

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 Chidiac<sup>1</sup> pour le Groupe de Travail de la SPILF

Groupe de travail : C Chidiac<sup>1</sup>, JD Cavallo<sup>2</sup>, R Cohen<sup>3</sup>, M Dupon<sup>4</sup>, T Galperine<sup>5</sup>, R Garraffo<sup>6</sup>, B Garo<sup>7</sup>, R Gauzit<sup>8</sup>, G Gavazzi<sup>9</sup>, S Kouzan<sup>10</sup>, E Varon<sup>11</sup>, T Lecompte<sup>12</sup>, O Leroy<sup>13</sup>, E Senneville<sup>14</sup>, P Tattevin<sup>15</sup>, A Thiebault-Bertrand<sup>16</sup>, P Voiriot<sup>17</sup> ;

1 : CIRI INSERM U1111, Université Claude Bernard Lyon 1, Université Claude Bernard, Lyon, UFR Lyon Sud - Charles Mérieux, Maladies Infectieuses et Tropicales GHN HCL

2 : Ecole du Service de Santé des Armées, Bron

3 : Pédiatre, St Maur des Fossés

4 : Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Bordeaux

5 : Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Lille

6 : Pharmacologie, CHU de Nice

7 : Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Brest

8 : Réanimation et Infectiologie transversale, CHU Cochin, Paris

9 : Gériatrie, CHU de Grenoble

10 : Pneumologie, CH de Chambéry

11 : Bactériologie, HEGP, Paris

12 : Maladies Infectieuses, Lausanne, CH

13 : Réanimation et Maladies Infectieuses CH de Tourcoing

14 : Maladies Infectieuses et Tropicales, CH de Tourcoing

15 : Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale, Hôpital Pontchaillou, CHU de Rennes

16 : Hématologie ; CHU de Grenoble

17 : Cardiologie, Vandoeuvre les Nancy

Correspondance : Christian Chidiac, Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital de la Croix Rousse, Groupement Hospitalier Nord – Hospices Civils de Lyon, 103, Grande Rue de la Croix Rousse, F69317 Lyon cedex 04

Tel : 04 72 07 11 07

Fax 04 72 07 10 11

Mail : [christian.chidiac@univ-lyon1.fr](mailto:christian.chidiac@univ-lyon1.fr)

Remerciements Madame GAULIN, secrétaire de la SPILF, pour la coordination technique et le support.

## **MESSAGES CLES**

Les fluoroquinolones constituent une famille d'antibiotiques dont l'efficacité n'est plus à démontrer. Cependant, il était nécessaire de considérer leur effet collatéral sur le microbiote intestinal et sur l'évolution des résistances, de même que leur rapport risque/bénéfice en termes de toxicité, pour préserver leur usage dans les indications où elles paraissent essentielles.

C'est le but de ce travail collégial, qui a révisé un certain nombre de recommandations françaises pour distinguer sans ambiguïté les situations cliniques ne relevant pas de la prescription de quinolones (infections cutanées et des parties molles, endocardites infectieuses), de celles pour lesquelles leur utilisation demeure recommandée, en première ou en seconde intention.

### **Les quinolones restent indiquées en première intention :**

- dans les infections ostéo-articulaires et les infections du pied diabétique documentées (ces infections difficiles à traiter nécessitant très rapidement une parfaite documentation microbiologique). Leur utilisation en probabiliste doit être limitée au maximum.
- certaines infections urinaires (pyélonéphrite aigue simple, infections urinaires masculines ambulatoires en cas de fièvre et de mauvaise tolérance des signes fonctionnels urinaires),
- dans la légionellose (forme grave et/ou des immunodéprimés), la fièvre Q.
- les infections liées au bioterrorisme (en traitement prophylactique post exposition et en traitement curatif du charbon, de la peste, et de la tularémie).

### **Pour les autres indications, les fluoroquinolones restent indiquées en seconde ou troisième ligne :**

- **soit après documentation microbiologique ou en association** : urétrites, cervicites dues au gonocoque sensible aux quinolones, salpingites et endométrites (associer impérativement un traitement actif sur *N. gonorrhoeae* et anaérobies).
- **soit en cas d'impossibilité d'utiliser d'autres antibiotiques** (allergie vraie aux bêtalactamines contre indiquant leur utilisation) : pneumonies communautaires, pneumonie nosocomiale en absence d'argument pour une BMR, sinusites maxillaire aigue purulente, méningite en cas de suspicion de *N. meningitidis*, *H. influenzae*, *E. coli* et prophylaxie des infections invasives à *N. meningitidis*, infections intra abdominales, et infections spontanées du liquide d'ascite.
- **soit en seconde ou troisième intention (après échec par exemple)** : sinusites maxillaire aigue purulente, pneumonie communautaire, infections urinaires (cystite simple, cystite à risque de complication, infections urinaires masculines).

Aussi, les principales règles d'utilisation des fluoroquinolones méritent d'être rappelées :

(i) éviter de prescrire une FQ dans les situations où d'autres antibiotiques peuvent être utilisés ; (ii) 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 (facteur important d'isolement de souche résistante) ; (iii) 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 ; (iv) respecter la posologie recommandée de la FQ car elle permet d'obtenir les objectifs Pk/Pd requis.

## INTRODUCTION

De façon schématique, à une première génération de quinolones d'activité limitée aux entérobactéries et au traitement d'infections urinaires, a succédé une seconde génération, les fluoroquinolones (FQ), avec une action élargie notamment aux staphylocoques et à *Pseudomonas*, et pour les dernières nées une activité anti-pneumococcique.

Dès leur mise à disposition, l'intérêt clinique notable des FQ s'est accompagné d'une large utilisation en pratique, ce qui a eu pour conséquence un effet délétère en termes d'impact épidémiologique compte tenu de leur pression de sélection avec émergence de mutants résistants. L'actuelle émergence et diffusion des entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre étendu, dont les infections requièrent de grandes difficultés de prise en charge (nombreux échecs des traitements voire impasses thérapeutiques), sont favorisées par la prise d'antibiotiques parmi lesquels on identifie une part de responsabilité aux FQ quelle que soit l'indication de leurs prescriptions.

De plus, leurs profils de sécurité d'emploi en termes d'effets indésirables notamment à type de tendinopathies et/ou cardiaques (allongement de l'intervalle QT) entrent dans la considération de leurs utilisations.

L'EMA et l'ANSM ont toutes deux publié sur leur site les mises en garde concernant le rapport bénéfice/risque défavorable de l'utilisation de la moxifloxacine puis dans un second temps de la lévofloxacine. Un astérisque accolé aux noms de ces quinolones signifie, dans ce texte, que le groupe de travail a considéré que telle ou telle pathologie pouvait néanmoins justifier le recours à ces molécules.

Compte tenu de la menace liée aux résistances bactériennes, considérant l'impérieuse nécessité de respecter les règles de « bon usage » des anti-infectieux afin de préserver leur efficacité dans les situations où ils sont indispensables, et tenant compte du profil de risque propre de chaque FQ, l'utilisation de ces antibiotiques doit s'inscrire dans un cadre strict de prescription (indications limitées, schémas d'administration à respecter). Le recours aux FQ doit être très réfléchi et non automatique.

Selon leurs dates d'autorisation de mise sur le marché, on distingue les FQ les plus « anciennes » ; (péfloxacin (1984), norfloxacine (1985), ofloxacine (1986), ciprofloxacine (1987) des FQ plus récentes dites « anti-pneumococciques » ; (lévofloxacine (1998), moxifloxacine (2001)). A noter que la lévofloxacine est l'énantiomère S(-) (forme lévogyre) du racémique ofloxacine.

Cette mise au point rappelle les règles de bon usage de la ciprofloxacine, la lévofloxacine, la moxifloxacine, la norfloxacine, l'ofloxacine et la péfloxacine, administrées par voie systémique chez l'adulte, toutes FQ commercialisées à ce jour en France, et non celles retirées du marché (problèmes majeurs de sécurité d'emploi : sparfloxacine, trovafloxacine). Sont exclues du champ de cette mise au point :

- les quinolones de première génération (acide pipémidique, acide nalidixique),
- l'énoxacin, la loméfloxacine,
- les formes locales à usage ophtalmologique ou à usage auriculaire contenant des FQ,

- l'utilisation par voie générale des FQ chez l'enfant, la problématique n'étant pas la même que celle observée chez l'adulte.

D'une façon générale, les indications des quinolones en pédiatrie sont limitées aux situations où elles s'imposent pour des raisons bactériologiques comme la seule possibilité. Elles n'ont pas de place dans un traitement probabiliste. Par contre, leur bonne diffusion et leur remarquable absorption digestive peuvent amener à les prescrire PO pour éviter des traitements intraveineux contraignants chez l'enfant. Il s'agit toutefois de prescriptions réservées à des spécialistes, et cette mise au point est consacrée essentiellement à l'adulte.

## 1 - PHARMACODYNAMIE

### 1.1 Mécanisme d'action

Les FQ agissent en inhibant la réplication de l'ADN bactérien des espèces sensibles. Elles ont pour cible les topo-isomérases de type II : l'ADN-gyrase cible principale chez les bactéries à Gram négatif, et la topo-isomérase IV, cible principale chez les bactéries à Gram positif. Chacune de ces 2 enzymes est constituée de 2 sous-unités sous forme de dimères, la sous-unité A étant responsable de l'activité catalytique (*GyrA* pour l'ADN gyrase et *ParC* pour la topo-isomérase IV) et la sous-unité B de la production d'énergie par hydrolyse de l'ATP (*GyrB* pour l'ADN gyrase et *ParE* pour la topo-isomérase IV). L'ADN gyrase permet le surenroulement négatif de la molécule d'ADN au moment de la réplication. La topo-isomérase IV est plus spécifiquement impliquée dans la décaténation des chromosomes fils en fin de réplication. Les FQ, en se fixant au niveau des complexes ADN gyrase et topo-isomérase IV, bloquent leur activité, inhibent la réplication de l'ADN et aboutissent ainsi à la mort bactérienne.

Pour atteindre leur cible intra-cytoplasmique, les FQ hydrophiles pénètrent passivement dans la cellule bactérienne au travers de canaux protéiques (les porines) situés au niveau de membrane externe bactérienne, mais également au travers les lipides membranaires pour les plus lipophiles d'entre elles. La perméabilité aux FQ varie en fonction des types de porines présents dans les différentes espèces bactériennes. La concentration de FQ dans les cellules bactériennes est la résultante de la perméabilité de la paroi bactérienne et de l'action de différents systèmes de pompes d'efflux qui expulsent par un système de transport actif l'antibiotique au travers de la membrane cytoplasmique, de la paroi bactérienne et de la membrane externe.

### 1.2 Activité *in vitro*

Les FQ sont **bactéricides** et leur activité anti-bactérienne *in vitro* varie selon les espèces bactériennes (cf. Tableau I) : la lévofloxacine et la moxifloxacine sont les FQ qui présentent la meilleure activité *in vitro* sur les staphylocoques, le pneumocoque et les streptocoques. Chez les bactéries à Gram négatif, la ciprofloxacine et la lévofloxacine sont les plus actives *in vitro*. Les FQ sont actives sur la plupart des mycobactéries, la moxifloxacine étant la plus active sur *Mycobacterium tuberculosis*. Les FQ sont par contre peu actives sur les entérocoques et *Pseudomonas aeruginosa* est résistant à la moxifloxacine.

## 1.3 Résistances acquises

### 1.3.1 Mécanismes de résistances

L'émergence des résistances acquises est essentiellement liée à des mutations dans les cibles des FQ, c'est-à-dire l'ADN gyrase et la topoisomérase IV. Ces mutations peuvent se cumuler et aboutir à une résistance de haut niveau.

Les mutations les plus fréquentes sont surtout localisées dans la sous-unité A de la DNA gyrase codée par *gyrA* et plus rarement la sous-unité B codée par *gyrB* chez les bactéries à Gram négatif, et dans la topoisomérase IV, surtout dans la sous-unité A codée par *parC*, plus rarement dans la sous-unité B codée par *parE* chez les bactéries à Gram positif. Ces résistances acquises par mutation de la cible sont croisées entre FQ, mais avec différents niveaux d'expression phénotypique qui font que lorsque la mutation confère une résistance de bas niveau, certaines FQ peuvent être classées intermédiaires (voire résistantes) alors que d'autres restent classées sensibles à l'antibiogramme.

Les mécanismes de résistance liés à une surexpression des pompes d'efflux sont également fréquents chez les bactéries à Gram négatif et donnent en général des résistances de bas niveau croisées avec d'autres familles d'antibiotiques qui varient en fonction des pompes d'efflux impliquées.

D'autres mécanismes de résistance acquis sont plus rares, comme une imperméabilité liée à des mutations altérant les porines, la production par des gènes plasmidiques de protéines capables de protéger l'ADN gyrase des FQ (Qnr) et/ou d'enzymes inactivateurs des FQ (AAC(6')-Ib-cr). Les résistances conférées par les protéines Qnr sont de très bas niveau, avec le plus souvent des CMI qui restent sous la concentration critique inférieure. L'enzyme AAC(6')-Ib-cr est le premier enzyme capable d'inactiver les aminosides et les quinolones par acétylation : les quinolones les plus touchées sont les plus hydrophiles comme la ciprofloxacine et la norfloxacine, alors que la lévofloxacine n'est pas touchée.

### 1.3.2 Niveau des résistances

Le risque d'acquisition de résistances varie avec les espèces bactériennes. Les résistances acquises sont surtout fréquentes avec *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. aureus*, *N. gonorrhoeae* et *Campylobacter* spp (cf. Tableau II). Elles sont croisées entre FQ, avec différents niveaux d'expression phénotypique. L'existence d'un taux > 10% de résistance acquise impose la réalisation d'un prélèvement avec étude de la sensibilité aux antibiotiques pour orienter le traitement et limite l'utilisation des FQ en traitement probabiliste.

### 1.3.3 Mutations et facteurs de risque des résistances aux fluoroquinolones

En fonction des espèces bactériennes et du niveau des CMI rencontré chez les souches sauvages, une mutation isolée de l'ADN gyrase ou de la topoisomérase C est susceptible de conférer (*P. aeruginosa*, *S. aureus*) ou non (*E. coli*, *N. gonorrhoeae*, *H. influenzae*...) une résistance phénotypique aux FQ en une seule étape. Chez *E. coli*, *Salmonella* spp., *N.*

*gonorrhoeae* ou *H. influenzae* une mutation de premier niveau confère à l'antibiogramme une résistance à l'acide nalidixique, mais la souche reste catégorisée sensible avec des CMI augmentées pour les FQ. Des échecs cliniques plus fréquents sont décrits avec les souches de *Salmonella typhi* qui ont une sensibilité diminuée aux fluoroquinolones (mutant de premier niveau) [1]. Chez *S. pneumoniae*, une mutation isolée dans *parC* entraîne une faible augmentation de la CMI de lévofloxacine à 2 mg/L, avec un risque de sélection d'une seconde mutation conférant une résistance de haut niveau aux fluoroquinolones [Low D., 2004] et la possibilité d'échecs thérapeutiques lors de traitements par lévofloxacine [2]

L'utilisation des FQ pour le traitement d'infections dues à des souches porteuses d'une mutation de premier niveau fait courir le risque de sélection d'une seconde mutation conférant une résistance de haut niveau aux FQ. Il est donc important de pouvoir détecter les mutants de premier niveau pour adapter la thérapeutique et assurer le suivi épidémiologique de la résistance aux fluoroquinolones. Cette détection peut se faire sur l'antibiogramme, en suivant les recommandations du Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) [3].

Plusieurs études concernant diverses espèces bactériennes montrent qu'un traitement récent par FQ est, à côté d'autres facteurs qui varient avec le type d'infection, un facteur constamment associé avec l'isolement de bactéries résistantes aux FQ. Dans le cadre des pyélonéphrites aiguës communautaires, les facteurs de risque indépendants associés avec l'isolement d'une souche d'*E. coli* résistante aux FQ sont dans l'ordre, les antécédents dans les 6 mois d'un traitement par FQ, la présence d'un cathétérisme urinaire ou les antécédents d'une hospitalisation récente dans les 6 mois [4]. Une étude cas-contrôle montre après analyse multivariée que les facteurs indépendants associés avec une infection/colonisation à *S. pneumoniae* résistant à la lévofloxacine sont dans l'ordre, l'origine nosocomiale de la souche, une exposition antérieure aux FQ, une maladie obstructive pulmonaire chronique et la résidence dans un établissement de long séjour [5].

On a pu également montrer des relations entre l'importance de l'usage des FQ dans la communauté et la fréquence à l'hôpital des résistances aux FQ chez *E. coli* [6]. De plus, l'emploi important des FQ en milieu hospitalier favorise l'émergence des résistances à la méticilline chez *S. aureus* [6]. La relation entre une utilisation inappropriée des FQ, le développement de résistances à cette classe antibiotique et le risque augmenté d'échec thérapeutique qui y est associé doit conduire à promouvoir un usage raisonné et pertinent de ces molécules [7].

#### **1.4 Impact des FQ sur la flore intestinale**

L'impact des FQ sur la flore intestinale est faible sur la flore anaérobie, provoque une diminution limitée des bactéries aérobies à Gram positif et une diminution importante des bactéries à Gram négatif aérobies [8]. Les traitements par fluoroquinolones sélectionnent des mutants résistants au sein du microbiote intestinal (*E. coli*) et rhino-pharyngé (streptocoques alpha-hémolytiques), quelles que soient les doses utilisées [9, 10]. L'utilisation des FQ a également été associée à la sélection de souches de *Clostridium difficile* résistantes à haut niveau aux FQ, en particulier celles du clone hypervirulent de ribotype 027 [11].

## 2 - PHARMACOCINETIQUE

La ciprofloxacine, la lévofloxacine, la moxifloxacine, l'ofloxacine et la péfloxacine sont des FQ disponibles à la fois sous formes orale et intraveineuse. Elles présentent une relative homogénéité de leurs paramètres pharmacocinétiques, avec toutefois quelques spécificités.

La norfloxacine n'est disponible que par voie orale.

### 2.1 Biodisponibilité, absorption

La biodisponibilité orale des FQ est bonne, variant de 70 à 100%. Un relais par voie orale après un début de traitement par voie IV peut, donc se faire facilement, car il permet de maintenir un niveau comparable d'exposition à l'antibiotique.

Le profil pharmacocinétique est superposable entre les deux voies d'administration, sauf pour la ciprofloxacine dont la biodisponibilité est plus faible.

Pour la ciprofloxacine, en terme d'aire sous la courbe ( $AUC^1$ ), une perfusion sur 60 minutes de 400 mg IV toutes les 12 heures est équivalent à une dose orale de 500 mg toutes les 12 heures tandis qu'une perfusion de 400 mg IV toutes les 8 heures est équivalent à une dose orale de 750 mg toutes les 12 heures. Le  $T_{max}$  est de 1 à 2 heures.

L'administration d'une FQ au cours d'un repas ralentit son absorption, sans toutefois modifier la quantité totale résorbée. Le pic plasmatique est réduit de façon modeste (< 20%) mais l' $AUC$  n'est pas affectée. En pratique, les FQ peuvent être prises sans recommandations particulières vis-à-vis des repas.

### 2.2 Concentrations sériques

La relation entre la dose administrée et les concentrations dans le sang des différentes FQ est linéaire dans la gamme de dose utilisée en thérapeutique.

### 2.3 Diffusion tissulaire

La liaison des FQ aux protéines plasmatiques est modérée (30 à 50%) et se fait essentiellement sur l'albumine, ce qui exclut les risques d'interactions par déplacement des sites de fixation et favorise un passage extravasculaire rapide.

Le Tableau III résume les principales caractéristiques pharmacocinétiques des FQ [12-26].

La lipophilie élevée et le faible poids moléculaire des FQ favorisent leur diffusion tissulaire, classant ces molécules parmi les antibiotiques à diffusion tissulaire significative.

Ainsi, observe-t-on un rapport (R) concentrations tissulaires/concentrations plasmatiques :

- entre 1 et 2 : dans le parenchyme et le liquide prostatique, les ganglions mésentériques, l'os spongieux et le liquide interstitiel ;
- $\geq 2$  : dans le parenchyme pulmonaire et le film alvéolaire, les sécrétions bronchiques, le tissu rénal, dans les organes gynécologiques et dans la sphère ORL ;
- susceptible d'être de 5 à  $\geq 20$  : dans les macrophages, y compris alvéolaires et les polynucléaires sanguins ;

- $\leq 1$  : dans l'os cortical, la salive et les larmes.

L'ensemble de ces éléments explique leur volume apparent de distribution élevé, variant de 1,3 à 5 L/Kg.

Ces antibiotiques sont donc adaptés au traitement de nombreuses infections tissulaires et à celles à germes intracellulaires.

Enfin, la pénétration dans le LCR est plutôt bonne, en dépit d'une grande variabilité [5 à 87%], nécessitant parfois de fortes posologies (pour les plus anciennes FQ) s'accompagnant d'un risque de toxicité centrale.

## 2.4 Métabolisme, élimination

Excepté l'ofloxacine et la lévofloxacine, les FQ subissent à des degrés divers un métabolisme hépatique par les CYP 450, 1A2 et 3A4. Des glucurono- et sulfo-conjugaisons sont aussi possibles (moxifloxacine). Tous les métabolites produits sont microbiologiquement inactifs. Les FQ les plus anciennes montrent un effet inhibiteur du CYP 1A2, exposant à un risque d'interaction médicamenteuse (ex : théophylline). Les plus récentes ne semblent pas interférer avec le métabolisme d'autres médicaments.

La voie d'élimination varie d'une FQ à une autre. L'élimination peut être majoritairement rénale (ofloxacine, lévofloxacine) ou hépatique (péfloxacine) ou les deux à la fois (ciprofloxacine, moxifloxacine). A noter que la métabolisation hépatique de la péfloxacine donne parmi ses métabolites principaux, la norfloxacine. Selon les voies prédominantes d'élimination des fluoroquinolones, des ajustements posologiques sont nécessaires (ciprofloxacine, ofloxacine, lévofloxacine, norfloxacine).

Leur demi-vie d'élimination varie de 4 heures (ciprofloxacine) à 12-15 heures (moxifloxacine).

Compte tenu de leurs propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, l'administration se fait en 1 prise quotidienne (lévofloxacine, moxifloxacine) ou 2 prises quotidiennes (ofloxacine, lévofloxacine dans certaines indications) ou en 2 voire 3 prises (ciprofloxacine).

## 3 - OBJECTIF PHARMACOCINETIQUE-PHARMACODYNAMIQUE [PK/PD] D'UN TRAITEMENT PAR FLUOROQUINOLONES (Tableau IV)

La bactéricidie des FQ est rapide et est concentration-dépendante [27]. Cette bactéricidie s'accompagne d'un effet post-antibiotique (EPA) prolongé [28].

En termes de PK/PD, cela se traduit par une efficacité liée à la relation qui existe entre :

- l'aire-sous-la-courbe obtenue après une administration ( $AUC_{24h}$ ) et la  $CMI_{90}$  pour le germe impliqué,
- et/ou la concentration maximale obtenue après une administration ( $C_{max}$ ) et la CMI pour le germe impliqué.

Plus les rapports  $C_{max}/CMI$  et/ou  $AUC/CMI$  sont élevés, plus l'éradication bactérienne est intense [29, 30].

L'effet thérapeutique est maximal si le ratio  $C_{max}/CMI$  (QI = quotient inhibiteur) est  $\geq 8-2$  (la posologie utilisée doit permettre d'obtenir des pics de concentration plasmatique d'une valeur au moins égale à 8-12 fois la CMI). Dans les infections pulmonaires communautaires sévères à *S. pneumoniae* ou à *S. aureus* traitées par lévofloxacine, un QI de 12,2 permet d'obtenir 99% d'évolution clinique favorable et 100% d'éradication bactérienne, contre seulement 83% et 81% si le QI est inférieur à 12 [29]. De la même façon, l'évolution des bactériémies à *P. aeruginosa* traitées par ciprofloxacine est favorable dans  $\geq 90\%$  lorsque le QI est au moins égal à 8 [31].

Les valeurs du rapport  $AUC_{24h}/CMI$  corrélés à une évolution clinique favorable et à une éradication microbiologique varient dans la littérature en fonction du type d'infection et des bactéries étudiées et sont différentes selon que l'on utilise la concentration totale (fraction libre + liée) de l'antibiotique ou la seule fraction libre (environ 70%). Les valeurs cibles, permettant des pourcentages élevés d'évolution clinique favorable et d'éradication microbiologique, sont pour :

- pour *S. pneumoniae* :  $AUC_{24h} / CMI = 50$  (ou 30-40 si fraction libre seule). La probabilité d'éradication microbiologique lors du traitement de pneumopathies communautaires à *S. pneumoniae* est de 100 % pour une valeur de la fraction libre  $AUC_{24h} / CMI > 33,7$ , contre 64 % en dessous de 33,7 [32].
- Pour les infections sévères, essentiellement respiratoires nosocomiales (*S. aureus*, entérobactéries, *P. aeruginosa*), une valeur  $AUC_{24h} / CMI > 125$  permet d'obtenir plus de 80% de succès clinique et microbiologique, alors qu'une valeur inférieure à 125 ne permettait d'obtenir que 40% de succès clinique et 30% d'éradication microbiologique [33].
- Pour la lévofloxacine une valeur cible plus basse a été retrouvée ( $AUC_{24h} / CMI = 87-110$  ou 61-77 si fraction libre seule) [34].
- pour *P. aeruginosa*, avec une valeur de  $AUC_{24h} / CMI = 123$  (86 si fraction libre seule) permet une probabilité de plus de 90% de guérison pour des bactériémies à *P. aeruginosa* traitées par ciprofloxacine associée à une bêta-lactamine [31].

Chez les *cocci* à Gram positif, les meilleures caractéristiques PK/PD sont en règle générale obtenues avec la moxifloxacine et la lévofloxacine. Chez les entérobactéries et chez *P. aeruginosa* avec la lévofloxacine et la ciprofloxacine (notamment vis à vis de *P. aeruginosa*).

Le QI et l'AUIC sont aussi des indicateurs pharmacodynamiques du risque de sélection de mutants résistants. Ce risque est minimal lorsque  $QI \geq 10$  ou quand  $AUIC \geq 100$ . comme cela a pu être montré avec *P. aeruginosa* et les bacilles à Gram négatif [35, 36].

La notion de concentration prévenant les mutations (CPM) se définit comme la concentration d'antibiotique à laquelle aucun mutant n'apparaît pour une souche donnée en présence d'un inoculum bactérien élevé ( $>10^{10}$  bactéries). Le maximum de risques de sélection de mutants résistants se situe dans la fenêtre de concentrations comprise entre la CMI et la CPM (Figure 1) [37]. Le maintien de concentrations de l'antibiotique supérieures à la CPM pendant 20% de l'intervalle entre deux doses limite considérablement l'émergence de mutants résistants, comme cela a pu être montré sur modèle animal pour la lévofloxacine

et *S. aureus* [38]. Les CPM varient en fonction des couples FQ/espèce bactérienne ; CPM de la moxifloxacine plus basses que celles de la lévofloxacine sur les souches cliniques de *S. pneumoniae* ; CPM de la ciprofloxacine plus basses que celles de la lévofloxacine sur des souches cliniques de *P. aeruginosa* [39]. Il faut également noter que les CPM sont plus élevées pour les mutants de premier niveau, d'où un risque accru d'acquisition d'une mutation de second niveau, conférant une résistance aux FQ.

L'ensemble de ces données PK/PD est en faveur d'un nombre d'administrations réduit, avec une dose unitaire « forte ».

La lévofloxacine est la forme lévogyre de l'ofloxacine. Cette forme lévogyre a l'avantage d'avoir des CMI plus basses (généralement une dilution) et des concentrations sériques plus élevées (généralement le double) que l'ofloxacine. De ce fait, les paramètres pharmacocinétiques/pharmacodynamiques de la lévofloxacine sont toujours meilleurs que l'ofloxacine, devant faire privilégier la lévofloxacine. Cependant, récemment L'EMA et l'ANSM ont toutes deux émis des mises en garde concernant le rapport bénéfice/risque défavorable de l'utilisation de la lévofloxacine. De ce fait, la balance bénéfice/risque amène dans de nombreuses situations cliniques où les deux molécules ont des profils PK/PD suffisants à proposer l'ofloxacine.

#### **4 - PRINCIPES D'UN TRAITEMENT PAR FLUOROQUINOLONE**

Compte tenu du mécanisme d'action, des résistances, des propriétés pharmacologiques des FQ, il convient de respecter les règles suivantes.

La prescription d'une FQ résulte d'une évaluation du rapport bénéfice-sécurité d'utilisation, établi dans le cadre des indications du libellé de l'AMM, et comme pour tout antibiotique, les critères de choix sont cliniques (localisation et sévérité), bactériologiques, pharmacologiques et individuels (terrain, comorbidité(s), déficience(s) notamment insuffisance rénale).

L'EMA et l'ANSM ont toutes deux émis des mises en garde concernant le rapport bénéfice/risque défavorable de l'utilisation de la moxifloxacine [41] puis dans un second temps la lévofloxacine [42]. Un astérisque accolé aux noms de ces quinolones signifie que le groupe de travail a considéré que la pathologie traitée pouvait néanmoins justifier le recours à ces molécules.

Outre le profil de risques, la prescription de FQ doit notamment faire considérer :

- L'impact du choix du lieu de traitement : domicile, hôpital, établissement d'hébergement pour personnes âgées, ce d'autant que l'impact sur les flores commensales est d'autant plus à considérer que les personnes vivent en milieu « fermé » ;
- Le risque de développement de résistances bactériennes du fait d'un traitement par FQ : *Staphylococcus aureus*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Enterobacteriaceae* (*Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Serratia* spp.) résistants aux quinolones et leur impact sur la diffusion des bêta-lactamases à spectre étendu CTX-M, *Pseudomonas*

*aeruginosa*. A noter que l'usage des FQ, en particulier pour des durées de traitement de plus de 10 jours, favorise l'émergence de souches de *Mycobacterium tuberculosis* résistantes, ce qui conduit à être restrictif dans leur prescription empirique dans les situations où des comorbidités connues favorisent la tuberculose (par ex. alcoolisme, immunodépression, diabète, néphropathies,...).

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.**

## 5 - INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Les indications des FQ dans les libellés d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et celles retrouvées dans la littérature sont nombreuses et variées, les FQ étant prescrites en traitement curatif et en traitement prophylactique.

**Le nécessaire bon usage de ces antibiotiques impose de respecter les critères d'utilisation ci-après recommandés.**

## 5.1 Infections digestives (Tableau V)

### 5.1.1 Diarrhée aiguë bactérienne

La diarrhée aiguë bactérienne est la plupart du temps d'évolution spontanément favorable et le recours à un antibiotique ne doit pas être systématique.

Un antibiotique est recommandé si une infection bactérienne est suspectée, devant un syndrome dysentérique, ou en cas de signe de gravité, d'une fièvre élevée ou d'une évolution supérieure à 3 jours. Le traitement antibiotique dans ces cas est débuté (i) après documentation bactériologique lorsqu'il s'agit d'un cas isolé, (ii) sans attendre le résultat de la coproculture en cas de cas symptomatiques groupés autour d'un cas confirmé bactériologiquement. En cas de gastro entérites survenant en EHPAD, le traitement antibiotique doit être commencé après avoir effectué un examen bactériologique des selles mais sans en attendre les résultats. [43]

L'antibiothérapie de choix est une FQ par voie orale sauf en cas de suspicion de diarrhée à germes résistants telle qu'une diarrhée à *Campylobacter jejuni* résistant aux FQ ou une diarrhée à *Clostridium difficile*.

Les FQ recommandées sont l'ofloxacin 200 mg x 2/jour ou la ciprofloxacine, 500 mg x 2/jour, pendant 3 à 5 jours

Dans le cas particulier du voyageur [44], une antibiothérapie est indiquée dans les formes moyennes ou sévères, fébriles ou avec selles glairo-sanglantes (syndrome dysentérique). Une FQ sera prescrite sauf en cas de diarrhée survenant au retour d'Asie, en raison du niveau élevé de résistance des shigelles et des *Campylobacter* aux FQ dans cette région.

Les FQ recommandées sont l'ofloxacin 200 mg x 2/jour, ou la ciprofloxacine, 500 mg x 2/jour, pendant 1 à 5 jours selon la sévérité.

En cas de diarrhée à *Shigella sonnei* [45], principale espèce de shigelle responsable de diarrhée en France, le traitement antibiotique doit être entrepris après la réalisation d'une coproculture. Chez l'adulte, une FQ est indiquée en première intention : ciprofloxacine PO : 500 à 750 mg x2/jour, pendant 3 jours ou ofloxacin PO : 200 mg x2/jour, pendant 3 jours.

### 5.1.2 Fièvre typhoïde

L'antibiothérapie est l'élément essentiel de la thérapeutique, l'antibiotique devant être actif sur les salmonelles, avec une concentration lymphatique importante.

Le traitement de la fièvre typhoïde a été rendu difficile par le développement et la dissémination rapide de souches de salmonelles résistantes à l'ampicilline, le cotrimoxazole et le chloramphénicol qui ne sont plus recommandés en première intention.

Les recommandations de traitement empirique reposent donc sur la ceftriaxone, les FQ et l'azithromycine en attendant les résultats des hémocultures et l'antibiogramme des souches isolées. Les souches de *S. typhi* résistantes à l'acide nalidixique ont une sensibilité diminuée à la ciprofloxacine mais il existe d'autres mécanismes de résistance qui font qu'une souche peut avoir une sensibilité diminuée à la ciprofloxacine alors qu'elle est sensible à l'acide nalidixique. C'est pourquoi il est recommandé de tester la souche vis-à-vis de l'acide nalidixique et de déterminer les CMI de la ciprofloxacine ou de l'ofloxacin en utilisant les

nouveaux seuils pour la ciprofloxacine (CMI  $\geq 1$  mcg/mL = résistant, CMI de 0,125 à 0,5 mcg/mL = intermédiaire, et CMI  $\leq 0,064$  mcg/mL = sensible).

La ciprofloxacine (500 mg x 2/jour) ou l'ofloxacine (400 mg x 2/jour), de préférence par voie orale, pendant 7 à 10 jours est recommandée en cas de suspicion de fièvre typhoïde sauf si le patient revient d'Asie où il existe des souches résistantes à la ciprofloxacine. Dans ce dernier cas, le traitement de première intention repose sur l'azithromycine ou la ceftriaxone. Il devra être adapté ensuite à l'antibiogramme [1, 46].

## 5.2 Infections intra-abdominales [47-49]

Les FQ **ne sont pas recommandées en première intention**, ni dans les infections hépatobiliaires, ni dans les infections d'origine sus ou sous-mésocoliques, sauf en cas d'antécédents d'allergie avérée et grave aux bêta-lactamines contre indiquant l'utilisation de ces dernières [cf. ANNEXE 2].

Dans ces cas d'allergie, pour une pathologie communautaire et en l'absence de facteur de risque de bactérie résistante (hospitalisation > 7 jours, antibiothérapie et/ou hospitalisation dans les 3 mois), l'ofloxacine (400 mg puis 200 mg x 2/jour) peut être utilisée. Dans tous les autres cas, il est préférable d'utiliser la ciprofloxacine (800 mg puis 400 mg x 3/jour).

Elles doivent systématiquement être associées à une molécule active sur les anaérobies (imidazolé).

## 5.3 Infections spontanées du liquide d'ascite (ISA) chez le patient cirrhotique [48, 50, 51]

### 5.3.1 Traitement curatif des ISA

Les FQ **ne sont pas recommandées en première intention**.

En cas d'antécédents d'allergie avérée et grave (cf ANNEXE 2) aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération, l'ofloxacine peut être utilisé (200 à 400 x 2 /jour), sauf si le patient recevait une prophylaxie au long cours par norfloxacine. La ciprofloxacine est également proposée, mais il est préférable de la réserver pour les situations cliniques où la présence d'un *P. aeruginosa* est suspectée ou prouvée.

### 5.3.2 Antibio prophylaxie [51-54]

La sévérité et la fréquence des infections chez le cirrhotique ont imposé le concept de traitement préventif. Son principe repose sur la décontamination digestive sélective [DDS] puisque la plupart des péritonites spontanées, qu'elles soient associées ou non à des bactériémies, sont dues à des entérobactéries provenant du tube digestif.

La molécule consacrée par l'usage à partir de travaux anciens, pour prévenir le risque d'infections, est la norfloxacine. On distingue trois circonstances :

(i) La prévention des ISA au décours d'une hémorragie digestive : norfloxacine 400 mg *per os* toutes les 12 heures pendant 7 jours, ou ofloxacine 200 mg toutes les 12 h jusqu'à reprise de la voie orale.

(ii) La prévention de la récurrence d'ISA : norfloxacine 400 mg *per os* une fois par 24 h.

La durée de traitement est non consensuelle : variable de 4 à 20 mois

(iii) La prévention primaire des ISA (protides dans l'ascite < 15 g/L + pas d'antécédents d'ISA) : l'indication est controversée : norfloxacine 400 mg *per os* une fois par 24 h, la durée de traitement est non consensuelle, variable de 6 mois à traitement définitif.

## 5.4 Infections neuro-méningées

### 5.4.1 Traitement curatif des méningites bactériennes aiguës communautaires

Les FQ, antibiotiques lipophiles, diffusent au niveau méningé [55].

**Les FQ ne sont pas recommandées en traitement curatif de première intention**, sauf si le patient a des antécédents d'allergie avérés et graves aux bêtalactamines ; dans ce cas, la lévofloxacine peut être utilisée en cas de suspicion de méningocoque, *H. influenzae* ou *E. coli* [55].

En cas d'infection invasive à méningocoque, et en cas d'antécédent d'hypersensibilité sévère aux bêtalactamines (antécédent d'œdème de Quincke ou d'hypersensibilité immédiate de type anaphylactique), la réintroduction d'une bêta-lactamine n'est pas recommandée. D'après les données de pharmacocinétique-pharmacodynamie et compte tenu de l'expérience clinique, les FQ (ciprofloxacine ou lévofloxacine) peuvent constituer un recours dans cette situation [56].

Au cours des encéphalites à intracellulaires à *M. pneumoniae*, à *Coxiella burnetii*, une quinolone peut être utilisée en alternative, en association à la doxycycline et la rifampicine [57, 58]

### 5.4.2 Prophylaxie des infections invasives à méningocoque

Dans le cadre de la prophylaxie des infections invasives à méningocoque dans l'entourage de cas, en cas de contre-indication ou de résistance documentée et confirmée à la rifampicine, la **ciprofloxacine** peut être proposée aux sujets contacts identifiés [56].

## **5.5 FQ et neutropénie fébrile [59-67]**

### **5.5.1 Utilisation en préventif.**

L'utilisation des FQ en prévention dans le cas de greffes médullaires a démontré son efficacité mais expose à l'induction de résistance avec la perte potentielle de leur utilisation en traitement probabiliste curatif ultérieur, et à la possibilité de colonisation et infection par *Clostridium difficile*. Selon les recommandations de l'European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL), cette prévention est recommandée dans les autogreffes médullaires et discutée dans les allogreffes.

Selon les recommandations de l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) 2010, la prévention est recommandée pour les neutropénies de longue durée (gradation B1) et non recommandée pour les neutropénies présumées courtes (< 7 jours) (gradation A3).

### **5.5.2 Utilisation en curatif.**

#### **5.5.2.1 En probabiliste :**

##### **En ambulatoire :**

L'utilisation des FQ par voie orale en association aux bêtalactamines + inhibiteur de  $\beta$ -lactamases (amoxicilline +acide clavulanique) est réservée aux neutropénies à faible risque (score MAC > à 21).

Elles ne doivent pas être utilisées en monothérapie s'il y a eu un traitement préventif ou curatif antérieur par FQ dans les trois mois.

On recommande la lévofloxacine 500 mg x 2/jour (J1) puis 500 mg x 1/jour les jours suivants, surtout s'il existe une suspicion d'infection pulmonaire ou la ciprofloxacine 400 mg x 3/jours.

##### **En hospitalisation :**

Les FQ sont utilisées en cas de contre-indication aux aminosides dans les schémas de traitement des neutropénies fébriles avec sepsis sévère nécessitant une bithérapie.

#### **5.5.2.2 En documenté :**

L'utilisation en antibiothérapie d'une FQ en documenté ne présente aucune particularité mais avec respect strict des critères pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Une réévaluation entre le 3<sup>ème</sup> et le 5<sup>ème</sup> jour est impérative. Les durées de traitement dépendent de l'évolution clinique et de la sortie de la neutropénie.

## 5.6 Infections respiratoires basses (Tableau VI) [41, 42, 68-70]

Les FQ à visée respiratoire comprennent :

- des molécules ayant *in vitro* une activité anti-pneumococcique satisfaisante (lévofloxacine, moxifloxacine), *Streptococcus pneumoniae* (pneumocoque) étant l'agent pathogène le plus fréquemment isolé des PAC (30 à 47% des cas) ;
- des molécules ciblant plutôt les bactéries « atypiques » à développement intracellulaire ou associé aux cellules (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae* et *Chlamydophila psittaci*, *Legionella pneumophila*), dont l'activité vis-à-vis du pneumocoque est incertaine (ofloxacine, ciprofloxacine) ;
- des molécules ayant une activité préférentielle sur *Pseudomonas* (lévofloxacine, ciprofloxacine), bien que n'ayant pas l'activité des bêtalactamines anti-pyocyaniques (par ex. ceftazidime).
- Deux mises au point de l'AFSAPPS/ANSM modifiant les conditions d'utilisation de la moxifloxacine et de la lévofloxacine dans le traitement des infections des voies respiratoires en raison d'une balance bénéfique/risque défavorable. Ces antibiotiques étant désormais indiqués chez l'adulte dans le traitement des exacerbations aiguës de bronchite chronique et pneumonies communautaires lorsque les antibiotiques recommandés dans les traitements initiaux de ces infections sont jugés inappropriés.

### 5.6.1 Pneumonies communautaires [1-5]

#### 5.6.1.1 Pneumonies aiguës communautaires (PAC) non sévères

##### En ambulatoire

- **Les FQ ne sont pas indiquées chez l'adulte sain en 1<sup>ère</sup> intention.**
- Les FQ anti-pneumococciques peuvent être utilisées en 2<sup>ème</sup> intention, chez l'adulte sain, en cas d'échec à 48 heures d'un traitement initial (amoxicilline ou macrolide) dont le spectre ne couvre pas à la fois le pneumocoque et les germes « atypiques », une alternative intéressante étant l'association amoxicilline + macrolide, anciennement recommandée.
- Les FQ anti-pneumococciques peuvent être utilisées en première intention chez l'adulte avec comorbidités et le sujet âgé lorsque l'usage de l'amoxicilline + acide clavulanique ou des céphalosporines parentérales est jugé inapproprié (allergie avérée et grave aux bêtalactamines contre indiquant formellement leur utilisation).

##### A l'hôpital

- Les FQ ne sont pas indiquées chez l'adulte jeune à l'hôpital.
- Les FQ anti-pneumococciques peuvent être utilisées en 2<sup>ème</sup> intention, chez l'adulte jeune, en cas d'échec à 48 heures d'un traitement initial par amoxicilline.
- Les FQ anti-pneumococciques peuvent être utilisées en 1<sup>ère</sup> intention, chez le sujet âgé, l'adulte avec comorbidités chez lesquels des bacilles à Gram négatif sont suspectés, lorsque l'usage des bêtalactamines (amoxicilline-acide clavulanique,

céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération injectables) apparaît inapproprié (allergie avérée et grave aux bêta-lactamines contre indiquant formellement leur utilisation).

- Les FQ anti-pneumococciques peuvent être utilisées en 2<sup>ème</sup> intention, chez le sujet âgé, l'adulte avec comorbidités et le sujet institutionnalisé, en cas d'échec à 48 heures d'un traitement initial ne ciblant pas les germes « atypiques » (amoxicilline-acide clavulanique, céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération injectables).

#### **5.6.1.2 Pneumonies aiguës communautaires sévères**

- La lévofloxacine IV peut être utilisée pour couvrir les bactéries atypiques chez tous les patients dès lors que l'usage d'un macrolide IV est jugé inapproprié.
- L'exclusion d'une légionellose grave après 48-72 heures d'évolution, impose de stopper le traitement par lévofloxacine, avec relai adapté à l'agent infectieux en cause.

#### **5.6.1.3 Légionellose**

- Les FQ ne sont pas recommandées dans les formes de gravité légère à modérée (ambulatoire, hospitalisation dans un service d'urgences ou en médecine), les macrolides ayant fait la preuve de leur efficacité en monothérapie leur sont préférés.
- Les FQ (**lévofloxacine\***, **ofloxacine**, **ciprofloxacine**) sont réservées aux formes graves de légionellose (hospitalisation en service de soins intensifs ou de réanimation) et aux formes du sujet immunodéprimé, en monothérapie ou en association. La lévofloxacine\* apparaît comme un choix préférentiel. La moxifloxacine étant, du fait de son profil de risque, d'une part réservée au traitement des pneumonies communautaires lorsqu'aucun autre antibiotique ne peut être utilisé, et d'autre part ne pouvant être associée aux macrolides administrés par voie IV, est exclue de la stratégie thérapeutique en cas de légionellose documentée.

#### **5.6.2 Pneumonies nosocomiales**

##### **Facteurs de risque de pneumonie due à des germes multirésistants :**

- Antibiothérapie dans les 90 jours précédents
- Hospitalisation actuelle de plus de 5 jours
- Incidence élevée des infections dues à des germes multi-résistants dans l'unité où est acquise la pneumonie
- Immunodépression ou traitement immunosuppresseur

##### **En l'absence d'argument pour une pneumonie liée à des germes multi résistants**

- Une FQ anti-pneumococcique (**lévofloxacine**, **moxifloxacine**) ne peut être utilisée en 1<sup>ère</sup> intention qu'en cas d'allergie avérée et grave aux bêta-lactamines (amoxicilline-acide clavulanique, céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération injectables).

### **En présence d'arguments pour une pneumonie liée à des germes multi résistants**

- Une FQ à activité potentiellement anti-*Pseudomonas* (**ciprofloxacine**) peut remplacer un aminoside lorsque l'usage de ce dernier est formellement inapproprié.
- Une association avec une bêta-lactamine à large spectre est impérative.
- La durée d'utilisation de la FQ ne devra pas dépasser 5 jours.

### **5.6.3 Exacerbation Aigue des Broncho-pneumopathies Obstructives**

- Chez les patients qui, en dehors de toute exacerbation, sont indemnes de dyspnée ou ne présentent qu'une dyspnée modérée (VEMS > 30% des valeurs prédites d'après les épreuves fonctionnelles respiratoires), les FQ ne doivent pas être prescrites.
- Chez les patients qui, en dehors de toute exacerbation, présentent une dyspnée au moindre effort ou une dyspnée de repos (VEMS < 30% des valeurs prédites d'après les épreuves fonctionnelles respiratoires), les FQ anti-pneumococciques ne peuvent être utilisées en première intention que lorsque l'usage de l'amoxicilline-acide clavulanique et des céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération injectables apparaît inapproprié (allergie avérée et grave aux bêta-lactamines contre indiquant formellement leur utilisation).

## **5.7 Infections à mycobactéries**

### **5.7.1 Tuberculose**

Les FQ ont une activité bactéricide sur la plupart des mycobactéries, y compris en intracellulaire [71], mais ne doivent pas être proposées en première intention dans le traitement de la tuberculose multi-sensible compte-tenu de l'existence d'alternatives d'efficacité bien démontrée, à moindre risque écologique.

L'indication des FQ dans le traitement de la tuberculose sont les suivantes : (i) tuberculose multi-résistante après vérification de la sensibilité aux fluoroquinolones ; (ii) tuberculose multi-sensible avec intolérance sévère à une ou plusieurs molécules du traitement de 1<sup>ère</sup> ligne, par exemple l'hépatotoxicité [72].

Aucune étude clinique solide ne permet, en 2015, de préconiser l'utilisation des FQ dans le but de raccourcir la durée du traitement anti-tuberculeux. Cependant, il existe des études sur l'utilisation des fluoroquinolones dans la tuberculose et la diminution des durées de traitement, dont les résultats sont en attente.

Les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la moxifloxacine font de cette molécule la FQ préférentielle pour le traitement de la tuberculose [73]. La lévofloxacine, à posologie « usuelle » (500 mg/j) ou doublée (1000 mg/j) est une alternative.

### 5.7.2 Autres mycobactéries

Les mycobactéries dites « atypiques » sont en général sensibles *in vitro* aux FQ, notamment *Mycobacterium fortuitum* (la plus sensible), *M. chelonae*, *M. malmoense*, *M. marinum*, *M. xenopi*, *M. kansasii*, *M. haemophilum*, et certaines souches du complexe *M. avium-intracellulare*. La moxifloxacine est la FQ la plus active *in vitro*, devant la lévofloxacine, l'ofloxacine et la ciprofloxacine, mais les données cliniques sont très limitées [74]. Compte-tenu de ces réserves, aucune FQ n'est indiquée systématiquement en 1<sup>ère</sup> ligne dans le traitement des infections à mycobactéries atypiques [75].

### 5.8 Indications des FQ en ORL : sinusites aiguës [41, 42, 76]

**Les FQ ne sont pas indiquées.** La moxifloxacine et la lévofloxacine ne sont pas indiquées pour le traitement des sinusites maxillaires purulentes aiguës, sauf en cas de sinusites radiologiquement et/ou bactériologiquement documentées **lorsqu'aucun autre antibiotique adéquat ne peut être utilisé ou en cas d'échec thérapeutique documenté.**

Une FQ antipneumococcique (lévofloxacine\*, moxifloxacine\*) constitue une alternative à l'amoxicilline + acide clavulanique pour le traitement curatif des sinusites aiguës dans les situations cliniques les plus sévères et susceptibles de complications graves, telles que les sinusites frontales, sphénoïdales, ethmoïdales, les pansinusites documentées diagnostiquées ; Il s'agit de prescriptions réservées aux spécialistes ; lévofloxacine PO : 500 mg x 1/jour ou moxifloxacine PO : 400 mg x 1/jour, pendant 7-10 jours.

### 5.9 Infections urinaires communautaires de l'adulte (Tableau VII) [77]

#### Introduction

L'efficacité de cette classe d'antibiotique dans cette indication n'est plus à démontrer. Leur place a été modifiée dans les dernières recommandations françaises en raison de leur effet collatéral sur le microbiote intestinal et de l'évolution de la résistance.

Le pourcentage de résistance de *E. coli* aux fluoroquinolones a augmenté significativement au cours des 10 dernières années dans les infections urinaires communautaires. Il reste cependant très variable, entre 3% et 25% aujourd'hui en France, selon la présentation clinique, le terrain et la zone géographique. Ainsi, la résistance acquise aux fluoroquinolones est plus élevée chez les femmes plus âgées (sans qu'il soit possible de définir un seuil d'âge) et chez les hommes (ref 15-23 des recommandations). Les principaux facteurs de risque indépendants de résistance aux fluoroquinolones sont la prise d'antibiotiques (en particulier de quinolones) dans les 6 mois précédents, l'existence d'une pathologie urologique sous-jacente et la présence d'une sonde à demeure. Sur un plan pratique, il faut donc éviter les prescriptions répétées de fluoroquinolones chez un même patient et ne pas les utiliser en traitement probabiliste chez un patient déjà traité par quinolones dans les 6 mois précédents (quelle qu'en ait été l'indication). En revanche, chez la femme entre 15 et 65 ans, la résistance aux fluoroquinolones de *E. coli* reste proche de 5% (ref 3 des recommandations).

## **5.9.1 Cystite aigue**

### **5.9.1.1 Cystite aigue simple :**

Une FQ n'est indiquée, qu'en troisième intention : ciprofloxacine ou ofloxacine en prise unique. Elles sont donc recommandées, après la fosfomycine-trométamol en dose unique (premier choix), et le pivmécillinam pendant 5 jours (second choix).

L'excellente efficacité de la fosfomycine-trométamol et du pivmécillinam permettent d'épargner les FQ pour d'autres infections plus graves (pyélonéphrites et infections urinaires masculines) tout en ayant un impact écologique plus faible.

### **5.9.1.2 Cystite aiguë à risque de complication**

Le traitement antibiotique doit être différé chaque fois que possible, et adapté à l'antibiogramme. Dans ce cas, les FQ apparaissent en 4<sup>ème</sup> choix, en raison de leur impact écologique.

Si un traitement probabiliste doit être instauré, la nitrofurantoïne est le traitement de première intention. Les FQ (ofloxacine, ciprofloxacine pendant 5 jours), pour lesquelles le risque de résistance est plus élevé dans cette population, peuvent être utilisées en 2<sup>ème</sup> intention et en alternative au céfixime. L'adaptation secondaire à l'antibiogramme doit être systématique.

### **5.9.1.3 Cystite aigue récidivante**

Les FQ doivent être évitées dans cette indication en raison du risque de sélection de résistance.

## **5.9.2 Pyélonéphrite aigue (PNA)**

### **5.9.2.1 Pyélonéphrite aigue simple, sans signe de gravité**

#### **Traitement probabiliste :**

L'efficacité des FQ dans la PNA simple à souche sensible est bien démontrée, et le taux de résistance est inférieur à 10 % dans ce sous-groupe de patientes. Ainsi, les FQ peuvent être utilisées, en alternative aux C3G injectables, en première intention, par voie orale (chaque fois que possible) : ciprofloxacine, lévofloxacine ou ofloxacine (par ordre alphabétique), en absence d'exposition aux FQ dans les 6 derniers mois.

#### **Traitement de relais :**

Le traitement de relais doit être adapté aux résultats de l'antibiogramme. En l'absence de BLSE, les FQ constituent une des 5 alternatives possibles. En cas d'infection par une BLSE, si la souche est documentée sensible aux FQ (40% des cas pour *E. coli*), cette classe est à privilégier.

**Durée de traitement :**

L'efficacité du traitement court à 7 jours a été démontrée.

Une infection due à une entérobactérie productrice de BLSE ne nécessite pas de traitement plus prolongé.

**5.9.2.2 Pyélonéphrite aigue (PNA) à risque de complication, sans signe de gravité****Traitement probabiliste :**

L'antibiothérapie probabiliste des PNA à risque de complication mais sans signe de gravité tient compte d'un risque plus élevé d'antibiorésistance, pouvant dépasser les 10 % pour la classe des FQ. Ainsi, les C3G parentérales sont à privilégier par rapport aux FQ notamment en cas d'hospitalisation. Les FQ peuvent toutefois encore être utilisées, en alternative aux C3G injectables, en première intention : ciprofloxacine, lévofloxacine ou ofloxacine [par ordre alphabétique], en absence d'exposition aux FQ dans les 6 derniers mois.

**Traitement de relais :**

Le choix de l'antibiothérapie est identique aux PNA simples sans signe de gravité.

**Durée de traitement :**

Dans l'état actuel des connaissances les traitements courts ne peuvent être proposés. La durée est donc entre 10 à 14 jours. Une durée  $\geq 21$  jours est à discuter dans certaines situations (abcès rénal par exemple).

**5.9.2.3 Pyélonéphrite grave****Traitement probabiliste :**

Les FQ n'ont plus de place en traitement probabiliste des PNA graves du fait de la grande variabilité du taux actuel de résistance.

**Traitement de relais :**

Le choix de l'antibiothérapie est le même que dans les PNA sans signe de gravité.

**Durée de traitement :**

Il n'existe pas de données nouvelles depuis les recommandations de 2008 permettant de raccourcir cette durée. En particulier, le traitement court de 7 jours par FQ ne s'applique pas ici. La durée de traitement est donc, comme pour les pyélonéphrites à risque de complication, de 10 à 14 jours. Une durée  $\geq 21$  jours est à discuter dans certaines situations (abcès rénal par exemple).

### 5.9.3 : Infections urinaires masculines

La ciprofloxacine, la lévofloxacine et l'ofloxacine (par ordre alphabétique) sont les antibiotiques de référence pour le traitement des IU masculines en raison de leur excellente diffusion prostatique (ref des reco 32,34-37). En effet aucun test diagnostique non invasif ne permet d'écarter une infection prostatique, qui doit donc être prise en compte dans le choix de l'antibiothérapie. De ce fait, à la différence des IU de la femme, **les FQ sont à privilégier pour le traitement des IU masculines documentées à bactérie sensible, même lorsque d'autres molécules à spectre plus étroit sont disponibles en tenant, toutefois, compte des expositions antérieures.**

#### 5.9.3.1 IU masculine sans fièvre ni rétention aiguë d'urine, ni immunodépression grave

Dans cette situation, il est conseillé d'attendre le résultat de l'ECBU pour traiter une infection documentée d'emblée.

##### Traitement probabiliste :

Lorsque le traitement antibiotique ne peut être différé, en raison par exemple d'une mauvaise tolérance des signes fonctionnels urinaires, une antibiothérapie probabiliste doit être instaurée dès les prélèvements bactériologiques réalisés. Les modalités sont similaires à celles des PNA à risque de complication sans signe de gravité. Autrement dit, les C3G parentérales sont à privilégier par rapport aux FQ en traitement probabiliste notamment en cas d'hospitalisation. Les FQ peuvent également être utilisées en traitement probabiliste mais le risque de résistance est plus important.

##### Traitement de relais :

Les FQ sont le traitement de relais de première intention, lorsque la souche est documentée sensible à l'antibiogramme.

##### Durée de traitement :

Cf ci-dessous.

#### 5.9.3.2 IU masculine fébrile, ou avec rétention aiguë d'urine, ou avec immunodépression grave.

##### Traitement probabiliste :

**Sans signes de gravité** : la place des fluoroquinolones est identique à celle dans les PNA à risque de complication sans signes de gravité. Autrement dit, les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération sont à privilégier, notamment en cas d'hospitalisation, dans l'attente des résultats de l'antibiogramme.

**Avec signes de gravité** : il n'y a pas de place pour les FQ en probabiliste dans cette indication.

### Traitement de relais :

Les FQ doivent être privilégiées si la souche y est sensible, même en cas de sensibilité à d'autres antibiotiques à spectre plus étroit. Le TMP-SMX est le traitement de seconde intention.

En cas de souche EBLSE, lorsque les FQ ou le TMP-SMX ne peuvent être utilisés [contre-indication, résistance], le choix est guidé par l'antibiogramme et les données de diffusion prostatique.

### Durée de traitement des IU masculines :

Une durée de traitement minimale de 14 jours est recommandée pour les infections traitées par FQ, même chez les patients pauci-symptomatiques.

Une durée de traitement d'au moins 21 jours doit être discutée : (i) en cas de trouble urinaire sous-jacent préexistant ou ne régressant pas sous traitement antibiotique, (ii) lorsque d'autres facteurs de risque de complication sont associés (lithiase des voies urinaires, immunodépression... )

## 5.10 Infections génito-urinaires (Tableau VIII)

### 5.10.1 Urétrites et cervicites non compliquées dues au gonocoque [78]

En raison de la résistance du gonocoque aux FQ, les FQ ne peuvent plus être utilisées en traitement probabiliste des urétrites et cervicites.

Parmi les FQ, seule la **ciprofloxacine** pourrait être utilisée sous réserve d'une documentation bactériologique et après une vérification de l'efficacité *in vitro* de l'antibiotique [antibiogramme], situation incompatible avec un traitement probabiliste.

Les autres FQ (ofloxacine, norfloxacine et péfloxacine) ne peuvent pas être recommandées du fait d'une résistance croisée entre toutes les FQ. De plus, ces antibiotiques présentent d'emblée une moins bonne activité que la ciprofloxacine vis-à-vis du gonocoque, la norfloxacine étant la moins performante, l'ofloxacine posant en plus des problèmes de mauvaise diffusion pharyngée.

### 5.10.2 Salpingites et endométrites [79, 80]

Les FQ recommandées, **ciprofloxacine** ou **ofloxacine**, ne peuvent être utilisées qu'en association avec un traitement actif sur *Neisseria gonorrhoeae* et les germes anaérobies.

## 5.11 Infections ostéo-articulaires [81, 82]

**La prescription des FQ ne doit pas être probabiliste** au cours des infections ostéo-articulaires mais uniquement guidée par les résultats de l'antibiogramme de la [des] bactérie[s] isolée[s] de prélèvements fiables. Leur utilisation en probabiliste doit être exceptionnelle.

Les FQ recommandées sont : la lévofloxacine, l'ofloxacine, et la ciprofloxacine.

L'utilisation de la péfloxacine est déconseillée, malgré une pharmacocinétique favorable, en raison du risque élevé de tendinopathie ; l'utilisation hors-AMM de la moxifloxacine n'est pas recommandée.

Les posologies et les durées figurent dans le Tableau IX.

Les FQ sont indiquées au cours des infections du pied diabétique impliquant les structures ostéo-articulaires, de préférence après documentation microbiologique fiable.

### **5.12 Infections cutanées et des parties molles [82, 83]**

**Il n'y a pas d'indication à utiliser les FQ en 1<sup>ère</sup> intention** dans les infections cutanées y compris dans les situations de plaies traumatiques (Tableau X).

La prescription de FQ en probabiliste n'est pas recommandée au cours des infections de la peau et des parties molles du pied chez les patients diabétiques.

Certaines pathologies d'inoculation peuvent relever d'un traitement par les FQ telles que les infections à *Pasteurella* spp., en cas d'allergie aux bêta-lactamines et *Bacillus anthracis* (charbon).

### **5.13 Endocardites infectieuses (EI) [84]**

**Les FQ n'ont pas de place** pour le traitement probabiliste ou documenté dans les endocardites infectieuses.

Leurs recours demeure exceptionnel et relève d'une prescription spécialisée. Par exemple on peut citer : (i) Les EI à HACEK : la ciprofloxacine (400 mg x 2 /j IV ou 1000 mg/j PO) constitue la dernière des alternatives car moins bien validée, (ii) les EI à germes intracellulaires : EI à *C. burnetii* : doxycycline + quinolone (ofloxacine) et EI à *Legionella* spp : rifampicine + ciprofloxacine.

### **5.14 Antibioprophylaxie chirurgicale (Tableau XI) [85]**

#### **5.14.1 Prophylaxie en chirurgie ophtalmologique**

La **lévofloxacine** (500 mg *per os* 12 h puis 2 à 4 h avant la chirurgie) est recommandée pour la chirurgie de la cataracte, pour les autres chirurgies à globe ouvert avec facteur de risque (diabète, implantation d'un dispositif intra oculaire autre que celui de la cataracte, implantation secondaire, antécédent d'endophtalmie, patient monophtalme) et en cas de traumatisme à globe ouvert (500 mg IV à J1 puis 500 mg *per os* le lendemain).

### 5.14.2 Prophylaxie en chirurgie urologique

L'**ofloxacin**e (400 mg per os 1 h avant la biopsie) est recommandée pour les biopsies de la prostate.

### 5.15 BIOTOX [86]

Les recommandations destinées aux professionnels de santé habilités à appliquer les instructions du plan BIOTOX, préconisent les FQ [**ciprofloxacin**e, **ofloxacin**e, **lévofloxacin**e] dans les situations suivantes (Tableau XII) :

- avant identification de l'agent pathogène responsable,
- en traitement prophylactique post-exposition et en traitement curatif du charbon, de la peste, de la tularémie,
- en traitement curatif, en première alternative, dans la fièvre Q.

## 6 - MODALITES D'ADMINISTRATION

### 6.1 Voies d'administration

Les FQ sont administrables par voie orale et par voie injectable (perfusion lente).

En administration par voie intraveineuse, la durée de la perfusion est de :

- 30 minutes : ciprofloxacin (solution de 200 mg), ofloxacin, lévofloxacin (présentation 250 mg/50 ml) ;
- 60 minutes : ciprofloxacin (solution de 400 mg), lévofloxacin (présentation 500 mg/100 ml), moxifloxacin, péfloxacin.

### 6.2 Interaction avec l'alimentation

La présence d'aliments non lactés dans le tube digestif entraîne des modifications mineures de l'absorption des FQ qui n'ont pas de conséquence sur le moment de la prise des FQ par rapport aux repas. Par contre, il est préférable d'éviter la prise simultanée d'une FQ et d'un laitage ou d'une boisson enrichie en minéraux (calcium).

## 7 - SCHEMAS D'ADMINISTRATION

La posologie des FQ dépend de l'indication, de la gravité et du siège de l'infection, de la sensibilité du/des germes en cause aux FQ, de la fonction rénale et/ou hépatique du patient.

Un sepsis sévère ou un choc septique, la ventilation mécanique, une dysfonction rénale, la présence d'œdème et/ou d'une hypo-albuminémie, une altération de la circulation capillaire, l'existence d'interactions médicamenteuses ou d'inductions enzymatiques..., sont à l'origine de modifications pharmacocinétiques dont la conséquence la plus fréquente est un risque de sous-dosage par augmentation du Vd et/ou diminution de la diffusion tissulaire. Ces modifications sont fréquentes chez les patients les plus sévères, en réanimation, en hématologie, chez les polytraumatisés ou les brûlés... Par ailleurs, dans ces situations, il existe également un risque important d'infection avec des souches de sensibilité diminuée aux FQ.

L'administration initiale par voie orale est possible du fait de la bonne biodisponibilité orale des fluoroquinolones sous condition d'une bonne tolérance digestive. Lorsque le traitement a été débuté par voie injectable, le relais par voie orale doit être effectué dès que possible..

Cependant, le bien fondé d'un relais per os par une FQ lorsque le traitement a été initié par voie IV, doit toujours réévalué selon les données microbiologiques disponibles.

Les preuves cliniques du bien-fondé de l'emploi d'une association d'antibiotiques pour obtenir un effet synergique sont rares. Toutefois, les échecs cliniques rapportés après des monothérapies plaident en leur faveur.

La justification d'associer un autre antibiotique à une FQ reste théorique. Il est habituel d'utiliser comme arguments principaux :

- un élargissement du spectre (justifié en antibiothérapie probabiliste),
- une meilleure efficacité – bactéricidie – (justifié en cas de sepsis sévère ou de comorbidité comme la neutropénie),
- une diminution du risque d'émergence de résistance (justifié au début du traitement en cas d'inoculum important en dehors des infections urinaires).

Une désescalade paraît possible au bout de quelques jours en fonction de la sensibilité de la bactérie et de l'évolution clinique pour revenir à une monothérapie.

En présence de signes de gravité, après 2 ou 3 jours de traitement (au maximum 5 jours), l'état du patient s'étant amélioré, l'inoculum bactérien étant réduit, il peut être possible de supprimer un des partenaires de l'association (Tableau XIII). Dans certaines situations, selon la documentation bactérienne, l'association peut être maintenue durant la totalité de la durée du traitement

Dans tous les cas le respect des critères pharmacocinétiques et dynamiques (doses adaptées d'emblée au patient et à la situation infectieuse) est nécessaire.

## 8 - DOSAGES PLASMATIQUES

Même si le dosage plasmatique des FQ dans un but de suivi thérapeutique n'est pas largement développé en pratique courante aujourd'hui, un intérêt peut néanmoins être souligné pour :

- optimiser l'efficacité thérapeutique dans les infections sévères, en dosant la C<sub>max</sub>, pour estimer le quotient inhibiteur (C<sub>max</sub>/CMI qui doit être  $\geq 10-12$ ) ;
- s'assurer du choix posologique chez des patients dont la situation clinique peut modifier la pharmacocinétique de ces antibiotiques et conduire à une posologie inadaptée : patients en réanimation, insuffisance rénale et/ou hépatique ;
- prévenir des effets secondaires concentration-dépendants (SNC notamment) chez les patients prédisposés : sujets âgés et/ou dénutris.

## 9 - SECURITE D'EMPLOI

### 9.1 Principaux effets indésirables [87, 88]

Globalement, quel que soit la molécule, le profil de tolérance des quinolones est sensiblement moins bon que celui des bêtalactamines. C'est une des raisons essentielles pour laquelle les indications de cette famille d'antibiotique doivent être limitées. Il ne peut être question dans cette recommandation d'envisager l'ensemble des effets indésirables rapportés aux quinolones décrits dans le RCP des différentes molécules de cette famille d'antibiotiques.

Certains effets indésirables fréquents sont communs à l'ensemble des antibiotiques :

- fréquent : nausées, diarrhées, maux de tête, insomnies,
- plus rares : hypersensibilité pouvant aller jusqu'à l'anaphylaxie, sélection de bactéries résistantes, infection à *Clostridium difficile*, saignement chez les patients sous anti-vitamine K...

D'autres effets indésirables sont communs à tous les composés de cette famille mais surviennent à des fréquences variables en fonction des molécules, des doses utilisées et de la durée du traitement.

- Atteintes du cartilage articulaire des grosses articulations chez les animaux en croissance. C'est la raison essentielle de la contre-indication relative de l'ensemble des quinolones chez l'enfant et la femme enceinte. L'impact clinique chez l'enfant des atteintes articulaires paraît modeste et n'implique pas de renoncer à ces molécules en cas d'infection due à des bactéries résistantes ou difficile à traiter par les autres familles d'antibiotiques.
- Allongement de l'espace QT et torsade de pointe (cf infra).
- Atteinte tendineuse incluant des ruptures des tendons d'Achille. C'est avec la péfloxacin que l'incidence de cette complication paraît la plus importante. Elles sont plus fréquentes chez les sujets âgés, en cas de corticothérapie associée, et les sujets greffés. Elle doit conduire à prévenir les patients de cette éventualité et à arrêter le traitement devant des douleurs tendineuses même modeste.

- Hépatotoxicité, si l'élévation des transaminases est relativement fréquente, des atteintes cytolytiques ou cholestatiques plus sévères ont été rapportés. C'est la toxicité hépatique qui a conduit à l'arrêt de commercialisation de la trovafloxacin.
- Photosensibilisation : elle a conduit au retrait de l'autorisation de mise sur le marché de la sparfloxacine. Elle est moins fréquente avec l'ofloxacine, la ciprofloxacine et la moxifloxacine. Elle doit conduire à recommander l'absence d'exposition solaire pendant la durée du traitement.
- Atteintes neurologiques diverses ; neuropathie périphérique, convulsions, troubles psychiatriques survenant plus fréquemment chez des sujets prédisposés [épilepsie, troubles psychiatriques préexistants, antécédents d'accident vasculaire...]
- Exacerbation des symptômes de myasthénie
- Anémie hémolytique chez les patients présentant un déficit en G6PD
- Hypoglycémie chez les patients diabétiques

Chez les patients de réanimation, les modifications métaboliques observées conduisent au risque d'accumulation de certaines FQ, avec effets secondaires en particulier neuropsychiques (crises convulsives infra-cliniques, confusion, retard au réveil,...), la cause étant l'interaction des FQ avec le système Gaba.

## **9.2 Sécurité d'emploi cardio-vasculaire [89 - 92]**

Bien que la relation entre prescription de FQ et trouble du rythme cardiaque ait été rapportée depuis le milieu des années 90 (sparfloxacine et grépafloracine), le risque respectif des différentes molécules et la réalité du risque cardiaque lié à leur prescription est resté longtemps débattu.

Le principal risque cardio-vasculaire lié à la prescription de FQ est le risque de Torsade de Pointe. Les Torsades de Pointe sont des troubles du rythme ventriculaire apparentées aux tachycardies ventriculaires et susceptibles de s'accompagner d'une incompetence hémodynamique, avec en corolaire (et dépendant de leur durée et récurrence) un continuum clinique allant d'une parfaite latence symptomatique à des sensations lipothymiques, des syncopes voire une mort subite.

La difficulté rencontrée avec ce type d'effet secondaire est sa faible fréquence de survenue (habituellement <1 cas pour 100 000 traitement). De ce fait ce type d'effet secondaire n'est habituellement pas observé au cours du programme de développement d'un nouveau médicament (<10 000 patients traités). Aussi les régulateurs et les industriels se sont-ils appuyés sur un biomarqueur électrocardiographique, l'évolution sous traitement de l'intervalle QT pour tenter de qualifier le risque rythmique potentiel d'un nouveau médicament (ICH E14-2005). La prise en compte de ce biomarqueur (allongement de l'intervalle QT), même s'il est loin d'être parfait, a permis au cours des 10 dernières années de mieux cerner le risque potentiel des nouveaux médicaments en développement, d'en limiter l'usage et d'en mieux préciser les conditions d'emploi. Par ailleurs les rapports de pharmacovigilance fournis par les industriels après mise sur le marché d'un nouveau médicament ont permis de centraliser les rapports de trouble du rythme et mort subites survenant sous traitement et déclarés en pharmacovigilance.

Concernant le risque rythmique lié à l'emploi des FQ, il faut rappeler que la plupart des FQ actuellement sur le marché ont été évaluées avant la mise en œuvre des recommandations réglementaires actuelles. De ce fait, la connaissance de leur effet pro-arythmique est restée

partielle, avec les RCP non conformes à l'état des connaissances et des exigences actuelles, voire même discordants en regard des recommandations déjà émises en 2003 par l'EMA.

Pour ces raisons, un groupe de travail de l'agence européenne du médicament s'est à nouveau penché sur la question du risque de prolongation de l'intervalle QT associé à un risque de trouble du rythme cardiaque lié à la prescription des FQ. A cet effet l'ensemble des études précliniques, *in vitro et in vivo*, et cliniques, des études réalisées après commercialisation et des rapports spontanés d'effet secondaires recueillis entre le 1<sup>er</sup> Décembre 1999 et le 31 Décembre 2008 ont été analysés et pris en compte. A l'issue de cette revue, un document de synthèse catégorisant les risques en regards des connaissances et les recommandations concernant la sécurité d'emploi de ces produits a été publié (Janvier 2011).

### Les FQ sont stratifiées en 3 groupes en fonction de leur risque d'induire une prolongation de l'intervalle QT :

- Groupe 1 : FQ ayant démontré un **potentiel réel** à prolonger régulièrement l'intervalle QT :
  - La seule molécule classée dans ce groupe est la **moxifloxacine**, avec une mention particulière pour la forme intraveineuse de la présentation.
  - Le profil de la moxifloxacine est particulièrement bien connu car cette molécule est utilisée depuis 10 ans comme témoin positif au cours des études pharmacologiques évaluant la prolongation de l'intervalle QT induite par les nouvelles molécules en développement. Après administration orale de 400 mg, la prolongation de l'intervalle QT rapporté lors de ces études (> 250 rapportées à la FDA en 2012) est toujours supérieure à 5 msec et s'établit habituellement entre 9 et 16 msec.
- Groupe 2 : FQ associées à un **faible potentiel** à prolonger l'intervalle QT.
  - Ce groupe comporte la **lévofloxacine**, la **norfloxacine** et l'**ofloxacine**.
- Groupe 3 : FQ associées à un **très faible potentiel** à prolonger l'intervalle QT, ou pour lesquelles il n'est pas possible de conclure définitivement en l'absence de données pré-clinique pertinentes.
  - Ce groupe comporte l'**énoxacine**, la **péfloxacine**, la **prulifloxacine** et la **rufloxacine**.

En prenant en compte le risque accru de Torsade de Pointe lors de prescription ayant lieu dans des situations susceptibles d'allonger l'intervalle QT (hypokaliémie, hypomagnésémie, bradycardie, allongement congénital ou consécutif à d'autres co-prescription de l'intervalle QT), les recommandations et précautions d'emploi suivantes ont été proposées:

- La prescription des FQ du groupe 1 (en pratique, la moxifloxacine), est contre-indiquée chez les patients présentant des facteurs de risque accrue de Torsade de Pointe. Il est de plus recommandé de suspendre le traitement et de réaliser un ECG en cas de survenue de symptômes suggestifs d'arythmie cardiaque.
- La prescription des FQ des groupes 2 et 3 n'est pas limitée par la présence de co-facteurs d'allongement de l'intervalle QT tels que définis ci-dessus. En revanche, le

risque arythmique est à prendre en compte en cas de surdosage avec une FQ du groupe 2.

## **10 - MODALITES THERAPEUTIQUES SELON LE TERRAIN**

### **10.1 Sujets âgés [87]**

Trois groupes d'individus âgés sont à distinguer (les « vigoureux », les « fragiles », et « les dépendants ») les deux derniers groupes présente une susceptibilité infectieuse particulièrement élevée notamment d'acquisition d'infection associé aux soins pour les dépendants.

- Les « fragiles » sont caractérisés par une perte des réserves adaptatives due au vieillissement et aux maladies chroniques, c'est-à-dire une moindre capacité à « faire face » à une agression même minime. Parmi les marqueurs cliniques, les plus pertinents d'un état de fragilité sont les individus ayant une perte des activités physiques, notamment une diminution de la vitesse de marche. D'autres éléments de l'évaluation gériatrique permettent de repérer la fragilité comme la fonction musculaire, la capacité aérobie, l'état nutritionnel, les fonctions cognitives et les aptitudes psychomotrices notamment posturales, qui sont altérés. Ces personnes sont particulièrement exposées au risque de décompensation fonctionnelle et de complications iatrogènes inattendues en cascade.
- Les « dépendants » sont ceux qui ont besoin d'être assistés dans les activités de la vie quotidienne. Ils sont souvent poly-pathologiques.
- Les « vigoureux » ont conservé malgré leur âge des réserves fonctionnelles intactes et peuvent être pris en charge comme les sujets jeunes. Ils n'ont en général que peu ou aucune pathologies chroniques associées souvent à un stade débutant

Les personnes âgées « fragiles », « dépendantes » et/ou atteintes de comorbidité(s) multiple(s) et/ou majeure(s), vivant ou non en institution, sont particulièrement vulnérables aux infections. Les infections sont une des principales causes d'hospitalisation et de mortalité.

Les critères de choix de l'antibiothérapie sont les mêmes que chez l'adulte jeune. Cependant, les FQ constituent une classe d'antibiotiques intéressante pour les sujets âgés notamment dans les infections respiratoires et les infections cutanées et des parties molles, en raison de (i) leur bactéricidie rapide, (ii) leur biodisponibilité orale satisfaisante, (iii) leur efficacité reconnue sur les bacilles à Gram négatif souvent en cause tout en soulignant leurs lacunes sur les anaérobies et les *cocci* à Gram positif. Ces caractéristiques associées au manque de soignant les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes expliquent leur large utilisation. Leurs prescriptions doivent être rigoureusement encadrées (avis infectiologique).

Ces personnes âgées sont les plus exposées au risque d'interactions médicamenteuses et/ou aux effets indésirables. Le risque de l'IAM croît avec l'âge si l'on considère que la consommation journalière de médicaments différents est, chez les personnes âgées vivant à domicile : de 3 entre 65 et 74 ans, de 4 entre 75 et 84 ans, et égale ou supérieure à 5 au-delà de 85 ans.

- interactions médicamenteuses : malabsorption des FQ ingérées en même temps que les antiacides, la potentialisation des anticoagulants oraux (warfarine). (cf. ANNEXE 1 : INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES);
- effets indésirables : en particulier lorsque la posologie de la FQ n'est pas adaptée à la fonction rénale ;
  - arthropathies, tendinites (du talon d'Achille notamment), plus fréquentes sous stéroïdes ;
  - hypoglycémie ou hyperglycémie chez les personnes diabétiques âgées ;
  - torsades de pointes chez les personnes âgées hypokaliémiques et/ou traitées par antiarythmiques, neuroleptiques, antidépresseurs tricycliques ;
  - vertiges, céphalées, somnolence voire agitation, délire, confusion, hallucinations, myoclonies, convulsions chez les personnes âgées, notamment celles atteintes d'insuffisance rénale ou de pathologies neurodégénératives prédisposant à des convulsions.

La prescription des FQ chez les personnes âgées doit respecter les recommandations suivantes:

- Vigilance particulière de l'adaptation des doses à la fonction rénale
- Dosages plasmatiques en cas de traitement prolongé et/ou d'insuffisance rénale sévère (< 30ml/mn)
- Hydratation correcte ;
- prise en compte des interactions médicamenteuses ;
- vigilance vis-à-vis de symptômes atypiques pouvant traduire un effet indésirable.

Le risque de sur-utilisation des quinolones est élevé dans cette population compte tenu des indications et de leur facilité d'utilisation notamment en EHPAD; En raison des risques liés au mésusage, une formation sur les alternatives thérapeutiques pour les prescripteurs en EHPADs est nécessaire. En effet, les taux de quinolones prescrites dans les études en EHPADs sont élevés : étude ESAC France 2005 : 38% dans les infections Urinaires, EIPA 2011 17,5% des 1236 antibiotiques prescrits et 38,6% dans les infections urinaires.

Cependant une enquête multicentrique coordonnée par l'intergroupe SPILF SFGG 2010 montre qu'à l'hôpital aussi persiste une prescription de quinolones de l'ordre de 45% dans les Infections Urinaires.

## 10.2 Insuffisance rénale (Tableau XIV)

L'élimination de l'ofloxacine et de la lévofloxacine est essentiellement rénale, celle de la ciprofloxacine et la moxifloxacine est mixte rénale et hépatique, d'où la nécessité d'adapter les posologies à la clairance de la créatinine [94-105].

Le calcul de la clairance de la créatinine repose sur deux méthodes :

- La formule de Cockcroft et Gault à partir d'un poids récent du sujet :
  - Homme =  $1,25 \times \text{Poids [kg]} \times [140 - \text{âge}] / \text{créatinine } [\mu\text{mol/l}]$
  - Femme =  $1,04 \times \text{Poids [kg]} \times [140 - \text{âge}] / \text{créatinine } [\mu\text{mol/l}]$

- Le MDRD simplifié [Modification Diet in Renal Disease]
  - $186 \times [\text{créatinine } [\mu\text{mol/l}] \times 0,0113]^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203}$
  - x 1,21 pour les personnes originaire d'Afrique
  - x 0,702 pour les femmes
  - Chez les personnes de plus de 75 ans, la clairance de la créatinine est sous-estimée par la formule de Cockcroft et Gault et surestimée par la MDRD simplifiée [103-106]

### 10.3 Insuffisance hépatique [93-97, 107]

L'élimination de l'ofloxacine et de la lévofloxacine est essentiellement rénale, celle de la ciprofloxacine, de la norfloxacine et de la moxifloxacine est mixte rénale et hépatique et celle de la péfloxacine [biotransformation et excrétion] est essentiellement hépatique.

#### 10.3.1 Péfloxacine

L'élimination de la péfloxacine est ralentie en cas d'insuffisance hépato-cellulaire. Les modifications pharmacocinétiques et donc l'adaptation posologique sont corrélées au degré d'insuffisance hépato-cellulaire.

Aussi, un ajustement posologique de la péfloxacine s'impose chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère ou une diminution du flux sanguin hépatique :

- Voie orale : la posologie quotidienne doit être adaptée par diminution du rythme des administrations.
- Voie IV : la posologie quotidienne doit être adaptée par diminution du rythme des administrations, soit 8 mg/kg perfusés en une heure:
  - 2 fois par jour s'il n'existe ni ictère ni ascite,
  - 1 fois par jour en cas d'ictère,
  - toutes les 36 heures en cas d'ascite,
  - tous les 2 jours s'il existe une ascite et un ictère.

#### 10.3.2 Lévofloxacine

Aucune étude clinique n'a été effectuée chez les patients insuffisants hépatiques. Cependant, aucune adaptation posologique n'est nécessaire car la lévofloxacine ne subit pas de métabolisme hépatique notable.

#### 10.3.4 Ofloxacine

Il est recommandé de ne pas dépasser la dose maximale journalière de 400 mg d'ofloxacine en raison d'une possible diminution de l'excrétion.

#### **10.3.4 Norfloxacin**

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques.

#### **10.3.5 Ciprofloxacine**

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients les insuffisants hépatiques.

#### **10.3.6 Moxifloxacine**

Compte tenu de données cliniques insuffisantes, la moxifloxacine est contre-indiquée chez les patients les insuffisants hépatiques sévères (Child Pugh C) et chez les patients ayant un taux de transaminases 5 fois supérieur à la normale.

### **10.4 Obésité**

En l'état actuel, Il existe peu de données concernant l'utilisation des FQ chez l'obèse (IMC  $\geq$  30 voire 35 pour certains). Il n'est donc pas possible de donner des recommandations de posologie adaptée ou non à un poids « corrigé ».

En cas de nécessité, il faut effectuer un suivi des concentrations (pic et vallée).

### **10.5 Grossesse et allaitement [108-112]**

#### **10.5.1 Grossesse (Voir Annexe 3)**

L'utilisation des fluoroquinolones au cours de la grossesse n'est pas associée à une augmentation de malformations congénitales, de naissances prématurées ou de mortalité néonatale. Leur utilisation est possible chez la femme enceinte, quel que soit le terme. Les indications ne diffèrent pas de celles des femmes non enceintes. Toutefois au cours de l'infection urinaire elles sont à réserver au traitement des cystites gravidiques et des pyélonéphrites.

Toutefois, la prescription d'une FQ lors d'une grossesse méconnue ne doit pas conduire à une interruption de la grossesse.

#### **10.5.2 Allaitement**

Les FQ diffusant dans le lait maternel, il est déconseillé de les prescrire dans la période d'allaitement

Ces deux restrictions visent à protéger l'enfant d'éventuels effets secondaires mais également à le protéger d'une exposition à cette classe d'antibiotiques susceptibles d'entraîner l'émergence de bactéries résistantes.

### 10.6 Quinolones en pédiatrie

Depuis l'arrivée des fluoroquinolones, cette famille d'antibiotique a été contre indiquée chez l'enfant du fait de l'atteinte des cartilages articulaires des animaux en croissance sur différents modèles animaux [113]. Il faut noter que cette contre-indication avait été décrétée alors même que l'acide nalidixique était commercialisé chez l'enfant depuis plus de 15 ans, sans signal de pharmacovigilance et que cette molécule donnait les mêmes lésions articulaires chez les animaux en croissance que les fluoroquinolones ce que l'on ignorait lors de l'AMM de la molécule.

Néanmoins et globalement le profil de sécurité (notamment ostéo-articulaire) des quinolones est sensiblement moins bon que les autres antibiotiques utilisés en pédiatrie notamment les  $\beta$ -lactamines et les macrolides [113]. Les effets secondaires musculo-squelettiques et articulaires sont retrouvés dans toutes les séries pédiatriques mais restent peu fréquents (toujours réversibles à l'arrêt du traitement) et les ruptures tendineuses très rares chez l'enfant et l'adolescent. Les effets secondaires neurologiques sont exceptionnels et beaucoup plus rares qu'avec l'acide nalidixique [113, 114].

De plus, les enfants portant beaucoup plus souvent des pneumocoques ou *Haemophilus influenzae* que les adultes, l'impact écologique de ces prescriptions chez l'enfant laissait craindre une augmentation rapide des souches résistantes en particulier des pneumocoques.

Deux molécules peuvent être utilisées chez l'enfant, la ciprofloxacine et la lévofloxacine.

La ciprofloxacine est la molécule la mieux connue chez l'enfant en terme de pharmacocinétique, sécurité, efficacité clinique. Depuis plus de 20 ans elle est utilisée dans le traitement des exacerbations due à *P. aeruginosa* de la mucoviscidose, généralement en association avec un autre antibiotique actif administré par voie systémique ou en inhalation. L'AMM européenne de la ciprofloxacine comporte plusieurs indications pédiatriques dont les infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose dues à *P. aeruginosa*, les infections urinaires compliquées et pyélonéphrite (parfois utile pour traiter des infections urinaires dues à des bactéries résistantes) et la maladie du charbon (en prophylaxie après exposition et traitement curatif). L'AMM reconnaît aussi que la ciprofloxacine peut également être utilisée pour traiter des infections sévères de l'enfant et de l'adolescent, si nécessaire, le traitement devra être exclusivement instauré par des médecins expérimentés dans le traitement des infections sévères de l'enfant et de l'adolescent. Parmi ces infections rares figurent les méningites à Bacilles à Gram négatif en période néonatales, des relaps de traitement d'épisode de fièvre chez des aplasiques, des typhoïdes [ou parfois d'autres salmonelloses graves], les shigelloses [notamment *S. sonnei*] résistantes microbiologiquement ou cliniquement à différents antibiotiques (notamment l'azithromycine), les ostéites à salmonelles en particulier chez les drépanocytaires...

La lévofloxacine bénéficie aussi d'une expérience pédiatrique assez importante [115, 116]. Son intérêt essentiel par rapport à la ciprofloxacine vient de son activité microbiologique sur les cocci à Gram positif et particulièrement les pneumocoques résistant aux  $\beta$ -lactamines et

macrolides et les staphylocoques méti-R mais sensibles aux quinolones (situation non-rare en pédiatrie).

Un développement pédiatrique assez large de la lévofloxacine a été effectué dans le début des années 2000 avec des résultats satisfaisant dans les otites, les pneumonies [117]. De plus, avant l'implémentation du Prevenar13<sup>®</sup> un clone de sérotype 19A résistant aux pénicillines, céphalosporines (y compris la ceftriaxone) et macrolides a diffusé largement aux Etats-Unis et a conduit à traiter des patients infectés avec cette souche la lévofloxacine [117].

Sur *S. aureus*, parmi les quinolones, c'est la lévofloxacine qui a le meilleur profil pharmacocinétique/pharmacodynamique [116].

D'une façon générale, les indications des quinolones en pédiatrie sont limitées aux situations où elles s'imposent pour des raisons bactériologiques comme la seule possibilité. Elles n'ont pas de place dans un traitement probabiliste. Par contre, leur bonne diffusion et leur remarquable absorption digestive peuvent amener à les prescrire pour éviter des traitements intraveineux contraignants chez l'enfant.

## Bibliographie

1. Crump JA, Kretsinger K, Gay K, Hoekstra RM, Vugia DJ, Hurd S, Segler SD, Megginson M, Luedeman LJ, Shiferaw B, Hanna SS, Joyce KW, Mintz ED, Angulo FJ; Emerging Infections Program FoodNet and NARMS Working Groups. Clinical response and outcome of infection with *Salmonella enterica* serotype Typhi with decreased susceptibility to fluoroquinolones: a United States foodnet multicenter retrospective cohort study. Antimicrob Agents Chemother 2008 Apr; 52(4): 1278-84.
2. Dalhoff A. Global fluoroquinolone resistance epidemiology and implications for clinical use. Interdiscip Perspect Infect Dis 2012; 2012:976273. doi: 10.1155/2012/976273.
3. Communiqué du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie
4. Van der Starre WE, van Nieuwkoop C, Paltansing S, van't Wout JW, Groeneveld GH, Becker MJ, Koster T, Wattel-Louis GH, Delfos NM, Ablij HC, Leyten EM, Blom JW, van Dissel JT. Risk factors for fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in adults with community-onset febrile urinary tract infection. J Antimicrob Chemother 2011; 66: 650–6.
5. Ho PL, Tse WS, Tsang KW, Kwok TK, Ng TK, Cheng VC, Chan RM.. Risk Factors for Acquisition of Levofloxacin-Resistant *Streptococcus pneumoniae*. A Case-Control Study. Clin Infect Dis 2001; 32: 701-7.
6. MacDougall C, Powell JP, Johnson CK, Edmond MB, Polk RE. Hospital and Community Fluoroquinolone Use and Resistance in *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* in 17 US Hospitals Clin Infect Dis 2005; 41: 435–40.
7. Scheld WM. Maintaining fluoroquinolone class efficacy: review of influencing factors. Emerg Infect Dis 2003; 9: 1-9.
8. Korten V, Murray BE. Impact of the fluoroquinolones on gastrointestinal flora. Drugs 1993; 45 Suppl 3: 125-33.
9. Fantin B, Duval X, Massias L, Alavoine L, Chau F, Retout S, Andremont A, Mentré F. Ciprofloxacin dosage and emergence of resistance in human commensal bacteria. J Infect Dis 2009; 200 : 390-8.
10. Guerin F, Varon E, Hoï AB, Gutmann L, Podglajen I. Fluoroquinolone resistance associated with target mutations and active efflux in oropharyngeal colonizing isolates of viridans group streptococci. Antimicrob Agents Chemother 2000 Aug; 44(8): 2197-200.
11. Freeman J, Bauer MP, Baines SD, Corver J, Fawley WN, Goorhuis B, Kuijper EJ, Wilcox MH. The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infections. Clin Microbiol Rev 2010; 23: 529-49.
12. Fabre D, Bressolle F, Gomeni R, Arich C, Lemesle F, Beziau H, and Galtier M. Steady-State Pharmacokinetics of Ciprofloxacin in Plasma from patients with Nosocomial Pneumonia: Penetration of the Bronchial Mucosa. Anti Microb Agents Chemother 1991;35:2521-2525
13. Mary C. Birminghama, Ross Guarino, Allen Heller, John H. Wilton, Anita Shah, Linda Hejmanowski, David E. Nix and Jerome J. Schentag. Ciprofloxacin concentrations in lung tissue following a single 400 mg intravenous dose. J Antimicrob Chemother 1999; 43(Suppl. A):43–48
14. Wise R & Honeybourne D. Antibiotic penetration into the respiratory tract—a basis for rational therapy. Chemotherapy 1995; 4: 28-32.
15. Honeybourne D, Andrews JM, Ashby JP, Lodwick R, Wise R. Evaluation of the penetration of ciprofloxacin and amoxicillin into the bronchial mucosa. Thorax 1988;43:715-719
16. Wise R, Honeybourne D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones in the respiratory tract. Eur Respir J 1999; 14: 221-229

17. Schuler P, Zemper K, Borner K, Koeppe P, Schaberg T and Lode H. Penetration of sparfloxacin and ciprofloxacin into alveolar macrophages, epithelial lining fluid and polymorphonuclear leucocytes. *Eur Respir J* 1997; 10: 1130-1136
18. Davey PG, Precious E, Winter J. Bronchial penetration of ofloxacin after single and multiple oral dosage. *J Antimicrob Chemother.* 1991 ;27:335-41.
19. Perea EJ. Ofloxacin concentrations in tissues involved in respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother.* 1990;26 (Suppl D):55-60.
20. Conte Jr JE, Golden JA, McIver M, Little E, Zurlinden E. Intrapulmonary pharmacodynamics of high-dose levofloxacin in subjects with chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2007;30:422–427
21. Nicolau DP, Sutherland C, Winget D, Baughman RP. Bronchopulmonary pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of levofloxacin 750 mg once daily in adults undergoing treatment for acute exacerbation of chronic bronchitis. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2012;25:94-98
22. Andrews JM, Honeybourne D, Jevons G, Brenwald NP, Cunningham B, Wise R. Concentrations of levofloxacin (HR 355) in the respiratory tract following a single oral dose in patients undergoing fibre-optic bronchoscopy. *J Antimicrob Chemother.* 1997;40:573-7.
23. Capitano B, Mattoes HM, Shore E, O'Brien A, Braman S, Sutherland C, Nicolau DP. Steady-state intrapulmonary concentrations of moxifloxacin, levofloxacin, and azithromycin in older adults. *Chest* 2004 ;125:965-73.
24. Leone M, Albanèse J, Sampol-Manos E, Simon N, Lacarelle B, Bruguerolle B, Martin C. Moxifloxacin penetration in bronchial secretions of mechanically ventilated patients with pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004 ;48:638-40.
25. Andrews J, Honeybourne D, Jevons G. and Wise R. Penetration of BAY 12-8039 into bronchial mucosa, epithelial lining [abstr]. Presented at the 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, CA, September 24–27, 1998.
26. Soman A, Honeybourne D, Andrews J, Jevons G and Wise R. Concentrations of moxifloxacin in serum and pulmonary compartments following a single oral dose in patients undergoing fibre-optic bronchoscopy. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: 835 - 802838.
27. Wolfson JS, Hooper DC. Fluoroquinolones antimicrobial agents. *Clin Microbiol Rev* 1989; 2: 378-424.
28. Spivey JM. The postantibiotic effect. *Clin Pharm* 1992; 11: 865-15.
29. Preston SL, Drusano GL, Berman AL, Fowler CL, Chow AT, Dornseif B, Reichl V, Natarajan J, Corrado M. Pharmacodynamics of levofloxacin. A new paradigm for early clinical trials. *JAMA* 1998; 279(2): 125-9.
30. Wright DH, Brown GH, Peterson ML, Rotschafer JC. Application of fluoroquinolone pharmacodynamics. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 669-8.
31. Zelenitsky SA, Harding GK, Sun S, Ubhi K, Ariano RE. Treatment and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia : an antibiotic pharmacodynamic analysis. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 668-74.
32. Ambrose PG, Grasela DM, Grasela TH, Passarell J, Mayer HB, Pierce PF. Pharmacodynamics of fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae* in patients with Community-acquired respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2793-7.
33. Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1073-81.

34. Drusano GL, Preston SL, Fowler C, Corrado M, Weisinger B, Kahn J. Relationship between Fluoroquinolone Area under the Curve : Minimum Inhibitory Concentration Ratio and the Probability of Eradication of the Infecting Pathogen, in Patients with Nosocomial Pneumonia. *J Infect Dis* 2004; 189: 1590-7.
35. Craig WA. Does the dose matter? *Clinical Infectious Diseases* 2001; 33 (Suppl 3): S233–7.
36. Thomas JK, Forrest A, Bhavnani SM, Hyatt JM, Cheng A, Ballow CH, Schentag JJ. Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 521-7.
37. Drlica K, Zhao X. Mutant selection window hypothesis updated. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 681-8.
38. Cui J, Liu W, Wag R, Tong W, Drlica K, Zhao X. The mutant selection widow demonstrated in rabbits infected with *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 2006; 194: 1601-8.
39. Blondeau JM, Hansen G, Metzler K, Hedlin P. The role of PK/PD parameters to avoid selection and increase of resistance: mutant prevention concentration *J Chemother* 2004 Jun; Suppl 3:1-19.
40. Drlica K, Zhao X, Blondeau JM. Low correlation between MIC and Mutant Prevention Concentration. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 403-4.
41. [http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiqués-Points-presse/Izilox-R-moxifloxacine-modification-des-conditions-d-utilisation/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiqués-Points-presse/Izilox-R-moxifloxacine-modification-des-conditions-d-utilisation/(language)/fre-FR)
42. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Modification-des-indications-de-la-levofloxacine-TAVANIC-R-et-mise-a-jour-des-informations-relatives-a-la-securite-d-emploi-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
43. Recommandations relatives aux conduites à tenir devant des gastro-entérites en établissement pour personnes âgées – Haut Conseil de la Santé Publique – Commission spécialisée Maladies transmissibles – 29 janvier 2010 –www. hcsp.fr
44. Recommandations sanitaires pour les voyageurs – Haut Conseil de la Santé Publique – Commission spécialisée Maladies transmissibles – Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire, 20 mai 2012 n° 20-21 p 247
45. Mise au point sur le traitement antibiotique des gastro-entérites à *Shigella sonnei* – ANSM – Juin 2004 – [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/715c91c9a807a5bb5ff8af5957fc636a.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/715c91c9a807a5bb5ff8af5957fc636a.pdf)
46. Parry CM, Hien TT, Dougan G, White J and Farrar J. Typhoid Fever. *N Engl J Med*, 2002; 347 : 1770-82
47. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS and col. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children : Guidelines by Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010 ; 50 :133-164
48. Gauzit R, Cherfaoui S, Parisot M. Infections intra-abdominales. In: Guide du bon usage du médicament. Ed G Bouvenot, C Caulin ; Editions Lavoisier Médecine Sciences Publication, 797-815, 2011
49. Sartelli M, Coccolini F, Pinna AD. Antimicrobial management of intra-abdominal infections : literature’s guidelines. *World J Gastroenterol* 2012 ; 18 : 865-871
50. Chavez-Tapia NC, Soares-Weiser K, Brezis M, Leibovici L. Antibiotics for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21:CD002232. doi: 10.1002/14651858.CD002232.

51. Wiest R, Krag A, Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis : recent guidelines and beyond. *Gut* 2012 ; 61 : 297-310
52. HAS : Recommandations Professionnelles. Prise en charge des complications chez les malades atteints de cirrhose. Septembre 2007.
53. Cohen MJ, Sahar T, Benenson S, Elinav E, Brezis M, Soares-Weiser K. Antibiotic prophylaxis for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites, without gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 ; Apr 15 : CD004791. doi: 10.1002/14651858.CD004791
54. Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila FI, Soares-Weiser K, Uribe M. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 ; Sep 8 : CD002907. doi: 10.1002/14651858.CD002907
55. SPILF. 17ème Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-infectieuse. Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né). Mercredi 19 novembre 2008.  
[http://www.infectiologie.com/site/medias/\\_documents/consensus/2008-Meningites-court.pdf](http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/2008-Meningites-court.pdf)
56. Instruction DGS/RI1/2011/33 du 27 janvier 2011 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque  
[http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Instruction\\_noDGS-RI1-2011-33\\_du\\_27\\_janvier\\_2011\\_relative\\_a\\_la\\_prophylaxie\\_des\\_infections\\_invasives\\_a\\_meningocoque.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Instruction_noDGS-RI1-2011-33_du_27_janvier_2011_relative_a_la_prophylaxie_des_infections_invasives_a_meningocoque.pdf)
57. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, Withley RJ. IDSA Guideline. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. *Clin Infect Dis* 2004;39:1267–84
58. Tunkel AR, Glaser CA, Boch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL, Hartman BJ, Kaplan SL, Scheld WM, Withley RJ. IDSA Guideline. The Management of Encephalitis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;47:303–27.
59. Bucaneve G. Fluoroquinolone Prophylaxis in neutropenic patients. 2005. European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL).
60. Cordonnier C. Infections after HSCT.(chap 10, 2008 edition) in EBMT-ESH Handbook on Haemopoietic Stem Cell Transplantation.  
<http://www.ebmt.org/Contents/Resources/Pages/Resources.aspx>
61. National Comprehensive Cancer Network (USA). Prevention and treatment of cancer-related infections. Version 1.2012. NCCN guidelines.  
[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)
62. Lee DG, Kim SH, Kim SY, Kim CJ, Park WB, Song YG, Choi JH..Evidence-based guidelines for empirical therapy of neutropenic fever in Korea. *Korean J Intern Med*. 2011 Jun;26(2):220-52.
63. Tam CS, O'Reilly M, Andresen D, Lingaratnam S, Kelly A, Burbury K, Turnidge J, Slavin MA, Worth LJ, Dawson L, Thursky KA; Australian Consensus Guidelines 2011 Steering Committee. Use of empiric antimicrobial therapy in neutropenic fever. *Intern Med J*. 2011 Jan;41(1b):90-101
64. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR, Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011 Feb 15;52(4):e56-93.

65. Legrand M, Max A, Schlemmer B, Azoulay E, Gachot B. The strategy of antibiotic use in critically ill neutropenic patients. *Ann Intensive Care*, 2011 ; 1 : 22. doi: 10.1186/2110-5820-1-22
66. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Vidal L, Lawrie TA, van de Watering MD, Kremer LCM, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 1. Art. No.: CD004386. DOI: 10.1002/14651858.CD004386.pub3.
67. Vidal L, Ben Dor I, Paul M, Pokroy E, Soares-Weiser K, Leibovici L. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. Art. No.: CD003992. DOI:10.1002/14651858.CD003992.pub2.
68. Mise au Point Afssaps-SPLF-SPLF Juillet 2010 - Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte – Pneumonie aiguë communautaire – Exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive – [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/b33b6936699f3fefdd075316c40a0734.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b33b6936699f3fefdd075316c40a0734.pdf)
69. Traitement antibiotique de la légionellose – Afssaps – Juin 2011 – (en cours d'actualisation) [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/5e0a0a6ce0725ba42387dc31a14551eb.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5e0a0a6ce0725ba42387dc31a14551eb.pdf)
70. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et de l'enfant – Afssaps – octobre 2005 – <http://www.infectiologie.com/site/medias/documents/consensus/2005-infVRB-argu-afssaps.pdf> (en cours d'actualisation)
71. Alangaden GJ, Lerner SA. The clinical use of fluoroquinolones for the treatment of mycobacterial diseases. *Clin Infect Dis*. 1997 Nov;25(5):1213-21)
72. Ho CC, Chen YC, Hu FC, Yu CJ, Yang PC, Luh KT. Safety of fluoroquinolone use in patients with hepatotoxicity induced by anti-tuberculosis regimens. *Clin Infect Dis*. 2009 Jun 1;48(11):1526-33).
73. Ziganshina LE, Squire SB. Fluoroquinolones for treating tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD004795. Review.
74. Alangaden GJ, Lerner SA. The clinical use of fluoroquinolones for the treatment of mycobacterial diseases. *Clin Infect Dis*. 1997 Nov;25(5):1213-21).
75. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:367–416.
76. <http://www.infectiologie.com/site/medias/Recos/2011-infections-respir-hautes-recommandations.pdf>
77. SPLF. Mise au point : Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires communautaires bactériennes de l'adulte. 2014
78. AFSSAPS. Mise au point : Traitement antibiotique probabiliste des urétrites et cervicites non compliquées; <http://www.infectiologie.com/site/medias/documents/consensus/2008-uretrites-afssaps.pdf>
79. Ross J1, Judlin P, Jensen J; International Union against sexually transmitted infections. 2012 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS*. 2014 Jan;25(1):1-7. doi: 10.1177/0956462413498714. Epub 2013 Aug 29.

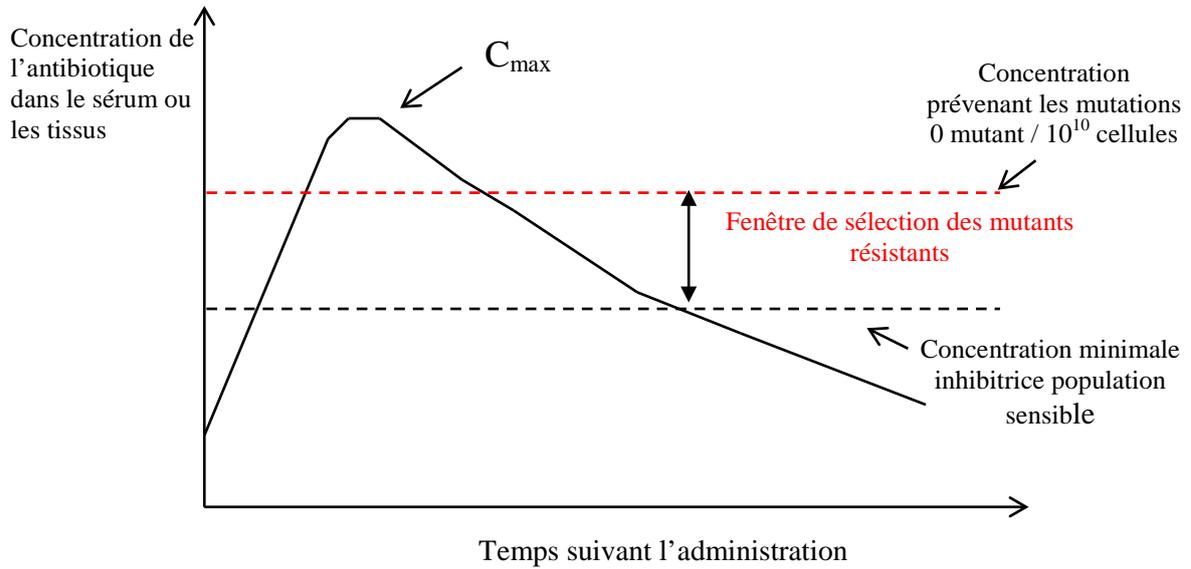
80. Walker CK, Wiesenfeld HC : Antibiotic therapy for acute pelvic inflammatory disease: the 2006 Centers for Disease Control and Prevention sexually transmitted diseases treatment guidelines. Clin Infect Dis.
81. SPILF. Recommendations for clinical practice. Osteo-articular infection therapy according to materials used (prosthesis, implants, osteosynthesis). Med Mal Infect. 2009 ; 39 : 745-74.
82. SPILF. Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge du pied diabétique infecté Texte long. Médecine et maladies infectieuses 2007 ; 37 : 26–50
83. Société Francophone de Médecine d'Urgence. Prise en charge des plaies aux Urgences. 12ème Conférence de Consensus. Clermont-Ferrand 2 décembre 2005.  
[http://www.sfm.org/documents/consensus/cc\\_plaies.pdf](http://www.sfm.org/documents/consensus/cc_plaies.pdf)
84. Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis (new version 2009). The Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology.  
[http://www.escmid.org/fileadmin/src/media/pictures/contentpictures/medical\\_guidelines/escmid\\_guidelines/guidelines-IE-FT.pdf](http://www.escmid.org/fileadmin/src/media/pictures/contentpictures/medical_guidelines/escmid_guidelines/guidelines-IE-FT.pdf)
85. Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle (patients adultes) : Actualisation 2010. Ann Fr Anesth Reanim 2011 ; 30 : 168-190
86. ANSM. Fiches BIOTOX de prise en charge thérapeutique.  
[http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Biotox-Piratox-Piratome/Fiches-Biotox-de-prise-en-charge-therapeutique/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Biotox-Piratox-Piratome/Fiches-Biotox-de-prise-en-charge-therapeutique/(offset)/1)
87. 1 Stahlmann R, Lode H MExpert. Risks associated with the therapeutic use of fluoroquinolones Opin Drug Saf. 2013 Jul;12(4):497-505. doi: 10.1517/14740338.2013.796362. Epub 2013 May 7.
88. Leibovitz E. The use of fluoroquinolones in children. Curr Opin Pediatr. 2006 Feb;18(1):64-70. Review.
89. ICH E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs. Guidance for Industry. Oct 2005
90. European Medicines Agency. Monthly report from the PhVWP December 2010 meeting. Fluoroquinolones - risk of QT interval prolongation. 6 Jan 2011
91. 3 Hans H. Liu. Safety Profile of the Fluoroquinolones - Focus on Levofloxacin Drug Saf 2010; 33 (5)
92. Aileen Chu. Drug-induced QT prolongation (Part 2): a focus on select medications  
<http://dig.pharm.uic.edu/faq/2013/Feb/faq2.aspx>. 2013
93. Ciprofloxacin. Résumé des caractéristiques du Produit. Vidal 2014
94. Ofloxacin, Résumé des caractéristiques du Produit. Vidal 2014
95. Lévofoxacin, Résumé des caractéristiques du Produit. Vidal 2014
96. Moxifloxacin, Résumé des caractéristiques du Produit. Vidal 2014
97. Norfloxacin, Résumé des caractéristiques du Produit. Vidal 2014
98. Société de Néphrologie. Calculateurs MDRDs – CKD-EPI – Cockcroft. <http://www.soc-nephrologie.org/eservice/calcul/eDFG.htm>
99. Heintz BH, Matzke GR, dager WE. Antimicrobial dosing concepts and recommendations for critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy or intermittent hemodialysis, Pharmacotherapy 2009, 29: 562-577.
100. Trotman RL, Williamson JC, Shoemaker DM, Salzer WL. Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy, Clin Infect Dis, 2005; 41: 1159-66.
101. Gilbert D, The Sanford Guide to antimicrobial chemotherapy 40th Ed ;

102. Willi-Robatel C, Senn L, Livio F, Zanetti G, Marchetti O, Buclin T. Agents anti-infectieux et fonction rénale : vers des posologies sur mesure ? *Rev Med Suisse*, 2012, 8 : 894-900.
103. Froissard M, Rossert J, Jacquot C, et al. Predictive performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:763-73.
- 104.8 Pequinot R, Belmin J Chauvelier S et al. Renal function in older hospital patients is more accurately estimated using the Cockcroft-Gault formula than the modification diet in renal disease formula. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57 : 1638-43
105. Levey AS. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine : a new prediction equation. *Ann Intern Med*. 1999 16;130(6)\_461-70.
106. Earley A. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization\_ a systematic review. *Ann Intern Med* 2012 5;156(11):785-95
107. Péfloxacin. Résumé des caractéristiques du Produit. Vidal 2014
108. Berkovitch M, Pastuszak A, Gazarian M, Lewis M, Koren G: Safety of the New Quinolones in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 1994; 84 : 535-538.
109. Loebstein R, Addis A, Ho E, Andreou R, Sage S , Donnenfeld AE, Schick B, Bonati M, Moretti M, Lalkin A, Pastuszak A, and Koren G. Pregnancy Outcome Following Gestational Exposure to Fluoroquinolones: a Multicenter Prospective Controlled Study. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998 ; 42 : 1336–1339.
110. Schaefer C, Amoura-Elefant E, Vial T, Ornoy A, Garbis H, Robert E, Rodriguez-Pinilla E, Pexieder T, Prapas N, Merlob P. Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure Evaluation of a case registry of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 1996; 69 : 83 89.
111. AFSSAPS octobre 2005 : Livret Médicaments et Grossesse. Infectiologie. [http://www.infectiologie.com/site/medias/\\_documents/consensus/atb-grossesse.pdf](http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/atb-grossesse.pdf)
112. Bar-Oz B, Moretti M E, Boskovic R, O'Brien L, Koren G. The safety of quinolones - A meta-analysis of pregnancy outcomes. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2009 ; 143 : 75–78
113. Chalumeau M, Tonnelier S, D'Athis P, Tréluyer JM, Gendrel D, Bréart G, Pons G. Fluoroquinolone safety in pediatric patients: a prospective, multicenter, comparative cohort study in France. *Pediatric Fluoroquinolone Safety Study Investigators. Pediatrics*. 2003;111:e714-9
114. Gendrel D, Chalumeau M, Moulin F, Raymond J. Fluoroquinolones in paediatrics: a risk for the patient or for the community? *Lancet Infect Dis*. 2003;3:537-46
115. Chien S, Wells TG, Blumer JL, Kearns GL, Bradley JS, Bocchini JA Jr, Natarajan J, Maldonado S, Noel GJ. Levofloxacin pharmacokinetics in children. *J Clin Pharmacol*. 2005 Feb;45(2):153-60
116. Grimprel E, Cohen R. Levofloxacin in children *Arch Pediatr* 2010;17:S129-32.
117. Pichichero ME, Casey JR. Emergence of a multiresistant serotype 19A pneumococcal strain not included in the 7-valent conjugate vaccine as an otopathogen in children. *JAMA*. 2007;298:1772-8

Figure 1

Figure 1. Fenêtre de sélection de mutants résistants pour une population bactérienne entre la CMI et la CPM (adapté de Drlica K, Clin Infect Dis 2007 ;44 :681-8) [40]

Figur 1. Window selection of resistant mutants in a bacterial population between MIC and MPC (adapté de Drlica K, Clin Infect Dis 2007 ;44 :681-8) [40]



**Tableau I :** Fluoroquinolones présentant les meilleures activités *in vitro* vis-à-vis de différentes espèces bactériennes d'intérêt médical (données adaptées d'après les données publiées par l'EUCAST, l'ONERBA, les centres nationaux de référence (CNR) gonocoque, *Campylobacter*, *Haemophilus* et pneumocoques)

**Table I :** Fluoroquinolones with the best in vitro activities towards different bacterial species of medical interest (data adapted from data published by EUCAST, the ONERBA, French national reference centers (CNR) gonorrhoea, *Campylobacter*, *Haemophilus* and pneumococci)

Espèces	Norfloxacine**	Péfloxacine	Ofloxacine	Ciprofloxacine	Lévofloxacine	Moxifloxacine
Staphylocoques		+	+		+	+
Streptocoques					+	+
<i>Streptococcus pneumoniae</i>					+	+
Entérobactéries*				+	+	
<i>Haemophilus influenzae</i>				+	+	
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> *				+	+	
<i>Neisseria meningitidis</i>				+	+	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> *				+		Résistant
<i>Acinetobacter baumannii</i> *			+	+	+	+
<i>Campylobacter jejuni</i> *				+	+	
<i>Campylobacter coli</i> *				+	+	
<i>Legionella pneumophila</i>			+	+	+	+
Mycoplasmes, <i>Chlamydochila</i>				+	+	+
Bactéries anaérobies						+
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>						+

\* Espèces pour lesquelles la résistance acquise peut poser problème (> 10% de résistance acquise)

\*\* Antibiotique réservé au traitement des infections urinaires

**Tableau II** : Fréquence des résistances acquises aux FQ parmi les espèces naturellement sensibles (Sources : rapports d'activités de l'ONERBA, données InVs et données des CNR gonocoque, *Campylobacter*, *Haemophilus* et pneumocoques).

Table II : Frequency of acquired resistance to FQ among the naturally sensitive species (Sources : annual reports of ONERBA, InVs data, and CNR data for gonorrhoea, *Campylobacter* , *Haemophilus* and pneumococci).

Espèces	Fréquence des résistances acquises < 10%	Fréquence des résistances acquises > 10%
<i>Staphylococcus</i>	<i>S. aureus</i> sensible à la méticilline : 5% <i>S. aureus</i> communautaire résistant à la méticilline : < 5%	<i>S. aureus</i> nosocomial résistant à la méticilline* : 90%
<i>Streptococcus</i>	+ (ND)	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	< 3% (0,5% en 2011)	
Entérobactéries*		> 10% <i>E. coli</i> : 18% des souches isolées dans les infections invasives
<i>Haemophilus influenzae</i>	< 0,1%	
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> *		38%
<i>Neisseria meningitidis</i>	+ (ND)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> *	Résistance naturelle	30-40%
<i>Acinetobacter baumannii</i> *		40-60%
<i>Campylobacter jejuni</i> *		42%
<i>Campylobacter coli</i> *		71%
<i>Legionella pneumophila</i>	+ (ND)	
Mycoplasmes, <i>Chlamydochila</i>	+ (ND)	
Bactéries anaérobies	+ (ND)	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	+ (ND)	

\* Espèces ou groupe de souches pour lesquelles la résistance acquise peut poser problème en 2011 (> 10% de résistance acquise)

ND : données chiffrées non déterminées, mais résistance rare.

Tableau III : Principales caractéristiques pharmacocinétiques des fluoroquinolones

Table III: Main pharmacokinetics characteristics of fluoroquinolones

FQ Posologie	Plasma ou sérum (ug/mL)	Poumon (ug/g)	Muqueuse bronchique (ug/mL)	Liquide broncho- alvéolaire (ug/mL)	Macrophage alvéolaire (ug/mL)	R = T/S	Réf
<b>Ciprofloxacin</b>							
200 mg IV x 2, 5j	1,39 ± 0,48		21,63 ± 5,63				Fabre D (12)
400 mg IV x 1, DU	Cmax : 2,37 ± 1,4 Crés : 0,13 ± 0,07	3,84 ± 2,5 0,67 ± 0,017				1,7 ± 0,54 7,1 ± 5,74	Mary C (13)
200 mg IV, DU	1,62 ± 0,79		3,94 ± 2,5				Wise R (14)
500 mg PO x 2, 4j	3,01 ± 1,67		4,4 ± 3,26				Honeybourne D (15)
250 mg PO DU	1,2 ± 0,6		1,9 ± 1,0	3,0 ± 2,8	13,4 ± 2,7		Wise R (16)
500 mg PO, DU	T2,5h : 2,33 ± 0,89			2,1 ± 0,9	5,4 ± 2,7		Schuller P (17)
<b>Ofloxacine</b>							
200 mgx2/j	T1 à 12h : 1 à 6,1		1,7 à 21				Davey PG (18)
400 mg DU 200 mg x 2	T1 à 6h : 3,9 ± 0,4	3,9 ± 0,4		11 à 4,5		0,53 (2h) ; 0,92 (4h)	Perea EJ (19)
<b>Lévofloxacine</b>							
1000 mg IV, 3j	T4h : 9,2 ± 2,7 T24h : 2 ± 0,4			22,8 ± 12,9 2,8 ± 1,0	76,3 ± 28,7 58,8 ± 44,3		Conte JE (20)
750 mg PO, 3 j	T4h : 8,0 ± 2,5 T24h : 2,24 ± 1,16			7,5 ± 3,0 1,24 ± 0,87	38,5 ± 43,7 9,03 ± 7,5		Nicoleau DP (21)
500 mg PO, DU	T4h : 4,1 T12-24h : 1,2			10,9 -	27,7 13,9		Andrews JM (22)
500 mg PO, 5 j	T4h : T24h :			15,2 ± 4,5 2,9 ± 1,7	28,5 ± 30,2 8,2 ± 6,1		Capitano B (23)
<b>Moxifloxacine</b>							
400 mg IV, 4j	Cmax : 4,9 (4,4-5,4) AUCinf : 27,2 (21,8- 34)			3,1 (2,4-4) 24,2 (16,8-34,9)			Leone M (24)
400 mg PO, DU	Cmax : 2-5 Crés : 0,5		5,5 1,0	24,4 3,5	113,6 38,2		Nightingale (25)
400 mg PO, DU	T2h : 3,22 ± 1,25 T24h : 0,51 ± 1,19		5,36 ± 1,29 1,06 ± 1,19	20,7 ± 1,92 3,57 ± 1,58	56,7 ± 1,61 35,9 ± 1,71	1,67/6/78/18,6 2,07/70,4/6,95	Soman A (26)
400 mg PO, 5 j	T4h : 11,7 ± 11,9 T24 : 5,7 ± 6,3				47,7 ± 47,6 32,8 ± 7,5		Capinato B (23)

**Tableau IV** : Comparaison des CMI cibles définies par les paramètres PK/PD pour trois FQ et des CMI<sub>90</sub> chez les souches sauvages de *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*.

Table IV : Comparison of MIC targets defined by the PK / PD parameters for three FQ and MIC<sub>90</sub> 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 <sub>24h</sub> (mg/LX h)	CMI cibles pour un AUIC (AUC <sub>24h</sub> /CMI) (mg/L)		CMI <sub>90</sub> 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	0,5	2	0,5
	1000 mg po	2,5	0,25	20	0,12	0,6			
	1500 mg po	3,5	0,25	39	0,3	1			
Lévoﬂoxacin	500 mg IV ou po	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	4,5	0,25	40	0,3	1,2	4	0,12	0,06
	750 mg IV	4	0,25	35	0,3	1			
	400 mg IV 400 mg po								

**Tableau V : Infections digestives, intra-abdominales et infections spontanées du liquide d'ascite (ISA) chez le cirrhotique : Schémas d'administration des FQ recommandées**

Table V: digestive tract infections, intra-abdominal infections and spontaneous peritoneal fluid infection in cirrhotic patients : Administration diagrams of recommended FQ

Indications	Posologies journalières établies pour un adulte aux fonctions rénale et hépatique normales	Durée de traitement
<b>Infections digestives</b>		
<i>Diarrhée aiguë</i>	ofloxacin PO : 200 mg x 2/jour	3 à 5 jours
	ciprofloxacine PO : 500 mg x 2/jour	Diarrhée du voyageur* : 1 à 5 jours
<i>Fièvre typhoïde</i>	ofloxacin PO : 200 mg x 2/jour ciprofloxacine PO : 500 mg x 2/jour	7 jours
Diarrhée à <i>Shigella sonnei</i>	Ciprofloxacine PO : 500 mg x 2/jour Ofloxacin PO : 200 mg x 2/jour	3 jours
* Hors retour pays d'Asie		
<b>Infections intra-abdominales</b>		
Les FQ ne sont pas recommandées en première intention		
	Ofloxacin** ? : 400 mg, puis 200mg /12 heures	7 – 14 jours
	Ciprofloxacine** ? : 800 mg, puis 400 mg /8 ou 12 heures	
** en association à un imidazolé		
<b>Infections spontanées du liquide d'ascite (ISA) chez le patient cirrhotique</b>		
<b>Pas d'indication en première intention</b>		
<i>Traitement curatif des ISA</i>	ofloxacin ? : 200 à 400 mg x2 /jour	?
	Ciprofloxacine*** ? : 800 mg, puis 400 mg x 2 ou 3/jour	?
*** à réserver à <i>P. aeruginosa</i>		
<i>Antibioprophylaxie</i>	<i>Prévention des ISA au décours d'une hémorragie digestive</i> norfloxacine PO : 400 mg /12 heures ofloxacin : 200 mg /12 heures	7 jours jusqu'à reprise de la voie orale
	<i>Prévention de la récurrence d'ISA</i> norfloxacine PO : 400 mg x 1/24 h	durée de traitement non consensuelle : variable de 4 à 20 mois
	<i>Prévention primaire des ISA</i> norfloxacine PO: 400 mg x 1/24 h	durée de traitement non consensuelle : variable de 6 mois à traitement définitif

**Tableau VI : Infections respiratoires basses : Schémas d'administration des FQ recommandées**

**Table VI: Lower respiratory tract infections : Administration diagrams of recommended FQ**

<b>Infections respiratoires basses</b>		
<i>Pneumonies aiguës communautaires</i>		
<b>Pas d'indication en 1<sup>ère</sup> intention en ambulatoire ni en hospitalisation</b>		
<b>Possibilité en 2<sup>ème</sup> intention, chez l'adulte présumé sain : En cas d'échec à 48h d'un traitement initial par amoxicilline ou macrolide ET nécessité de couvrir à la fois <i>S. pneumoniae</i> et les germes « atypiques »</b>	Lévofoxacine PO/IV : 500 mg x 1 à 2/jour Alternative : amoxicilline + macrolide (association anciennement recommandée).	7 – 14 jours (10 jours en moyenne)
<b>Possibilité en 1<sup>ère</sup> intention, chez l'adulte avec comorbidité, le sujet âgé : lorsque l'usage de l'amoxicilline + acide clavulanique ou des C3G parentérales est jugé inapproprié (allergie avérée et grave aux bêtalactamines contre indiquant formellement leur utilisation).</b>	Lévofoxacine PO/IV : 500 mg x 1 à 2/jour	7 – 14 jours (10 jours en moyenne)
<i>Pneumonies aiguës communautaires sévères</i>		
En cas de forme grave (hospitalisation en soins intensifs, réanimation, ou immunodéprimé)	La lévofoxacine IV peut être utilisée pour couvrir les bactéries atypiques chez tous les patients dès lors que l'usage d'un macrolide IV est jugé inapproprié.  Après exclusion d'une légionellose grave après 48-72 heures d'évolution, le traitement par lévofoxacine doit être stoppé :  lévofoxacine IV: 500 x 1 à 2/jour	
<b>Légionellose</b>		
En cas de forme grave (hospitalisation en soins intensifs, réanimation, ou immunodéprimé)	En monothérapie ou en association à un macrolide IV lévofoxacine IV: 500 x 1 à 2/jour ofloxacin IV : 400 à 600 mg/jour en 2 à 3 prises ciprofloxacine : 400 mg x 2 à 3/jour	
La moxifloxacine étant, du fait de son profil de risque, 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 en cas de légionellose documentée		
<i>Exacerbations des Bronchopneumopathies Chroniques Obstrucives :</i>		
<b>Uniquement en cas de stade IV et impossibilité de recourir aux bêtalactamines (allergie avérée grave)</b>	lévofoxacine PO : 500 mg x 1/jour moxifloxacine PO: 400 mg x 1/jour	7 – 14 jours (10 jours en moyenne)



**Tableau VII : Infections urinaires communautaires bactériennes de l'adulte : Schémas d'administration des FQ recommandées.** (pour les algorithmes, se référer à la publication princeps des recommandations).

Table VII : Community bacterial urinary tract infections in adults: Diagrams of Directors recommended FQ. (for algorithms , refer to the princeps guidelines publication)

Indications	Posologies journalières établies pour un adulte aux fonctions rénale et hépatique normales	Durée de traitement
<b>Cystite</b>		
<i>Cystite aigue simple</i>	Indications limitées Utilisation possible en 3 <sup>ème</sup> intention Ciprofloxacine 500 mg PO, ofloxacine 400 mg PO	Prise unique
<i>Cystite aigue à risque de complication</i>	En documenté : indication limitée En probabiliste : en 2 <sup>ème</sup> intention Ofloxacine 200 mg PO x2/j (obèses : 600-800 mg/j), ciprofloxacine 500 mg PO x 2/j	5 jours
<i>Cystite aigue récidivante</i>	Non indiqué	
<b>Pyélonéphrite</b>		
<i>Pyélonéphrite simple, sans signe de gravité</i>	<b>En probabiliste</b> : Alternative aux C3G injectable en 1 <sup>ère</sup> intention. Ciprofloxacine (500 mg PO x 2/J, 400 mg IV x 2/J), lévofloxacine 500 mg PO/IV x1/J, ofloxacine 200 mg PO x2/j (obèses : 600-800 mg/j), <b>En relais</b> , selon antibiogramme : EBLSE - : une des 5 alternatives EBLSE + : en 1 <sup>ère</sup> intention	7 jours
<i>Pyélonéphrite à risque de complication, sans signe de gravité</i>	<b>En probabiliste</b> : Alternative aux C3G injectable (2 <sup>ème</sup> intention, C3G à privilégier en cas d'hospitalisation) Ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine. <b>En relais</b> , selon antibiogramme : EBLSE - : une des 5 alternatives EBLSE + : en 1 <sup>ère</sup> intention	10 à 14 jours ≥ 21 jours à discuter dans certaines situations (abcès rénal par exemple).

<i>Pyélonéphrite grave</i>	En probabiliste : pas d'indication <b>En relais</b> , selon antibiogramme : EBLSE - : une des 5 alternatives EBLSE + : en 1 <sup>er</sup> choix, avec adjonction systématique d'un aminoside à la phase initiale	10 à 14 jours. ≥ 21 jours à discuter dans certaines situations (abcès rénal par exemple).
<b>Infections urinaires masculines</b>		
Sans signe de gravité, ni fièvre, ni mauvaise tolérance des signes fonctionnels urinaires ni immunodépression grave	Attendre ECBU	
Fièvre ou mauvaise tolérance des signes fonctionnels urinaires ou immunodépression grave	Privilégier les C3G parentérales en cas d'hospitalisation  Ciprofloxacine (500 mg PO x 2/J, 400 mg IV x 2/J), lévofloxacine 500 mg PO/IV x1/J, ofloxacine 200 mg PO x2/j (obèses : 600-800 mg/j)	14 jours  21 jours si troubles urinaires vésico-prostatique ou autre facteur de complication associée
Avec signe de gravité	Probabiliste : pas d'indication	
Relais	A privilégier y compris si souche multi-sensible.	

**Tableau VIII : Infections génito-urinaires : Schémas d'administration des FQ recommandées.**

**Table VIII: genito-urinary infections: Administration diagrams of recommended FQ**

<b>Infections génito-urinaires</b>		
<i>Urétrites et cervicites non compliquées dues au gonocoque</i>	ciprofloxacine PO : 500 mg x1/jour (prise orale unique)	1 jour
<i>Salpingites et endométrites</i>	ciprofloxacine PO : 500 mg x 2 à 750 mg x 2 /jour IV : 400 mg x 2 à 400 mg x 3/jour ofloxacine	10-14 jours

**Tableau IX: Infections ostéo-articulaires: Schémas d'administration des FQ recommandées**

**Table IX: bone and joint infections: Administration diagrams of recommended FQ**

Infections ostéo-articulaires		
	ofloxacine IV/PO : 400 mg à 600 mg/ 24 heures, en 2 à 3 prises	En IV $\leq$ 10 jours, sauf pour les infections à bacilles à Gram négatif traitées par ciprofloxacine (notamment <i>Pseudomonas</i> spp.) au maximum 3 mois
	lévofloxacine IV/PO : 500 mg à 750 mg x 1/ 24 heures	
	ciprofloxacine IV : 800 mg à 1200 mg / 24 heures, en 2 à 3 injections PO : 1500 mg à 2000 mg/ 24 heures, en 2 à 3 prises	

**Tableau X : Infections cutanées et des parties molles: Schémas d'administration des FQ recommandées.**

**Table X : Skin and soft tissues infections : Administration diagrams of recommended FQ**

Infections cutanées et des parties molles		
	ofloxacine IV/PO : 200 mg x 3/jour	-Si l'os infecté a été complètement excisé : 48 à 72 heures ;
	péfloxacine IV/PO : 400 mg x 2 / jour	-Si persiste une infection de la peau et des parties molles après excision complète de l'os : 2 à 4 semaines - Si persiste une infection de la peau et des parties molles après excision incomplète de l'os : 4 à 6 semaines -Pas d'acte chirurgical d'exérèse : au moins 6 semaines

**Tableau XI : Antibio prophylaxie chirurgicale: Schémas d'administration des FQ recommandées.**

**Table XI : Surgical Antibiotic Prophylaxis : Administration diagrams of recommended FQ**

<b>Antibio prophylaxie chirurgicale</b>		
<b><i>Prophylaxie en chirurgie ophtalmologique</i></b>		
<i>.Chirurgie de la cataracte .Autres chirurgies à globe ouvert</i>	lévofloxacine PO : 500 mg [16 à 12 h] la veille, et 500 mg le jour même [4 à 2 h] avant l'intervention	1 jour
<i>Traumatisme à globe ouvert</i>	lévofloxacine: 500 mg IV à J1, puis 1 cp 500 mg à J2	2 jours
<b><i>Prophylaxie en chirurgie urologique</i></b>		
<i>Biopsie de la prostate</i>	ofloxacine PO : 400 mg x1/j (dose unique)	1 jour

**Tableau XII : BIOTOX : Schémas d'administration des FQ recommandées**  
**Table XII: BIOTERRORISM : Indication, use and Administration diagrams of recommended FQ**

<b>Biotox</b>		
	ciprofloxacine : PO : 500 mg x 2/jour IV : 400 mg /12 heures	<u>Charbon inhalé</u> 8 semaines lorsque l'exposition au charbon est avérée
	ofloxacine : PO : 400 mg x 2/jour IV : 400 mg /12 heures	<u>Peste</u> . traitement prophylactique post-exposition :7 jours . traitement des personnes symptomatiques : 10 jours
	lévofloxacine : PO : 500 mg x 1/jour IV : 500 mg x 1/jour	<u>Tularémie</u> . traitement prophylactique post-exposition, traitement des personnes symptomatiques: 14 jours  <u>Fièvre Q</u> . traitement prophylactique post-exposition :1 semaine . traitement des personnes symptomatiques : 2 à 3 semaines

PO : per os (voie orale) ; IV : intraveineux

**Tableau XIII : Stratégie d'utilisation des FQ associées à d'autres antibiotiques.**

**Table XIII : FQ use strategy combined with other antibiotics.**

Indications	Contexte	Partenaire	Durée de l'association	Commentaires
Pyélonéphrites Prostatites	Sepsis sévère ou choc septique	Aminoside	1 – 3 jours	
Pneumonies aiguës communautaires	Gravité (USI – Réanimation)	Céphalosporine 3 <sup>ème</sup> génération	???	
Légionellose	Gravité ou immunodéprimé	Macrolide, Rifampicine	14 - 21 jours	
Pneumonies nosocomiales		Bêta-lactamine	7 – 14 jours	Ne jamais prescrire les FQ en monothérapie ; toujours association
Infections ostéo-articulaires (IOA) sur matériel	Staphylocoque sensible à la méticilline	Autre anti-staphylococcique	6 semaines	Ne jamais prescrire les FQ en monothérapie au cours des IOA staphylococciques
	<i>Pseudomonas</i>	Bêta-lactamine	3 semaines	Infections à bacilles à Gram négatif : poursuivre une monothérapie à la suite d'une bithérapie, le plus souvent après la chirurgie, afin de réduire l'inoculum bactérien initial
Spondylodiscites	Staphylocoque sensible à la méticilline	Autre anti-staphylococcique	6 – 12 semaines	
	Entérobactérie	Bêta-lactamine	Phase initiale	
	<i>Pseudomonas</i>	Bêta-lactamine	2 semaines	
	<i>Brucella</i>	Doxycycline	6-12 semaines ?	
Neutropénies fébriles		Bêta-lactamine		
Salpingites - endométrites		Anti-anaérobie		
Infection intra-abdominale		Anti-anaérobie		

*NB : Dans la mesure où l'information contenue dans les Autorisations de Mise sur le Marché des spécialités recommandées est susceptible d'évoluer, il convient de s'assurer, au moment de la prescription de l'antibiotique, notamment du respect des contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi, en ayant un regard sur les interactions médicamenteuses.*

*Se référer aux recommandations et à l'information en vigueur relatives à la sécurité d'emploi de ces spécialités, disponibles sur les sites Internet de : l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ex AFSSAPS) (ANSM) <http://ansm.sante.fr> et de l'Agence européenne des médicaments (EMA) : [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)*

**Tableau XIV : Posologie des FQ et insuffisance rénale**

Antibiotique	Clairance de la créatinine			Epuration extra-rénale	
	60 - 30 mL/min	30 - 10 mL/min	< 10 mL/min	Dialyse	Epuration continue
Ciprofloxacine	<u>Per os</u> 250-500 mg/12h  <u>Intra-veineux</u> 200 - 400 mg/12h	<u>Per os</u> 250-500 mg/24h  <u>Intra-veineux</u> 200 - 400 mg/24h	<u>Per os</u> 250-500 mg/24h  <u>Intra-veineux</u> 200-400 mg/24h	<u>Per os</u> 250-500 mg/24h post dialyse  <u>Intra-veineux</u> 200-400 mg/24h post dialyse	<u>Per os</u> 250-500 mg/24h post dialyse  <u>Intra-veineux</u> 200-400 mg/24h
Lévofloxacine	250 mg/12 à 24h	125 mg/12 à 24h	125 mg/24h	250 à 500mg/48h avec dose-post dialyse	250 -500 mg/24h
Ofloxacine	200 mg/24h	<u>20 à 30 mL/min :</u> 200 mg/48h	<u>Si &lt;20 mL/min :</u> 200 mg/48h	200 mg/48h avec dose post-dialyse	ND
Moxifloxacine	Pas d'adaptation de posologie				
Norfloxacine	400 mg/12 à 24h	Absence de données	Absence de données	Absence de données	Absence de données

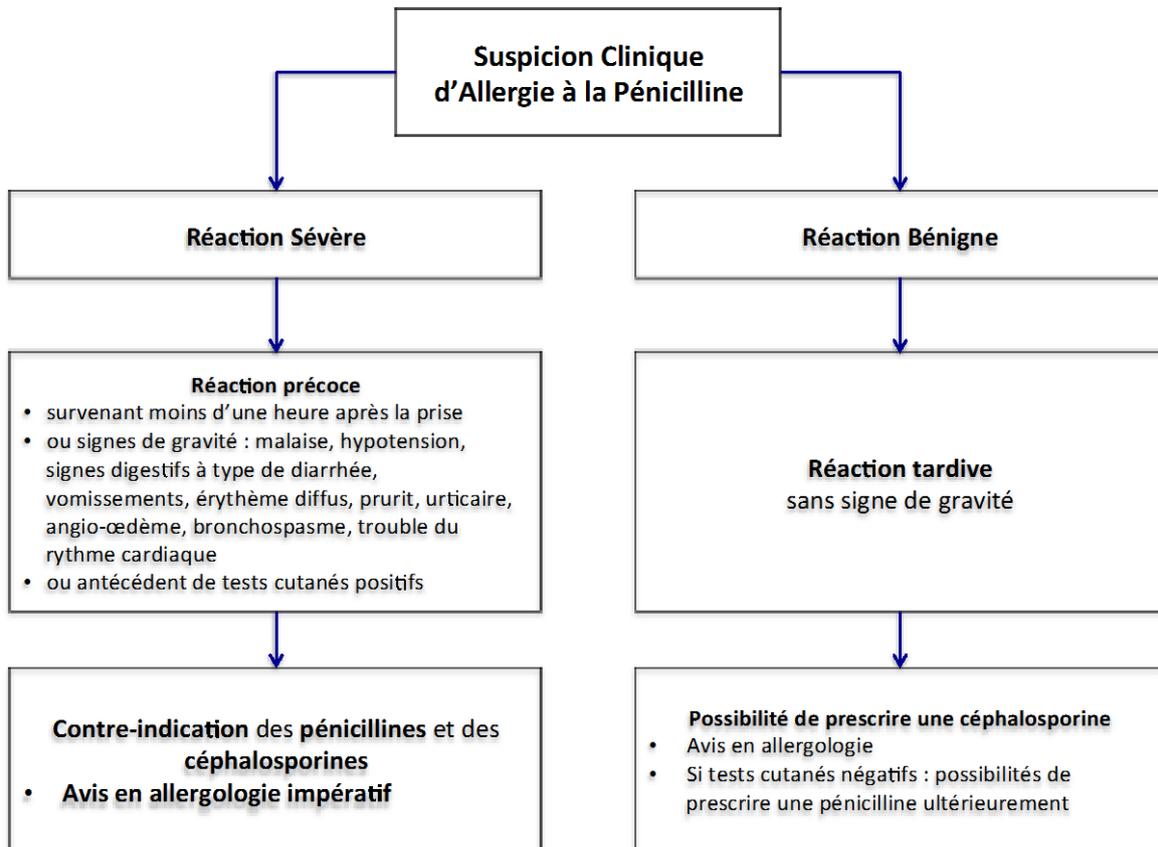
**ANNEXE 1: Principales interactions médicamenteuses**

**(Pour l'intégralité des interactions, se référer aux AMM de chaque substance active)**

Dans la mesure où l'information contenue dans les Autorisations de mise sur le marché [AMM] des spécialités recommandées est susceptible d'évoluer, il convient de s'assurer, au moment de la prescription, du respect notamment des contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi, en ayant un regard tout particulier sur les interactions médicamenteuses. Se référer aux recommandations et à l'information en vigueur relatives à la sécurité d'emploi de ces spécialités, disponibles sur le site internet de l'ANSM : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) > répertoire des spécialités pharmaceutiques.

Substances	Risque	Niveau de l'interaction	Recommandations
<b>+ Anticoagulants oraux</b>	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
<b>+ Clozapine</b>	<b>Avec la ciprofloxacine :</b> 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
<b>+ Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes</b>	<b>Avec la moxifloxacine</b> Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.  <b>Avec la lévofloxacine, la norfloxacine et l'ofloxacine :</b> Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.	Contre-indication avec la moxifloxacine  Précaution d'emploi	Surveillance clinique et électrocardiographique.
<b>+ Méthotrexate</b>	<b>Avec la ciprofloxacine :</b> Augmentation de la toxicité du méthotrexate par inhibition de sa sécrétion tubulaire rénale par la ciprofloxacine.	Association déconseillée	
<b>+ Théophylline [et par extrapolation aminophylline]</b>	<b>Avec la ciprofloxacine et la norfloxacine :</b> 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].		
<b>+ Topiques gastro-intestinaux, antiacides, adsorbants, charbon</b>	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].
<b>+ Phénytoïne</b>	Risque de diminution ou d'augmentation des taux sériques de phénytoïne.	Précaution d'emploi	Surveillance clinique et contrôle des concentrations plasmatiques de phénytoïne.
<b>+ Fer</b>	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].
<b>+ Sucralfate</b>	Diminution de l'absorption digestive des fluoroquinolone.	Précaution d'emploi	Prendre le sucralfate à distance des fluoroquinolone [plus de 2 heures, si possible].
<b>+ Zinc</b>	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].

**ANNEXE 2 : Conduite à tenir en cas d'allergie à la pénicilline**

### **Annexe 3 : Fluoroquinolones et grossesse**

Chez l'animal, aucune toxicité des fluoroquinolones (FQ) sur le cartilage articulaire des nouveau-nés n'a été observée lors de leur administration au cours de la gestation. Ces effets n'ont été décrits qu'en cas d'administration post-natale directe des FQ aux jeunes animaux (toxicité juvénile).

Chez la femme enceinte, on dénombre à ce jour près de 1800 grossesses exposées à une FQ au 1<sup>er</sup> trimestre. Le taux global de malformations n'est pas augmenté dans cet effectif par rapport à celui de la population générale (2,8%). De plus, aucun profil malformatif spécifique ne se dégage de l'analyse détaillée des résultats, que ce soit sur le plan des atteintes musculo-squelettiques et articulaires ou sur d'autres types de malformations chez ces enfants exposés in utero.

Aux 2<sup>ème</sup> et/ou 3<sup>ème</sup> trimestres, 300 patientes exposées à une FQ sont recensées dans la littérature. Aucune atteinte fœtale ou néonatale particulière n'est retrouvée. A noter que parmi ces patientes, une quarantaine d'entre elles a été exposée pendant toute la grossesse à une FQ pour une tuberculose multirésistante. Au décours d'un suivi de ces enfants de 33 à 45 mois après la naissance, aucun effet néfaste particulier attribuable au traitement n'est observé.

Pour affiner les données par FQ, les plus nombreuses concernent la ciprofloxacine. Parmi 830 enfants/fœtus exposés au 1<sup>er</sup> trimestre, 49 sont malformés, soit 2,3% d'entre eux, taux qui est similaire à celui de la population générale. Par ailleurs, parmi les 200 grossesses exposées au-delà du 1<sup>er</sup> trimestre, aucun effet spécifique n'est rapporté. Pour l'ofloxacine et la lévofloxacine en poolant les données (considérant que la lévofloxacine est l'énantiomère S (-) de l'ofloxacine), aucun effet tératogène n'est observé sur plus de 400 grossesses exposées au 1<sup>er</sup> trimestre [2,7%]. Au-delà du 1<sup>er</sup> trimestre, les effectifs sont très réduits (une dizaine de grossesses), cependant aucun effet spécifique n'est rapporté chez ces enfants.

Compte tenu de ces résultats, en cas de besoin d'une FQ, l'utilisation de la ciprofloxacine sera privilégiée en cours de grossesse dans le cadre du traitement d'une IU quel que soit le terme gestationnel. Celle-ci sera néanmoins préférentiellement réservée au traitement des cystites et des PNA, en raison de son impact sur le microbiote.

#### **Références**

Padberg S, Wacker E, Meister R, Panse M, Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, Schaefer C. Observational cohort study of pregnancy outcome after first-trimester exposure to fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014 ;58(8):4392-8.

Cooper WO1, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer SM, Gideon PS, Hall KS, Kaltenbach LA, Ray WA. Antibiotics potentially used in response to bioterrorism and the risk of major congenital malformations. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2009;23:18-28.

Padberg S, Wacker E, Meister R, Panse M, Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, Schaefer C. Observational cohort study of pregnancy outcome after first-trimester exposure to fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014 58(8):4392-8.

Bomford J.A.L. et al Ciprofloxacin use in pregnancy. *Drugs* 1993, 45 (suppl. 3) 461-462.

- Loebstein R, Addis A, Ho E, Andreou R, Sage S, Donnenfeld AE, Schick B, Bonati M, Moretti M, Lalkin A, Pastuszak A, Koren G. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42(6):1336-9.
- Koul PA, Wani JI, Wahid A. Ciprofloxacin for multiresistant enteric fever in pregnancy. *Lancet.* 1995 29;346 (8970):307-8.
- Ludlam H, Wreghitt TG, Thornton S, Thomson BJ, Bishop NJ, Coomber S, Cunniffe J. Q fever in pregnancy. *J Infect.* 1997;34(1):75-8.
- Berkovitch M, Pastuszak A, Gazarian M, Lewis M, Koren G. Safety of the new quinolones in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1994 ;84(4):535-8.
- Peled Y, Friedman S, Hod M, Merlob P. Ofloxacin during the second trimester of pregnancy. *DICP.* 1991 ;25(11):1181-2.
- Yeşilyurt M, Kiliç S, Çelebi B, Gül S. Tularemia during pregnancy: report of four cases. *Scand J Infect Dis.* 2013 ;45(4):324-8.
- Smorgick N, Frenkel E, Zaidenstein R, Lazarovitch T, Sherman DJ. Antibiotic treatment of intra-amniotic infection with *Ureaplasma urealyticum*. A case report and literature review. *Fetal Diagn Ther.* 2007;22(2):90-3.
- Thompson M, Awonuga AO, Bell J, Ray C, Awonuga MT, Helfgott A. Lemierre's syndrome complicating pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2007;2007:68084
- Palacios E, Dallman R, Muñoz M, Hurtado R, Chalco K, Guerra D, Mestanza L, Llaro K, Bonilla C, Drobac P, Bayona J, Lygizos M, Anger H, Shin S. Drug-resistant tuberculosis and pregnancy: treatment outcomes of 38 cases in Lima, Peru. *Clin Infect Dis.* 2009;48(10):1413-9.
- Tabarsi P, Baghaei P, Mirsaeidi M, Amiri M, Mansouri D, Novin A, Zendedel SM, Masjedi MR. Multi-drug resistant tuberculosis in pregnancy: need for more intensive treatment. *Infection.* 2007;35(6):477-8.
- Tabarsi P, Moradi A, Baghaei P, Marjani M, Shamaei M, Mansouri N, Chitsaz E, Farnia P, Mansouri D, Masjedi M, Velayati A. Standardised second-line treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15(4):547-50.
- Lessnau KD1, Qarah S. Multidrug-resistant tuberculosis in pregnancy: case report and review of the literature. *Chest.* 2003;123(3):953-6.