 713 |
| <i>qnrS</i> | 0 | 450 |
| <i>ant(3'')-Ia</i> | 0 | 396 |
| <i>dfrB1/dfrB5/dfrB6/dfrB8</i> | 0 | 216 |
| <i>GES</i> | 0 | 60 |
| <i>ere(A)/ere(C)</i> | 0 | 45 |
| <i>qnrC</i> | 0 | 45 |
| <i>mph(E)</i> | 0 | 44 |
| <i>dfrA1/dfrA15</i> | 0 | 36 |
| <i>erm(F)</i> | 0 | 32 |
| <i>ant(2'')-Ia</i> | 0 | 27 |
| <i>dfrA5/dfrA14/dfrA25/dfrA30</i> | 0 | 20 |
| <i>OXA-2</i> | 2 | 19 |
| <i>cmIA</i> | 0 | 18 |
| <i>tet(39)</i> | 0 | 18 |

Benatsson-Palme et al. Front Microbiol. 2014

**Menace mondiale aux
conséquences individuelles**



Médecine vétérinaire

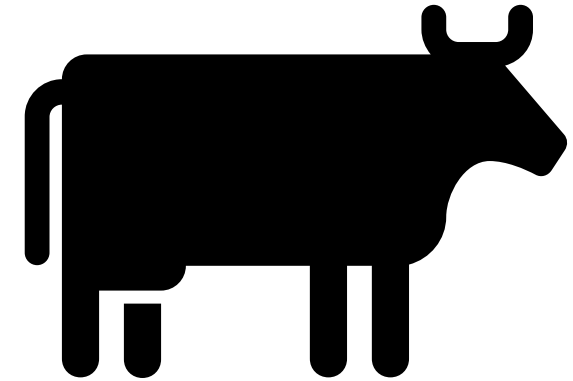


Tableau 15. *Escherichia coli* : sensibilité (%) aux antibiotiques pour les souches isolées de tous prélèvements chez les bovins (Réseau RESAPATH)

| Antibiotique/Antibiotic | Année | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | 2003 | | 2004 | | 2005 | | 2006 | | 2007 | | 2008 | | 2009 | | 2010 | | 2011 | | 2012 | | 2013 | | 2014 | | 2015 | | 2016 | | 2017 | | 2018 | |
| | n | %S | n | %S | n | %S | n | %S | n | %S | n | %S | n | %S | n | %S | n | %S | n | %S | n | %S | n | %S | n | %S | n | %S | n | %S | | |
| Acide nalidixique | 916 | 61,6 | 1143 | 58,9 | 965 | 60,2 | 837 | 58,9 | 952 | 58,6 | 1434 | 58,8 | 1011 | 61,1 | 1847 | 56,6 | 923 | 60,3 | 2961 | 58,3 | 2649 | 59,3 | 2617 | 63,0 | 3552 | 62,0 | 4622 | 66,8 | 4123 | 72,1 | 4566 | 75,4 |
| Fluméquine | 940 | 59,3 | 726 | 57,4 | 691 | 59,6 | 994 | 57,2 | 934 | 57,9 | 1367 | 57,3 | 991 | 55,2 | 1972 | 54,8 | 080 | 59,1 | 2169 | 58,0 | 2416 | 60,3 | 2312 | 61,8 | 2164 | 59,1 | 2064 | 65,6 | 1984 | 68,4 | 2125 | 70,5 |
| Acide oxolinique | 625 | 57,3 | 430 | 52,8 | 409 | 56,7 | 445 | 56,6 | 510 | 55,5 | 981 | 57,1 | 567 | 56,6 | 1180 | 55,6 | 259 | 56,3 | 1238 | 57,4 | 1354 | 58,3 | 1433 | 59,9 | 1325 | 56,0 | 1316 | 65,0 | 1034 | 66,2 | 1017 | 73,5 |
| Enrofloxacin | 1801 | 75,2 | 1838 | 72,8 | 1747 | 75,2 | 2112 | 72,0 | 2199 | 72,8 | 2960 | 73,0 | 2272 | 72,3 | 3223 | 71,3 | 568 | 75,2 | 4517 | 75,0 | 4444 | 76,3 | 4547 | 78,5 | 5117 | 78,4 | 6327 | 83,0 | 5878 | 88,7 | 6015 | 92,0 |
| Marbofloxacin | 1562 | 80,0 | 1888 | 78,5 | 1734 | 80,1 | 2083 | 76,7 | 2308 | 78,7 | 3022 | 78,4 | 2386 | 78,3 | 3327 | 77,4 | 490 | 79,0 | 4282 | 79,3 | 4064 | 80,2 | 4050 | 82,0 | 4916 | 81,7 | 5859 | 85,5 | 4920 | 89,5 | 5148 | 92,8 |
| Danofloxacin | 1002 | 67,0 | 1472 | 64,7 | 1428 | 67,6 | 1784 | 68,6 | 1540 | 69,0 | 1722 | 69,3 | 1609 | 70,3 | 1843 | 69,1 | 134 | 72,9 | 2114 | 71,5 | 2156 | 71,6 | 2147 | 76,5 | 2540 | 78,3 | 2858 | 82,4 | 1945 | 89,7 | 2114 | 92,7 |

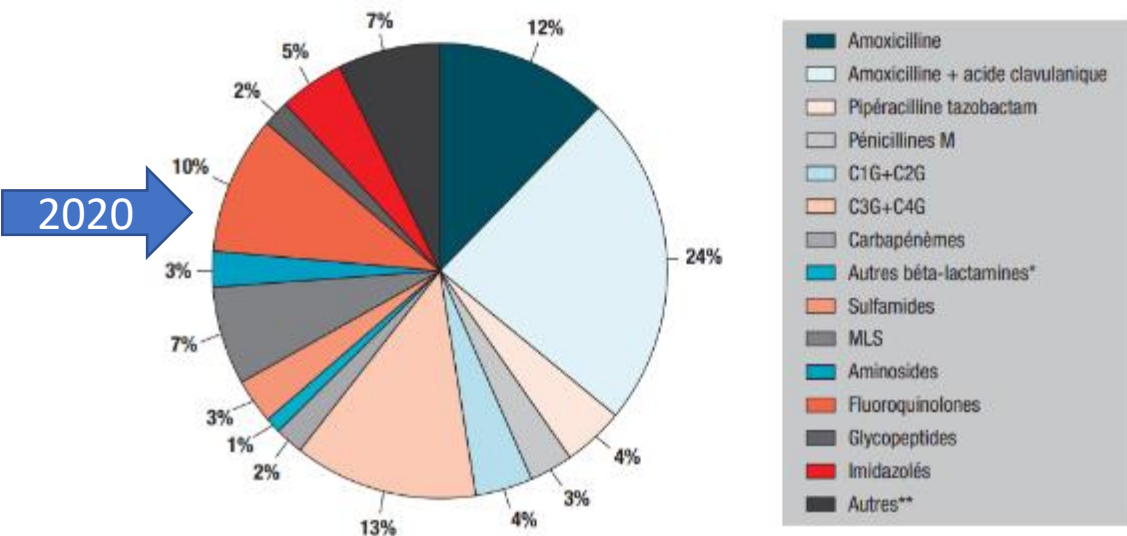
Diminution des consommations

ANTIBIORÉSISTANCE

DONNÉES DE SURVEILLANCE

CONSUMATION D'ANTIBIOTIQUES
EN SECTEUR DE VILLE EN FRANCE
2013-2023

Distribution des différentes familles d'antibiotiques, tous secteurs d'activité clinique confondus. Spares, France 2020

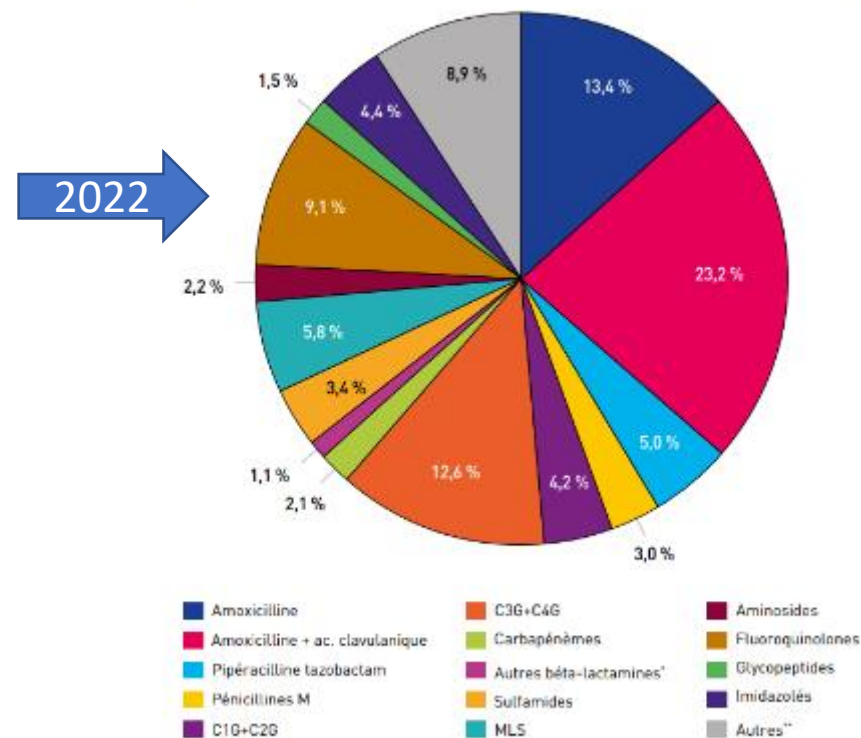


*Autres bêta-lactamines : pénicillines G, V, ampicilline, ampicilline subactam, pivmécillinam, ceftaroline, ceftobiprole, cefiderocol, pipéracilline, ticarcilline, témocilline, ticarcilline acide clavulanique et aztréonam.

**Autres : cyclines, phénicolés, acide fusidique, fosfomycine, linézolide, colistine, nitrofurantoïne, daptomycine, tédzolide, rifampicine, fidaxomicine.

MLS : macrolides, lincosamides et streptogramines.

FIGURE 1 | Distribution des différentes familles d'antibiotiques, tous établissements confondus (N = 1573). France, mission nationale Spares, données 2022

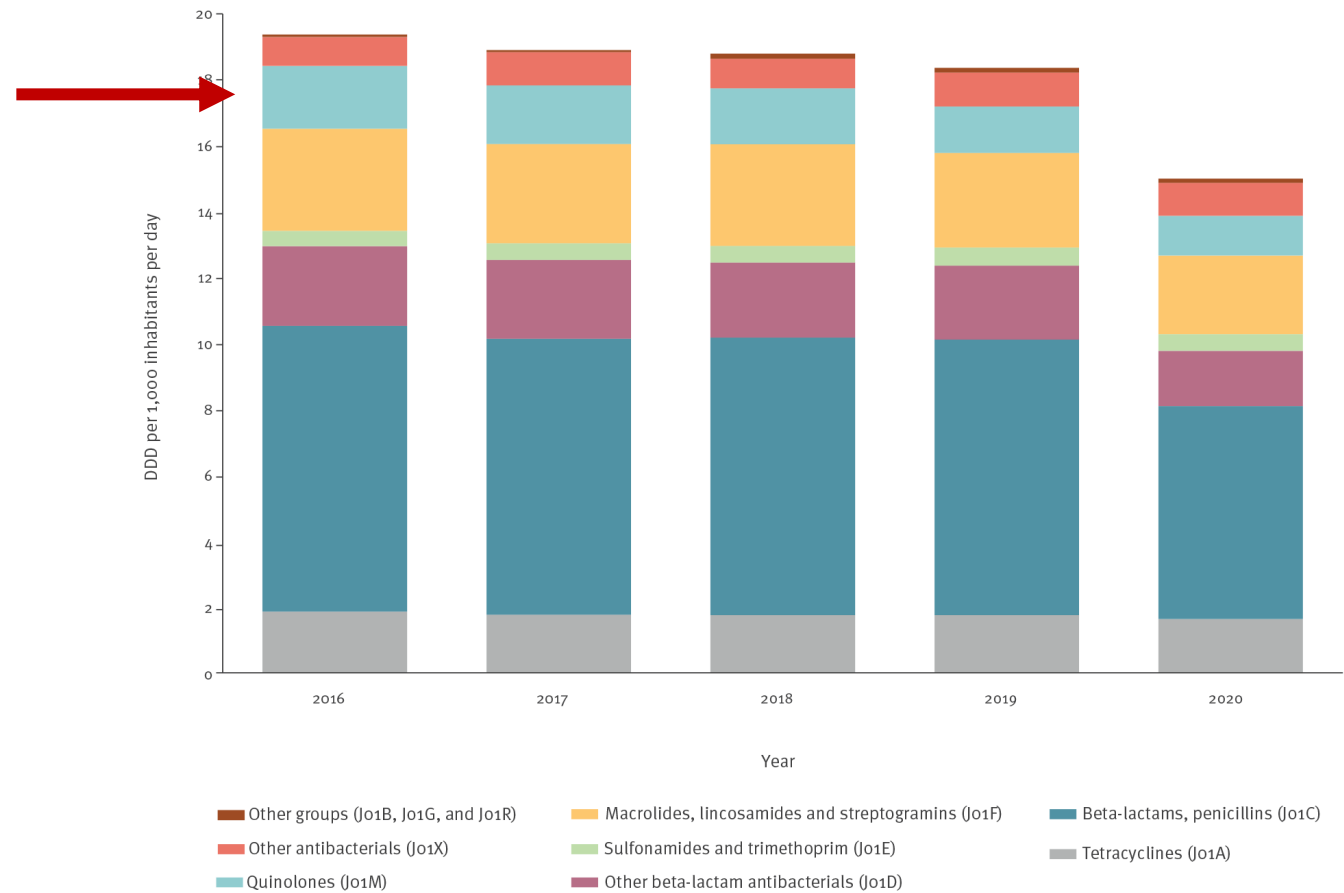


* Autres bêta-lactamines : Pénicillines G, V, ampicilline, ampicilline subactam, pivmécillinam, ceftaroline, ceftobiprole, cefiderocol, pipéracilline, ticarcilline, témocilline et aztréonam.

** Autres : cyclines, phénicolés, acide fusidique, fosfomycine, linézolide, colistine, nitrofurantoïne, daptomycine, tédzolide, rifampicine, fidaxomicine.



Diminution des consommations



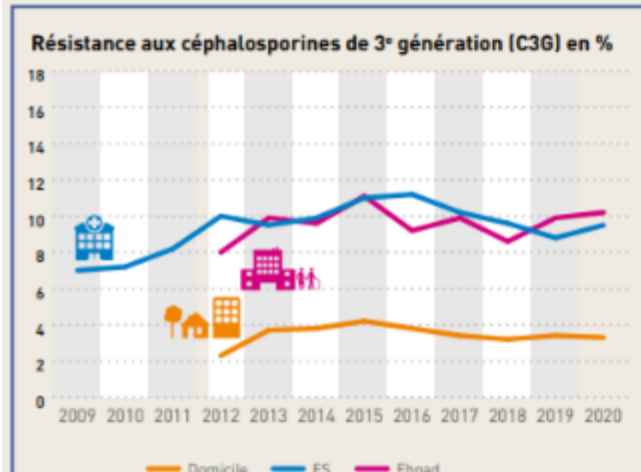
Consumption of antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the community, population-weighted mean, by ATC group, 29 EU/EEA countries, 2016–2020



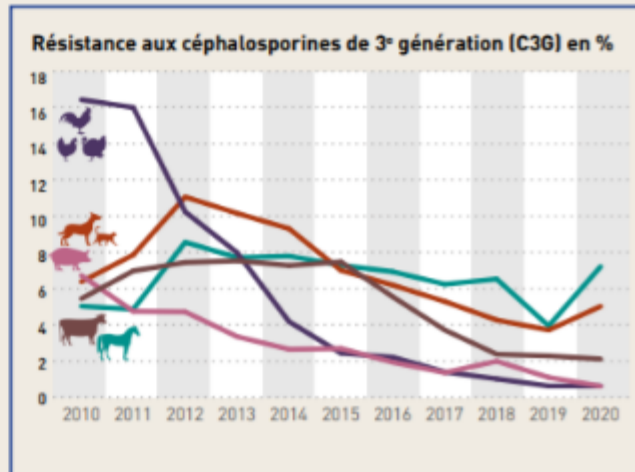
Diminution des consommations

ÉVOLUTION SUR 10 ANS DE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES CHEZ E. COLI EN SANTÉ HUMAINE ET ANIMALE

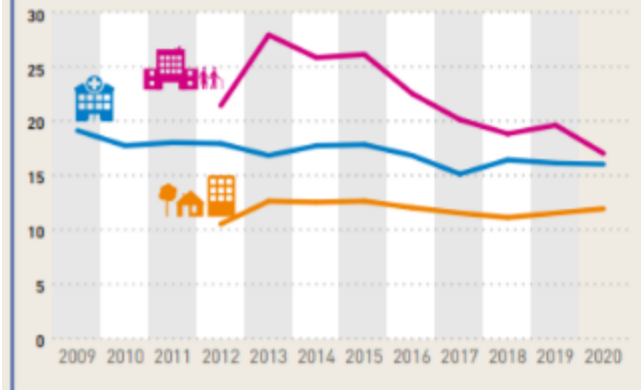
Chez l'humain



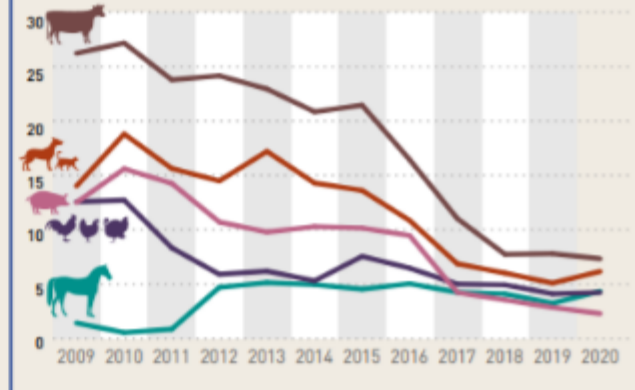
Chez l'animal



Résistance aux fluoroquinolones (FQ) en %



Résistance aux fluoroquinolones (FQ) en %



Conclusion

**Les quinolones c'est précieux,
c'est puissant...
il faut en prendre soin**



À conserver pour les utilisations où elles sont essentielles

Mise au point sur le bon usage des fluoroquinolones administrées par voie systémique chez l'adulte (ciprofloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine, norfloxacine, ofloxacine, péfloxacine).

Focus on the good use of systemic fluoroquinolones administered in adults (ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, ofloxacin, pefloxacin).

Christian Chidiac¹ pour le Groupe de Travail de la SPILF

Groupe de travail : C Chidiac¹, JD Cavallo², R Cohen³, M Dupon⁴, T Galperine⁵, R Garraffo⁶, B Garo⁷, R Gauzit⁸, G Gavazzi⁹, S Kouzan¹⁰, E Varon¹¹, T Lecompte¹², O Leroy¹³, E Senneville¹⁴, P Tattevin¹⁵, A Thiebault-Bertrand¹⁶, P Voiriot¹⁷ ;

Aussi, il faut :

- éviter de prescrire une FQ dans les situations où d'autres antibiotiques peuvent être utilisés ;
- ne pas prescrire des FQ de façon répétée chez un même patient, et tenir compte des antécédents de traitement par FQ, avec prise en compte d'une prescription antérieure d'une FQ dans les 6 mois précédents quelle qu'en soit l'indication de prescription (facteur important d'isolement de souche résistante) ;
- choisir la FQ la plus active sur la bactérie isolée ou présumée responsable de l'infection ;
- choisir la FQ qui a la pharmacocinétique la plus adéquate au site de l'infection ;
- respecter la posologie recommandée de la FQ car elle permet d'obtenir les objectifs PK/PD requis.

Ceci est difficile pour les bactéries appartenant aux espèces les moins sensibles (CMI proches de la concentration critique inférieure) ou ayant déjà un premier niveau de résistance ;

- associer à deuxième antibiotique (dans le but théorique d'élargir le spectre principalement, d'obtenir une synergie et de renforcer la bactéricidie, et de diminuer le risque d'émergence de souches bactériennes résistantes),
- utiliser de « fortes » posologies pour les espèces moins sensibles (ex : *P. aeruginosa*, *S. aureus*) ou les souches ayant acquis une résistance de premier niveau aux FQ. Il faut donc dépister les premiers niveaux de résistance à l'antibiogramme ;
- respecter la durée de traitement recommandée quand elles sont établies.

Au total, le choix dépend à la fois des règles de prescription précédemment énoncées, et de la balance bénéfique/risque qui peut amener à ne pas choisir la FQ les plus performante selon les données précliniques.

Merci pour votre attention