

# FLUOROQUINOLONES

**S. Lejeune**

service des maladies infectieuses  
CHU de Grenoble

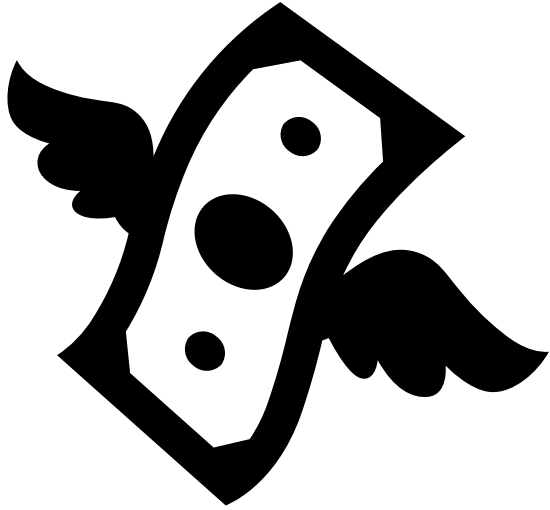
*Diplôme Universitaire de Thérapeutiques Anti-Infectieuses  
Université Grenoble Alpes  
1<sup>ère</sup> session – Janvier 2026*

# Des molécules incroyables ...



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

... avec un coût non négligeable ...



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

# ↗ résistances aux FQ ...

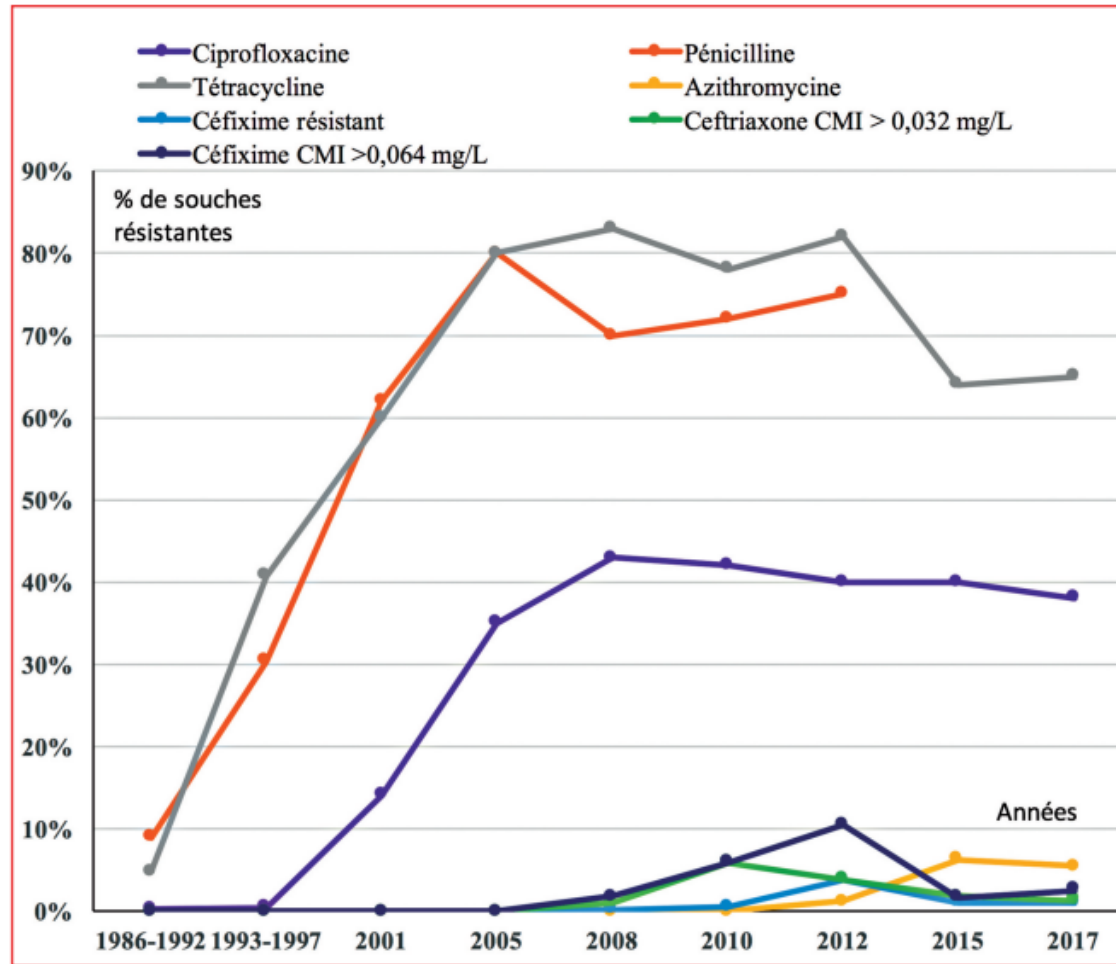


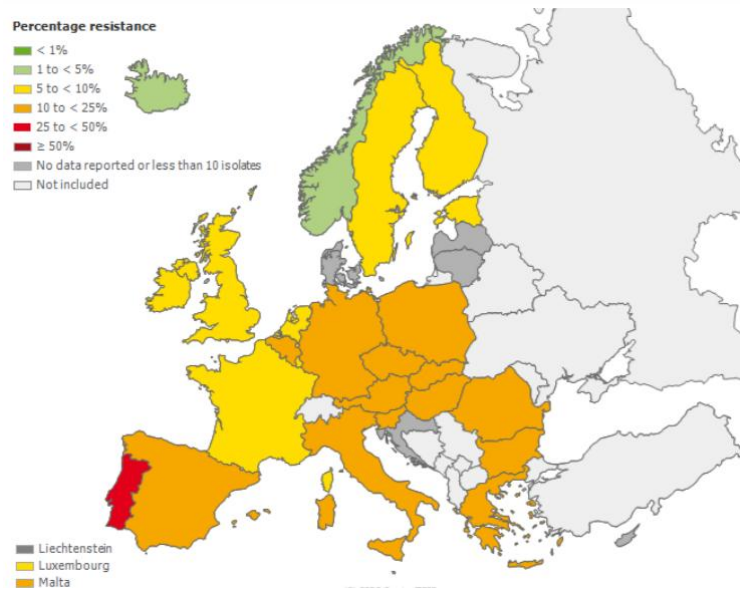
Fig. 4 - Évolution dans le temps de la résistance du gonocoque aux antibiotiques, en France (d'après les données du réseau Renago (11, 32)).

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

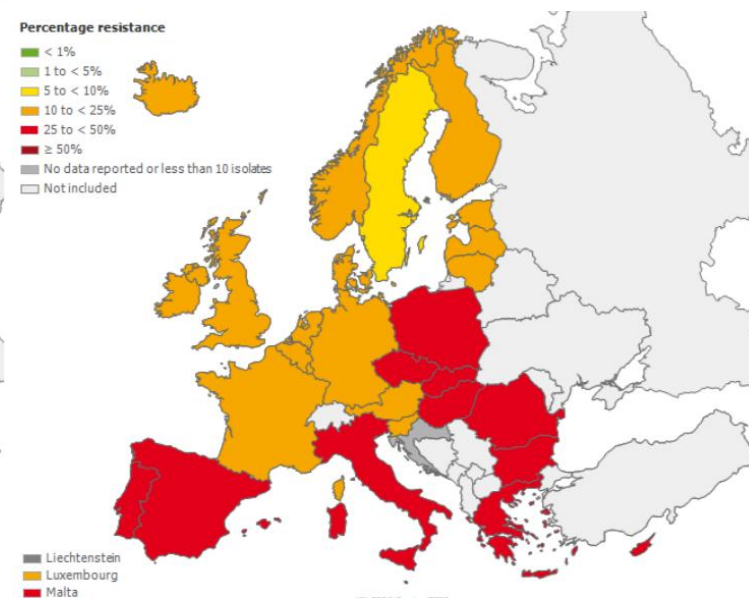
# ↗ résistances aux FQ ...



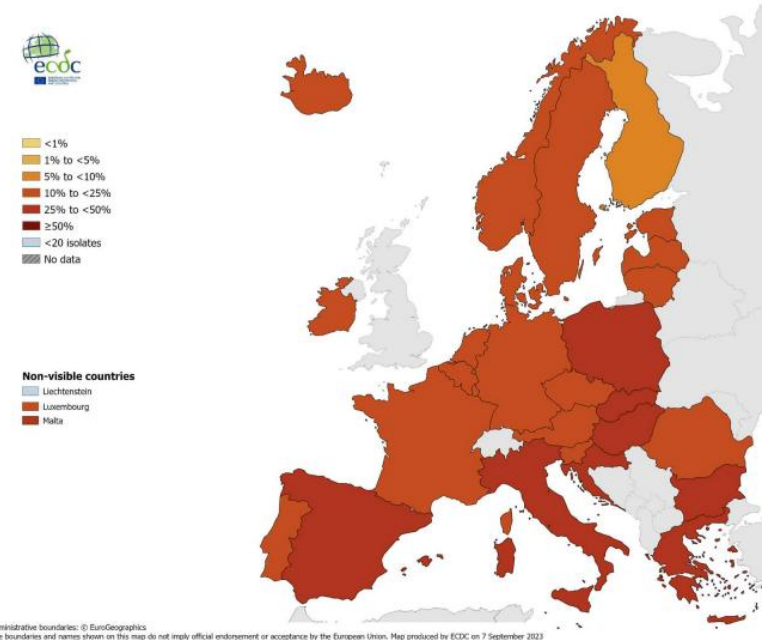
2002



2011



2022



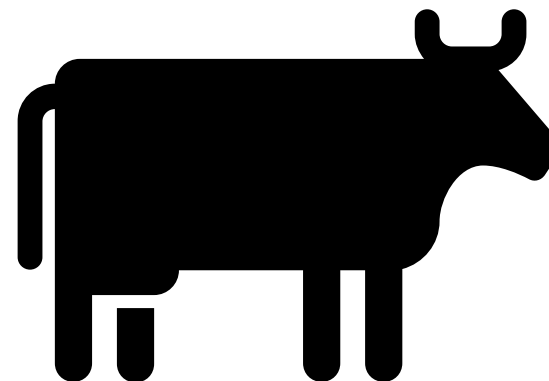
E. Coli

# Données de résistance en France 2020

		% Résistance aux quinolones Tous prélèvements
<b>Escherichia coli</b>		
	<i>Acide nalidixique</i>	<b>19.0</b>
	<i>Ofloxacin</i>	<b>18.1</b>
	<i>Ofloxacin/Lévofoxacin</i>	<b>17.6</b>
	<i>Ciprofloxacine</i>	13.3
<b>Klebsiella pneumoniae</b>		
	<i>Acide nalidixique</i>	<b>29.2</b>
	<i>Ofloxacin</i>	<b>30.1</b>
	<i>Ofloxacin/Lévofoxacin</i>	<b>29.7</b>
	<i>Ciprofloxacine</i>	<b>28.3</b>
<b>Enterobacter cloacae</b>		
	<i>Acide nalidixique</i>	<b>31.8</b>
	<i>Ofloxacin</i>	<b>32.7</b>
	<i>Ofloxacin/Lévofoxacin</i>	<b>31.7</b>
	<i>Ciprofloxacine</i>	<b>26.2</b>
<b>Pseudomonas aeruginosa</b>		
	<i>Ciprofloxacine</i>	<b>18.3</b>
<b>SAMS</b>		
	<i>Fluoroquinolones</i>	<b>6.9</b>
<b>SARM</b>		
	<i>Fluoroquinolones</i>	<b>73.7</b>

SPF, Mission Spares.  
Résultats 2020

# ↗ résistances aux FQ ...



- Médecine vétérinaire

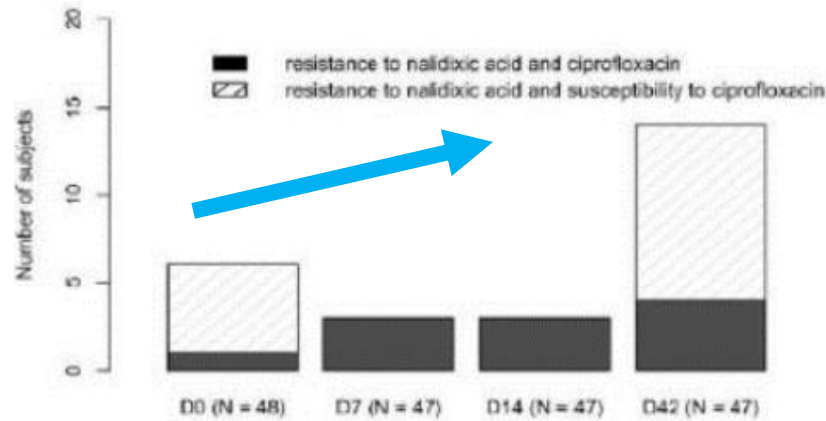
Tableau 15. *Escherichia coli* : sensibilité (%) aux antibiotiques pour les souches isolées de tous prélèvements chez les bovins (Réseau RESAPATH)

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

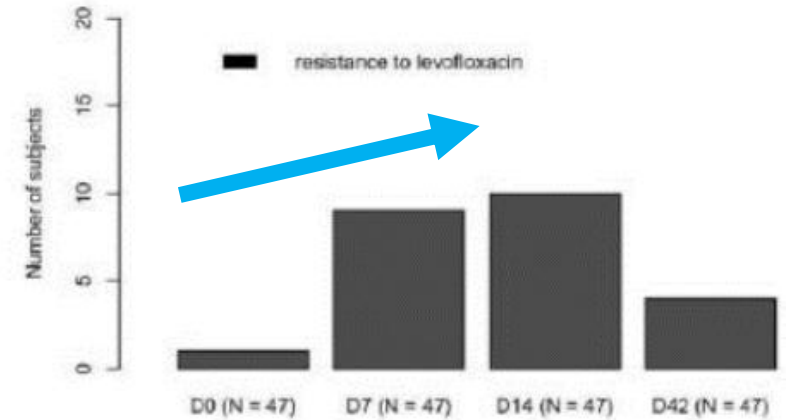
Environ 50% de résistance aux  
quinolones chez les BOVINS en 2010

# Effets collatéraux des quinolones sur le microbiote ...

→ Sélection  
de mutants  
résistants aux FQ  
dans le microbiote



Flore fécale



Flore pharyngée

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

Fantin B. et al., J Infect Dis 2009



# Des effet collatéraux des quinolones sur le microbiote ...

→ FdR de *clostridium difficile*

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

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

Pepin et al. CID 2005

→ FdR de BLSE (CTX-M)

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

Al assil 2013

→ FdR de pseudomonas MDR

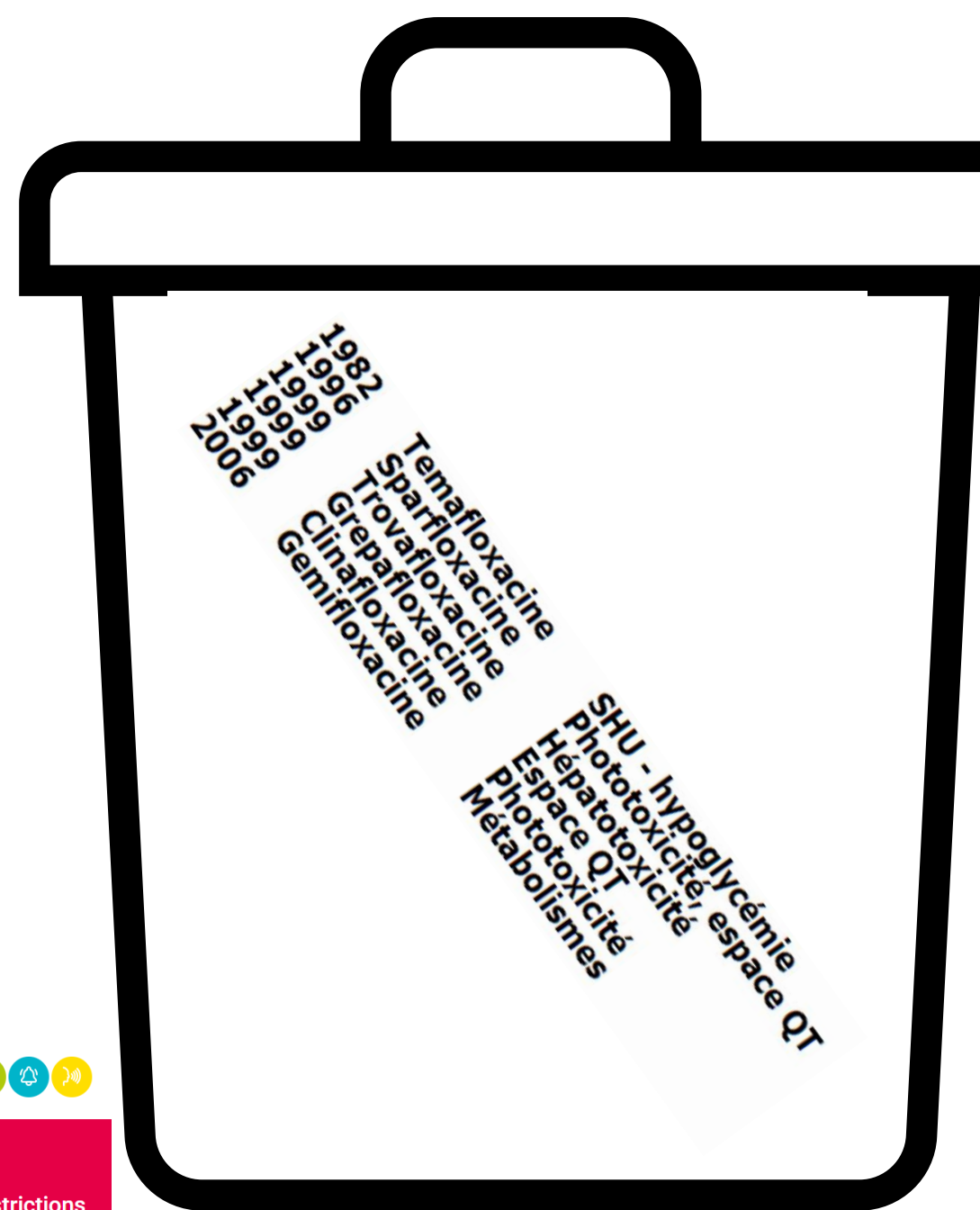
Quinolones				
Defez	2004	80	75	
Joo	2011	42	160	
Nakamura	2013	159	276	
Pena	2009	162	84	
Subtotal (I-squared = 0.0%, p = 0.679)				

Quinolones (7d before PA isolation)	4.70 (1.82, 12.14)
Quinolones (3mo before PA isolation)	3.01 (1.29, 7.02)
Fluoroquinolone use (time NR)	6.00 (1.63, 22.15)
Fluoroquinolone use (time NR)	2.60 (1.00, 6.73)
	3.59 (2.20, 5.85)

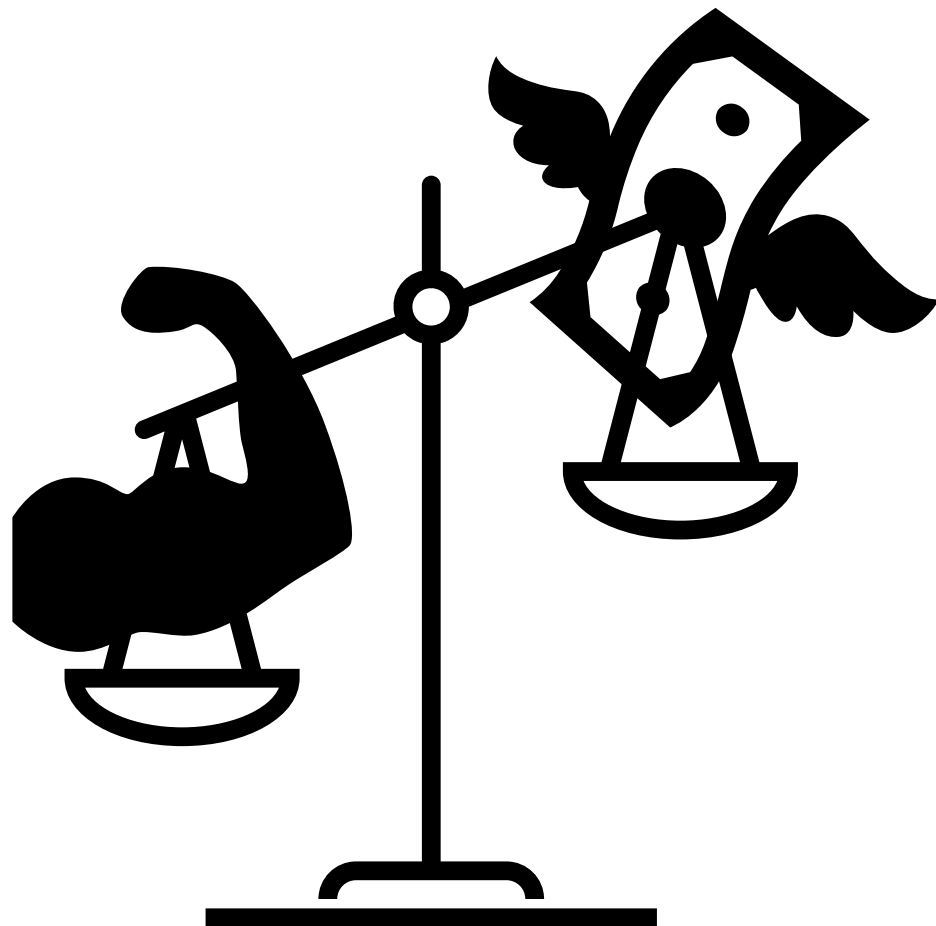
Raman ARIC 2018

# des toxicités ...

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



... justifiant une utilisation raisonnée ...



# Sous surveillance

Type de visualisation :

Niveau de l'indicateur

Proxy-indicateur :

Indicateur 5 : Prescriptions répétées de quinolones

Année :

Comparaison des années

Caractéristiques des patients :

Tous patients

Type de graphique

☒ Ligne

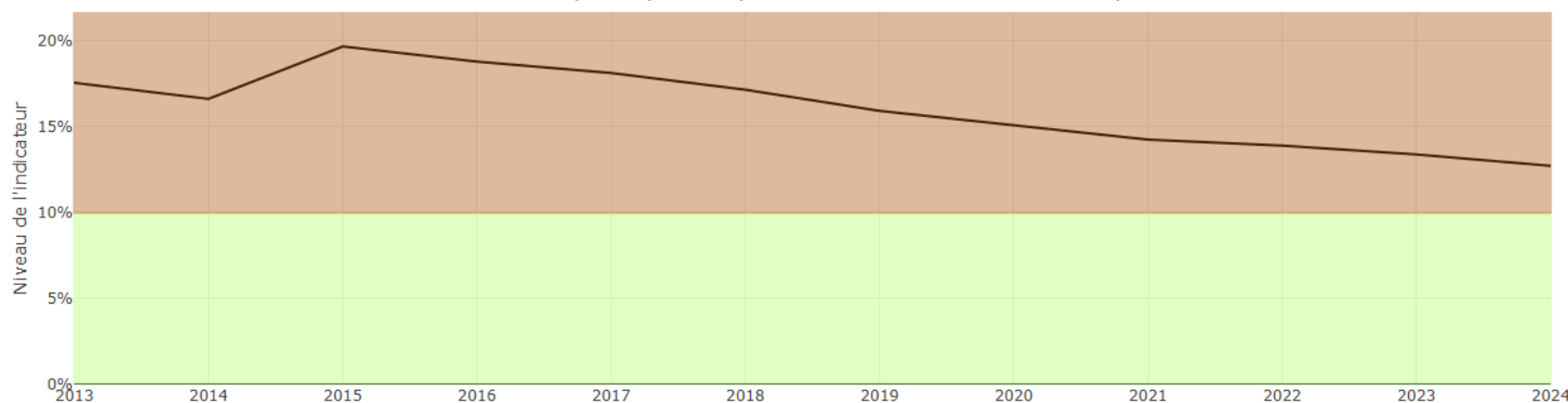
☐ Barres

Graphiques

Carte

Tableau

Indicateur 5 : Prescriptions répétées de quinolones - Évolution de 2013 à 2024 - Tous patients



Note : Cible optimale : 0 (vert); Cible acceptable : < 10 % (vert clair)

Champ : Tous régimes, médecins généralistes sans mode d'exercice particulier, France entière, résidents sur le territoire.

Sources : SNDS-DCIR, exploitation DREES.




Une histoire de famille

# Historique

A horizontal yellow arrow pointing to the right, representing a timeline.

1

1960 : acide nalidixique

A red curved arrow pointing from the text '1960 : acide nalidixique' to the text 'Quinolones de 1ère génération : Entérobactéries (infections urinaires)'.

**Quinolones de 1<sup>ère</sup> génération :**  
Entérobactéries (infections urinaires)

# Historique

## **Fluoro quinolones :**

staphylococcus aureus et SCN  
Pseudomonas aeruginosa  
Intracellulaires

2

1984 : Péfloxacin

1985 : Norfloxacin

1986 : ofloxacin

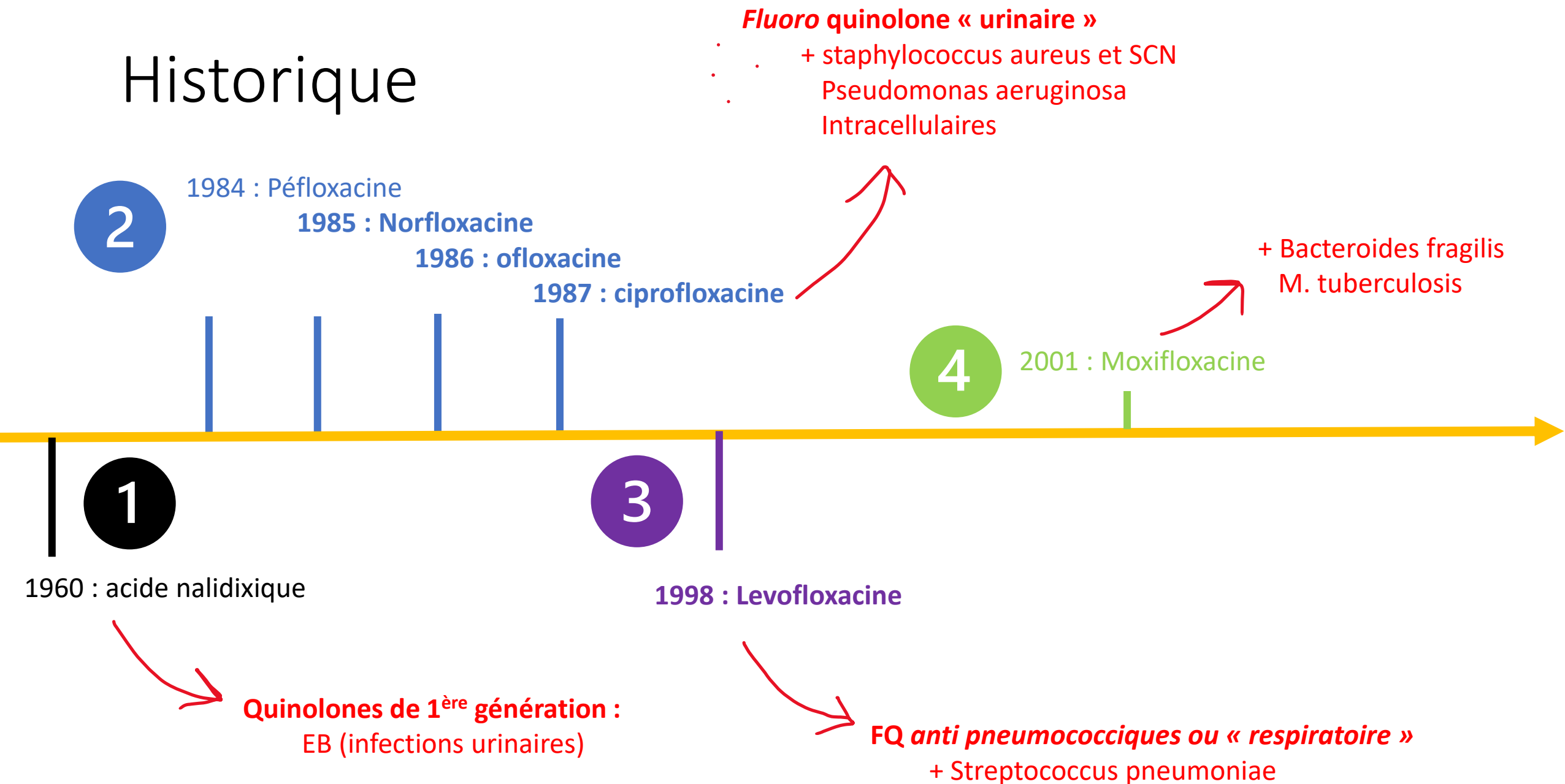
1987 : ciprofloxacin

1

1960 : acide nalidixique

**Quinolones de 1<sup>ère</sup> génération :**  
EB (infections urinaires)

# Historique

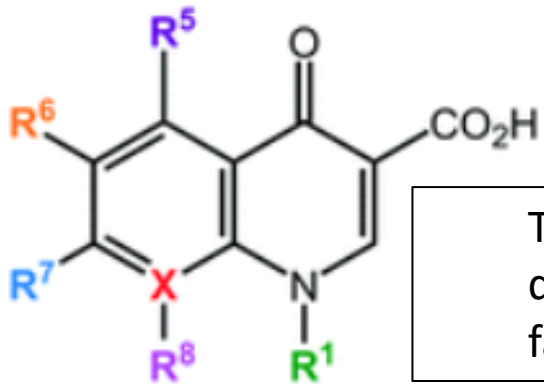




- **Quinolones de 1<sup>ère</sup> génération:** essentiellement entérobactéries
  - **Acide Nalidixique NEGRAM<sup>®</sup>**
  - **Fluméquine APURONE<sup>®</sup>**
  - **Acide pipémidique PIPRAM<sup>®</sup>**
- **Fluoroquinolones (2<sup>nde</sup> génération):** élargissement vers SAMS, pyo, intraç<sup>R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

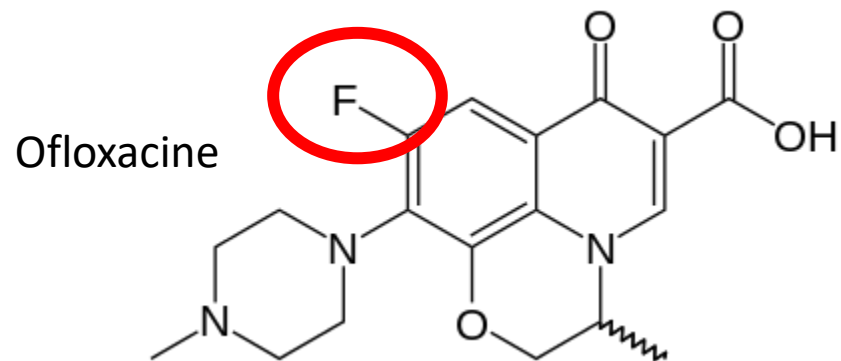
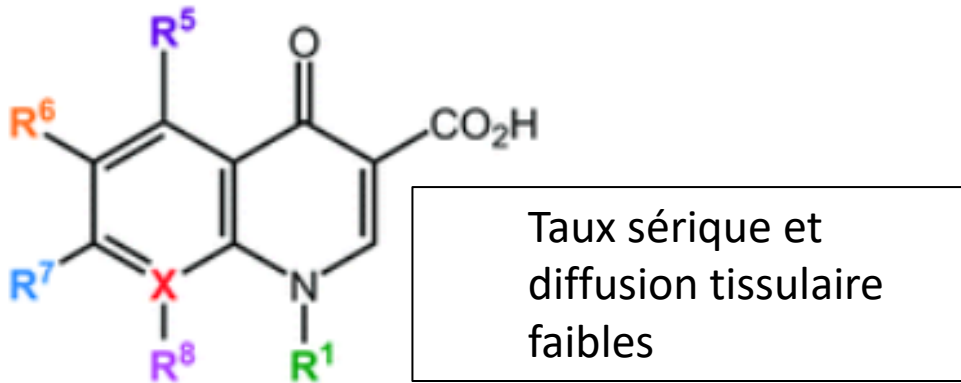
**Plus de 10 000 dérivés synthétisés!**

# Structure commune aux quinolones



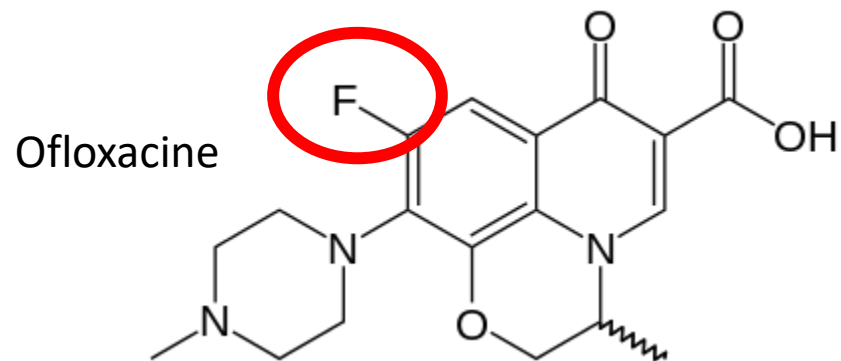
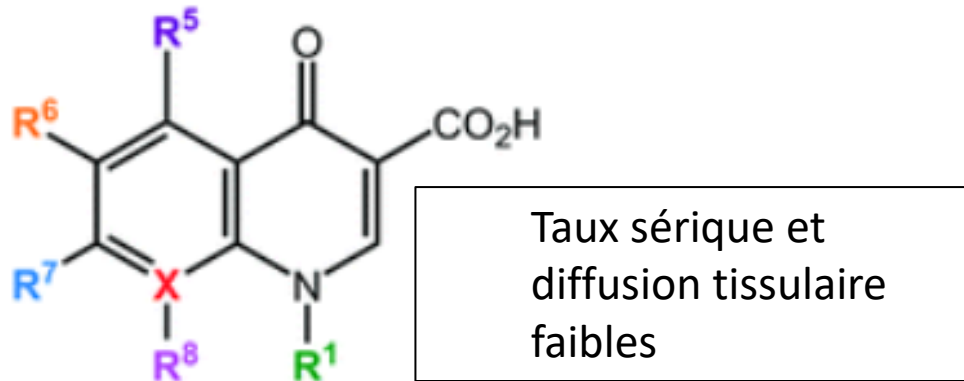
Taux sérique et  
diffusion tissulaire  
faibles

# Structure commune aux quinolones



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

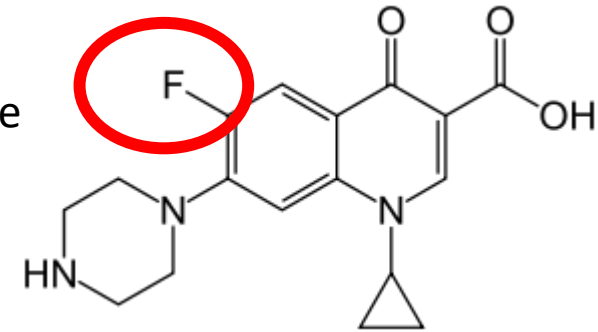
# Structure commune aux quinolones



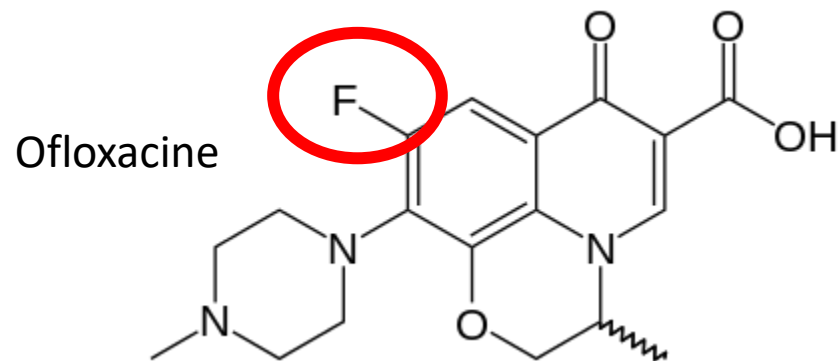
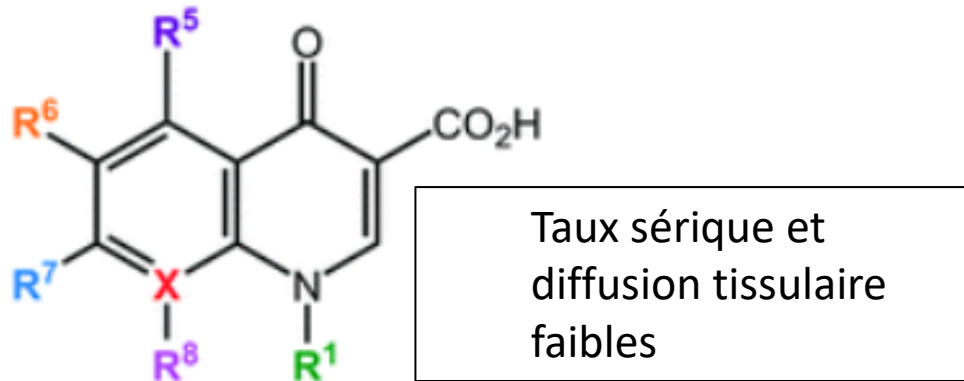
Ajout de l'atome de fluor = plus de pénétration dans les cellules

Ciprofloxacin

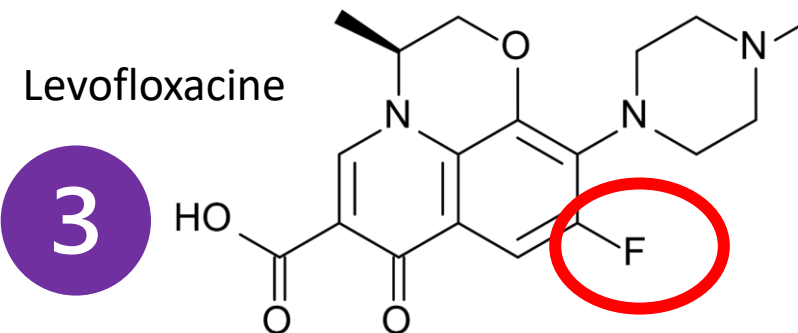
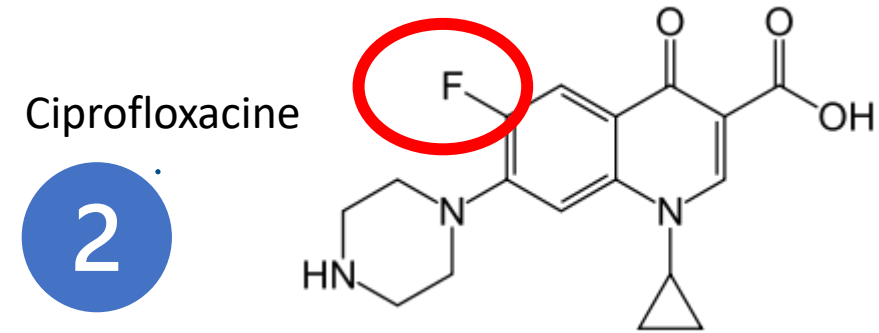
2



# Structure commune aux quinolones

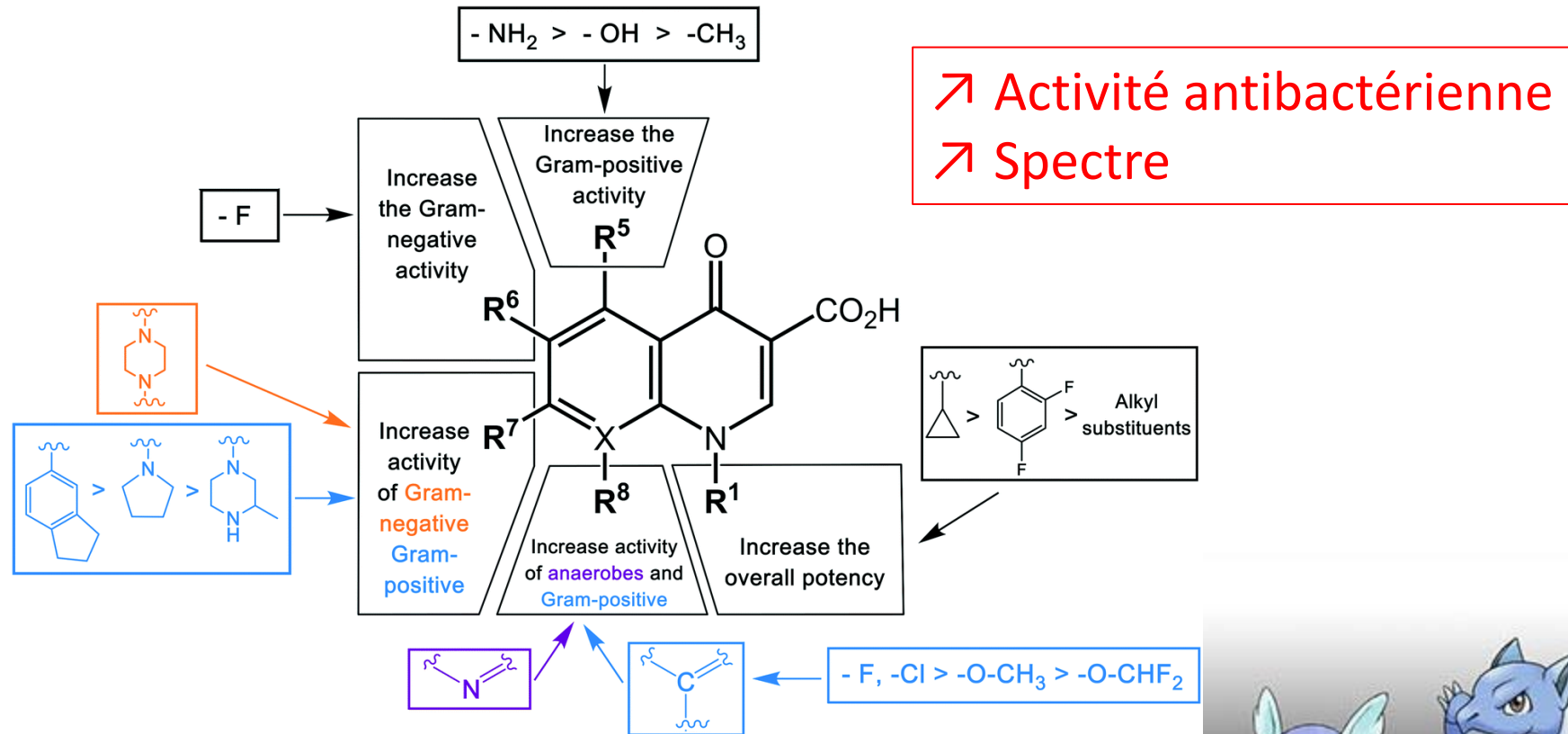


Ajout de l'atome de fluor = plus de pénétration dans les cellules



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

# Activité antibactérienne déterminée par la position des substituants



# Et la petite dernière

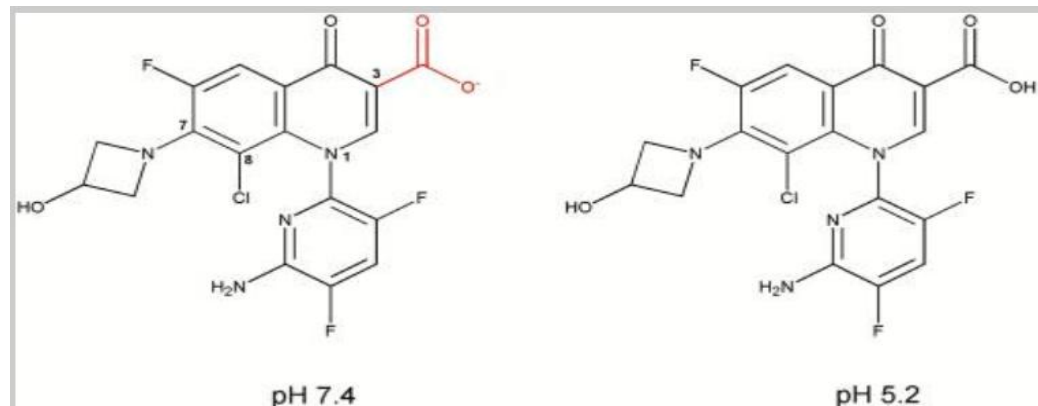


Fluoroquinolones	Posologie standard	Forte posologie	Infections urinaires non compliquées	Situations particulières
Ciprofloxacin	0,5 g x 2 oral ou 0,4 g x 2 IV	0,75 g x 2 oral ou 0,4 g x 3 IV		
Délafloracin	0,45 g x 2 oral ou 0,3 g x 2 IV	-		
Lévofloracin	0,5 g x 1 oral ou 0,5 g x 1 IV	0,5 g x 2 oral ou 0,5 g x 2 IV		
Moxifloracin	0,4 g x 1 oral ou 0,4 g x 1 IV	-		
Norfloracin		-	0,4 g x 2 oral (usage non-recommandé)	
Ofloxacin	0,2 g x 2 oral ou 0,2 g x 2 IV	0,4 g x 2 oral ou 0,4 g x 2 IV		

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

# DELAFLORACINE

- Structure:



- Disponible depuis été 2021
- Structure anionique à pH physiologique permet une activité renforcée en milieu acide, caractéristiques des sites infectieux
- Double mécanisme d'action
  - Inhibition de la topoisomerase IV
  - Inhibition de l'ADN Gyrase



# En pratique

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

- Durée : 5-14 jours
  - Pas d'intérêt dans IBAPTM...
  - Intéressant pour les infections à Staph meti R résistantes aux FQ
    - Dans l'os ? Bonne diffusion du fait de sa classe
- Mais hors AMM ...

# Pharmacocinétique

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



# Spectre

# Spectre

1

**Quinolones de 1<sup>ère</sup> génération :**

Entérobactéries (infections urinaires)

2

**Fluoroquinolones 2<sup>ème</sup> génération :**

staphylococcus aureus et SCN

Pseudomonas aeruginosa

Intracellulaires

3

**Fluoroquinolones 3<sup>ème</sup> génération :**

Streptococcus

Bacteroides fragilis

M. tuberculosis

# Gram -

- **Entérobactéries**

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

+

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

2

- **Staphylocoques**

- SAMS, SCN

- **B. anthracis**

- **Anaérobies**

- Propionibacterium acnes

3

Récupèrent:

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

# Et n'oublions pas

- **Intracellulaires ++**

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

- **Mycobactéries:**

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

- ***Francisella tularensis***

# Activité *in vitro*

- *Staphylocoques, pneumocoque et streptocoques* :

Lévofoxacine, moxifloxacine ++

- *Gram négatif* :

Ciprofloxacine, lévofoxacine ++

- *Mycobacterium tuberculosis*

Moxifloxacine ++

- *Pseudomonas aeruginosa*

Résistance à la Moxifloxacine

- Peu d'activité de Q sur les entérocoques





Paramètres PK/PD



# Cas clinique 1

- Patient âgé de 65 ans
- Poids 160kg, créatininémie 180 $\mu$ mol/l

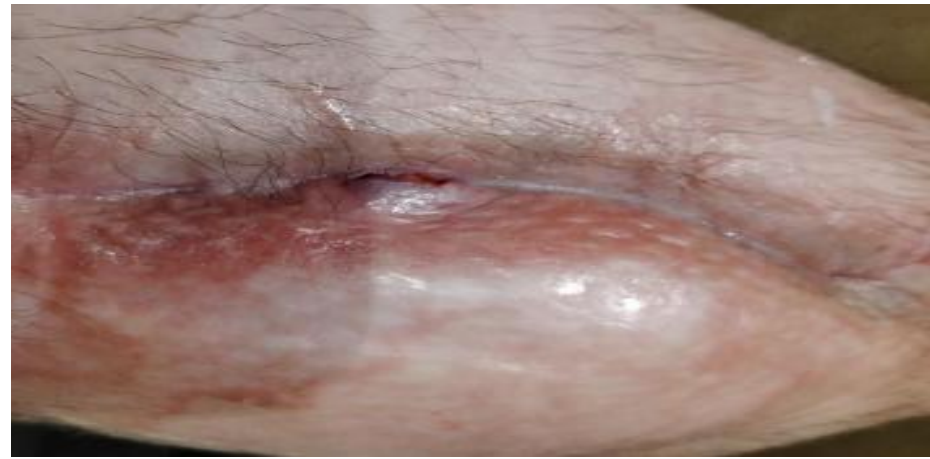
ATCD :

- Sarcoidose sans traitement
- IRC sur néphropathie diabétique

L'histoire actuelle débute en 2010 suite à un accident de jet-ski  
S'en suivent 8 chirurgies pour reconstruction osseuse puis  
pseudarthrose



# Cas clinique 1



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

# Cas clinique 1

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



# Cas clinique 1

Antibiothérapie post-opératoire par PIPERACILLINE TAZOBACTAM

Résultats des prélèvements à J5 : 5/5

Tests de sensibilité :	
Staphylococcus aureus	
Oxacilline (D)	Sensible
Kanamycine	Sensible
Tobramycine	Sensible
Gentamicine	Sensible
Tétracycline	Sensible
Tigécycline	Sensible
Chloramphénicol	Sensible
Erythromycine	Résistant
Clindamycine	Sensible
Daptomycine	Sensible
Vancomycine	Sensible
Rifampicine (D)	Sensible
Triméthoprim sulfaméthoxazole	Sensible
Linézolide	Sensible
Ciprofloxacine	Sensible à forte
posologie	
Moxifloxacine	Sensible
Lévofloxacine	Sensible à forte
posologie	
Fosfomycine	Sensible
Fucidine	Sensible
Mupirocine (Haute dose)	Sensible

# Cas clinique 1

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

# Cas clinique 1

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

# Cas clinique 1

- Cela vous convient-il ?

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

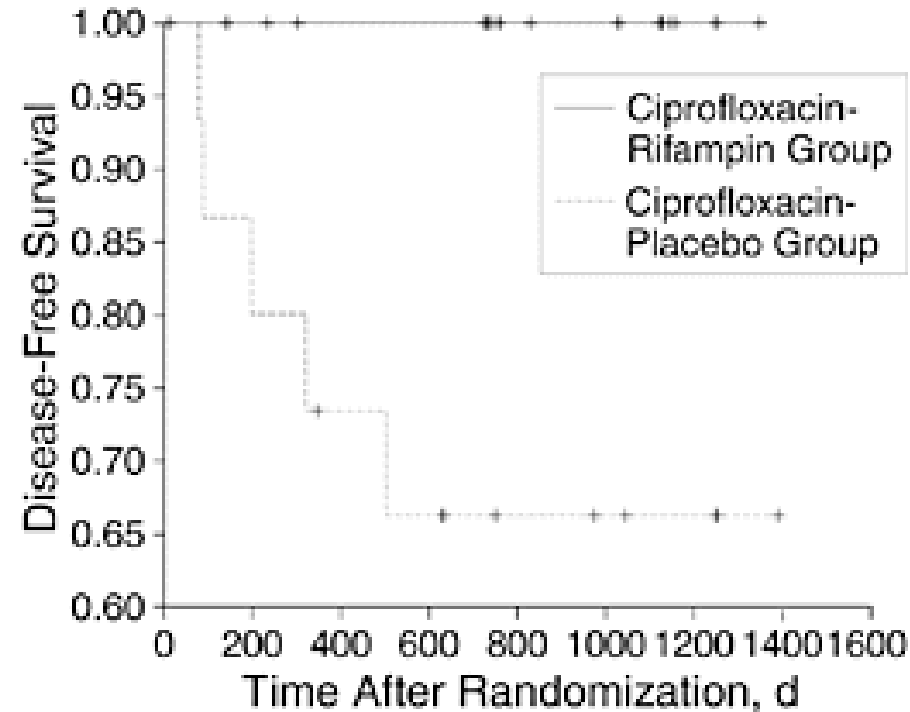
## A Randomized Controlled Trial

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

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

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

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

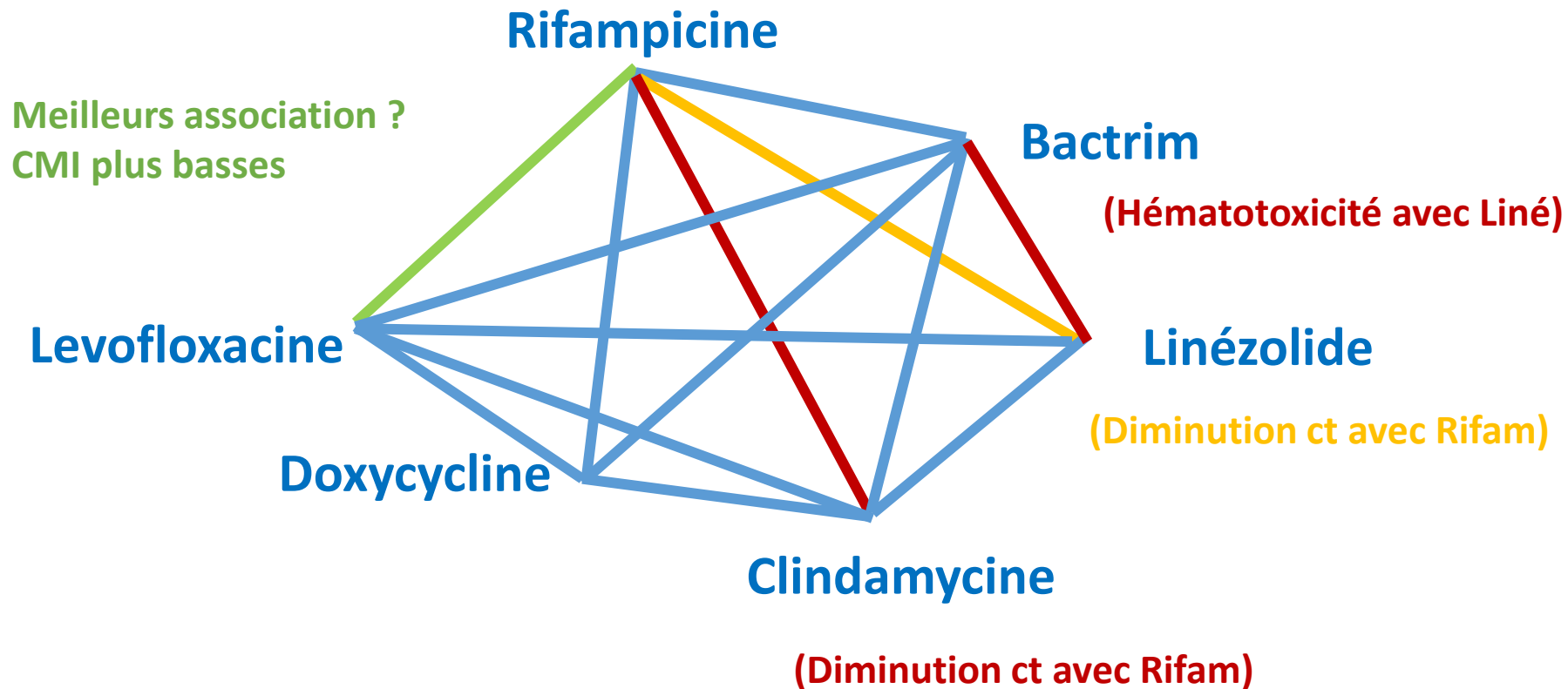


**Excellente biodisponibilité des quinolones dans l'os !**

**Pas de quinolones en monothérapie pour le traitement de staphylocoques**



# Association thérapeutiques fréquemment utilisées dans l'os



# Cas clinique 1

Adaptation de posologie

Toxicité rénale

Estimation de la fonction rénale

Ordonnance virtuelle

Ajouter un nouveau médicament

Tout supprimer

☒ LEVOFLOXACINE ALMUS  
500 mg cp pellic séc

Patient non dialysé. DFG 30 mL/min

levofloxacine  
LEVOFLOXACINE ALMUS 500 mg cp pellic séc

per os

DCI  
Lévofloxacine [Voir la fiche GPR](#)

Posologie usuelle chez le patient adulte normorénal  
500 mg toutes les 12 à 24h selon le type d'infection  
Mise à jour effectuée par le groupe SiteGPR-SPILF

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

[Visiter le site GPR](#)

Âge \*  
63

Créatininémie \*  
180 ☒ µmol/l ☐ mg/l ☐ mg/dl

Sexe \*  
☒ Homme ☐ Femme

Poids (kg)  
160

Taille (cm)  
170

Origine ethnique \*  
☐ Afro-Américain ☒ Non Afro-Américain

\* champs obligatoires

Calculer

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

e.

Surface corporelle  
IMC

2.57 m²  
55.40 kg/m²

Débit de filtration glomérulaire  
Stade de l'insuffisance rénale

33.80 ml/min/1,73m²  
Stade 3b

# Paramètres PK

- Effet de **l'organisme** sur **l'antibiotique**

- ADME

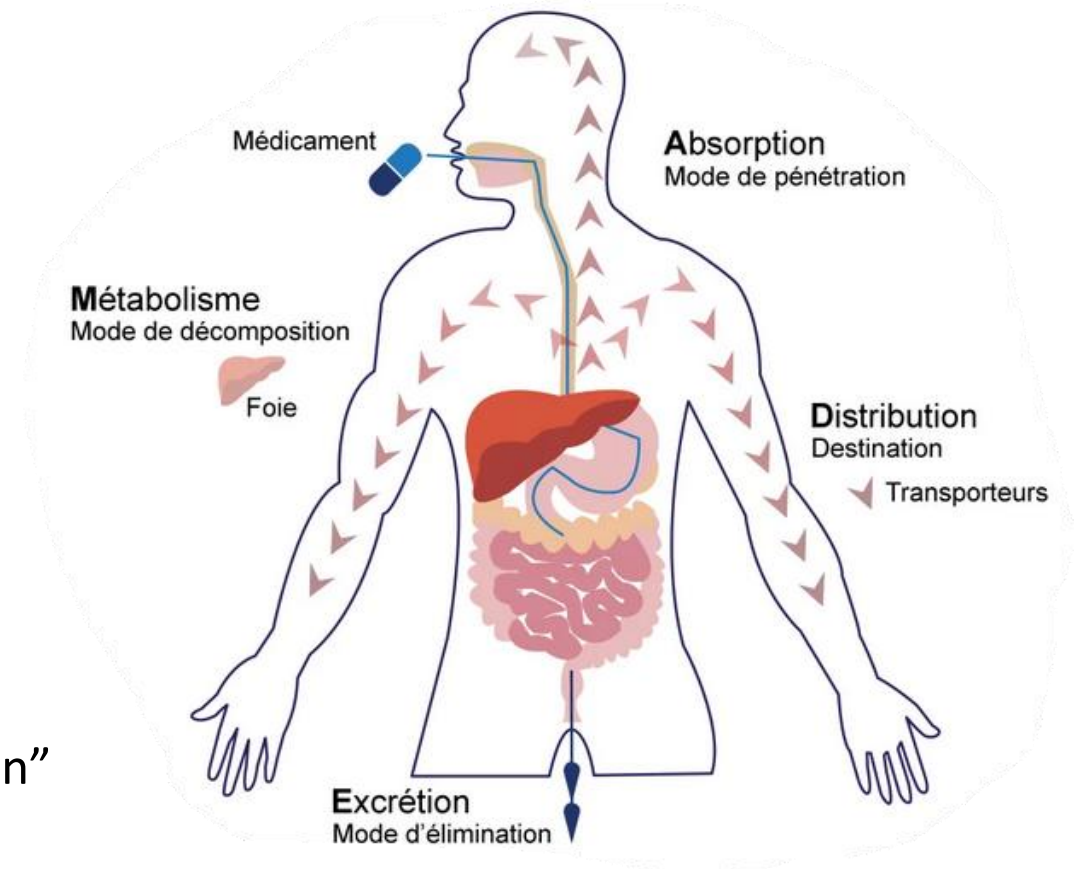
= "absorption, distribution, metabolism et excretion"

- Biodisponibilité

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

- $\frac{1}{2}$  vie sérique

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



# Biodisponibilité

Molécule	Biodisponibilité	t1/2 (h)	Posologie IV		Posologie orale
Norfloxacin	50	4-5	-		2x400 mg
Péfloxacin	>90	10	2x400 mg		2x400 mg
Ciprofloxacine	60-80	3-5	2x200 mg ou 2x400 mg	=	2x500 mg ou 2x750 mg
Ofloxacin	85-95	5-7	2x200 mg		2x200 mg
Levofloxacin	>90	6-8	1x500 mg		1x500 mg
Moxifloxacin	90	10	1x400 mg		1x400 mg

=> Excellente !

# Diffusion

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

Poumon/prostate: 100%

Os 30-60% vs 10-15% pour B lactamines

Faible poids, faible liaison aux protéines sériques( 30-50%), lipophile

= *Conditionnent l'entrée de l'antibiotique dans la cellule*

Grand volume de distribution

= *↗ diffusion*

Passage membrane cellulaire et accumulation dans phagocytes

= *cible bactéries intracellulaires*

# Elimination

Hépatique et/ou rénale :

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



Adaptations  
posologiques



[ACCUEIL](#)

[REIN ▼](#)

[INTERACTIONS ▼](#)

[GROSSESSE ▼](#)

[EN SAVOIR PLUS ▼](#)

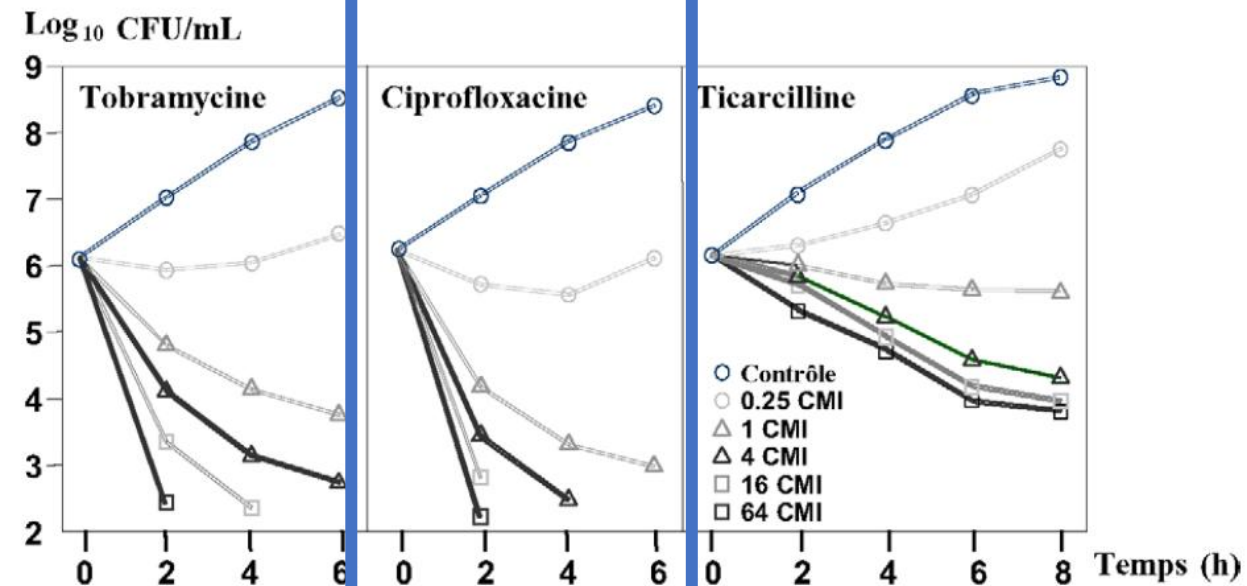
LE BON USAGE CLINIQUE DU MÉDICAMENT ?

INSCRIPTION GRATUITE

# Paramètres PD

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

## 1- Bactéricide



# Définitions



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



# CMI cibles



Lévofoxacine = forme lévogyre de l'ofloxacine

## Avantage :

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

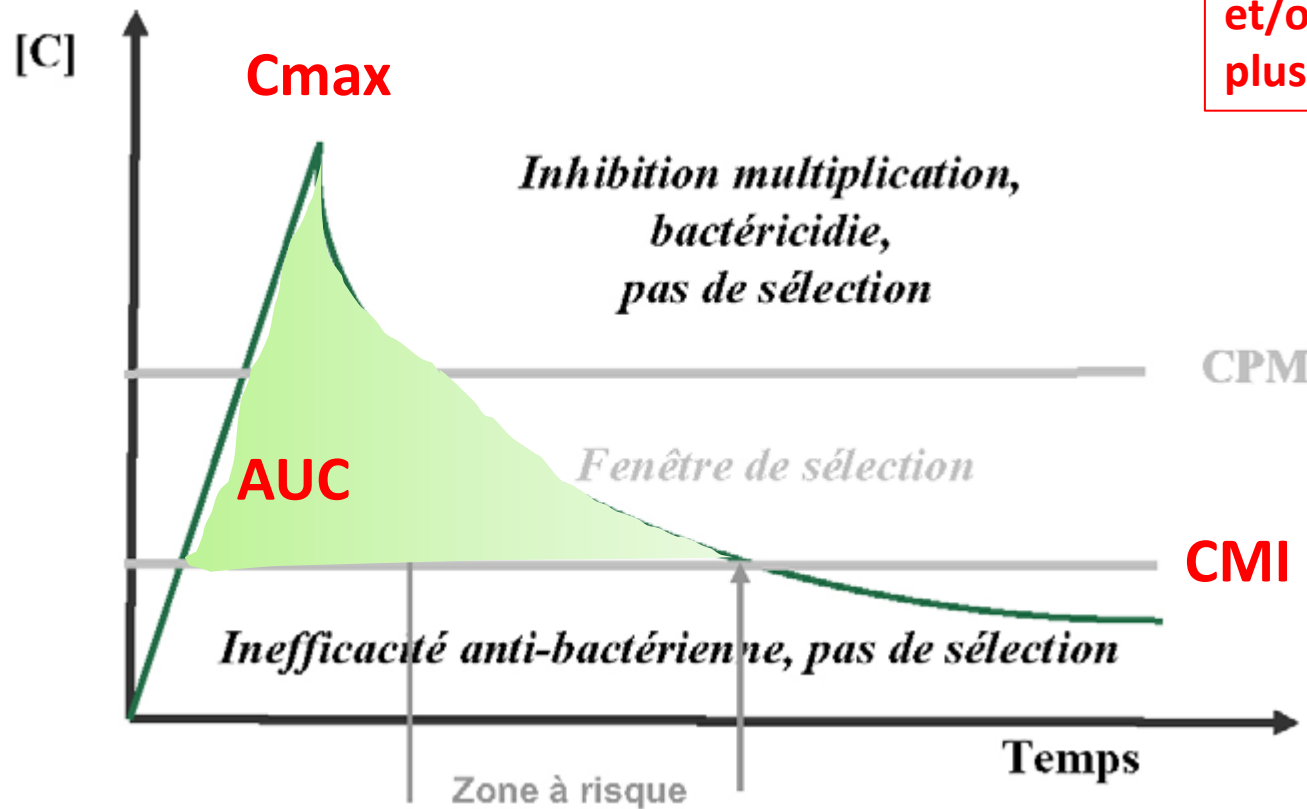
**Mais** balance bénéfice/risque si profils PK/PD suffisants  
parfois plus en faveur de l'ofloxacine

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

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

# Pharmacodynamie

## 2- Concentration-dépendant



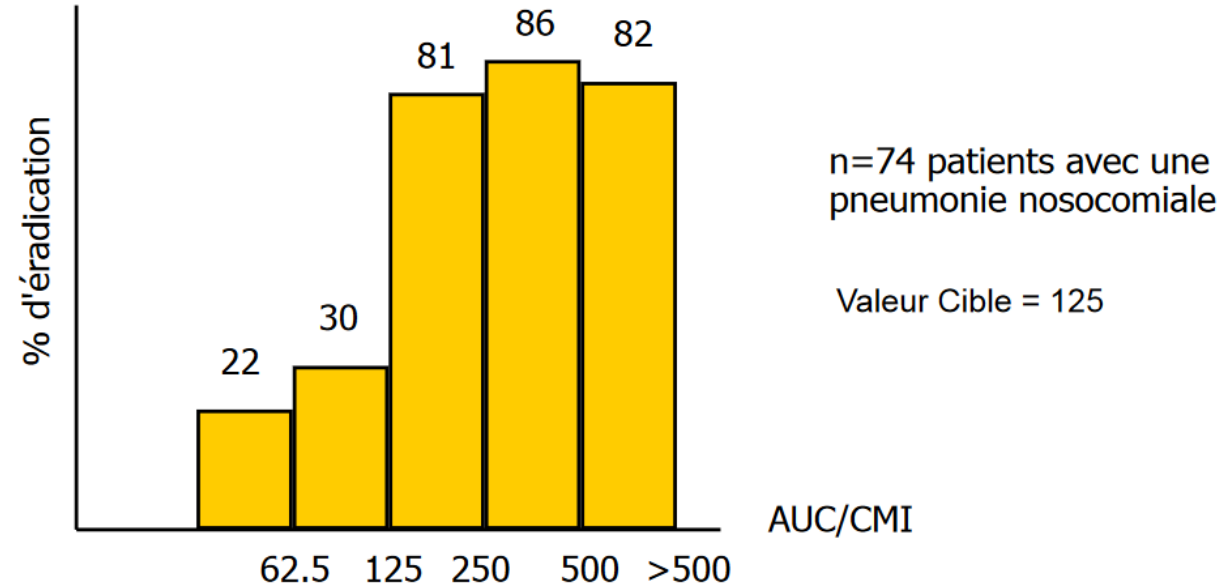
Plus les rapports  $C_{max}/CMI$   
et/ou  $AUC/CMI$  sont élevés,  
plus l'éradication bactérienne est intense

# Pharmacodynamie

**Paramètre pertinent  
d'efficacité = AUC**

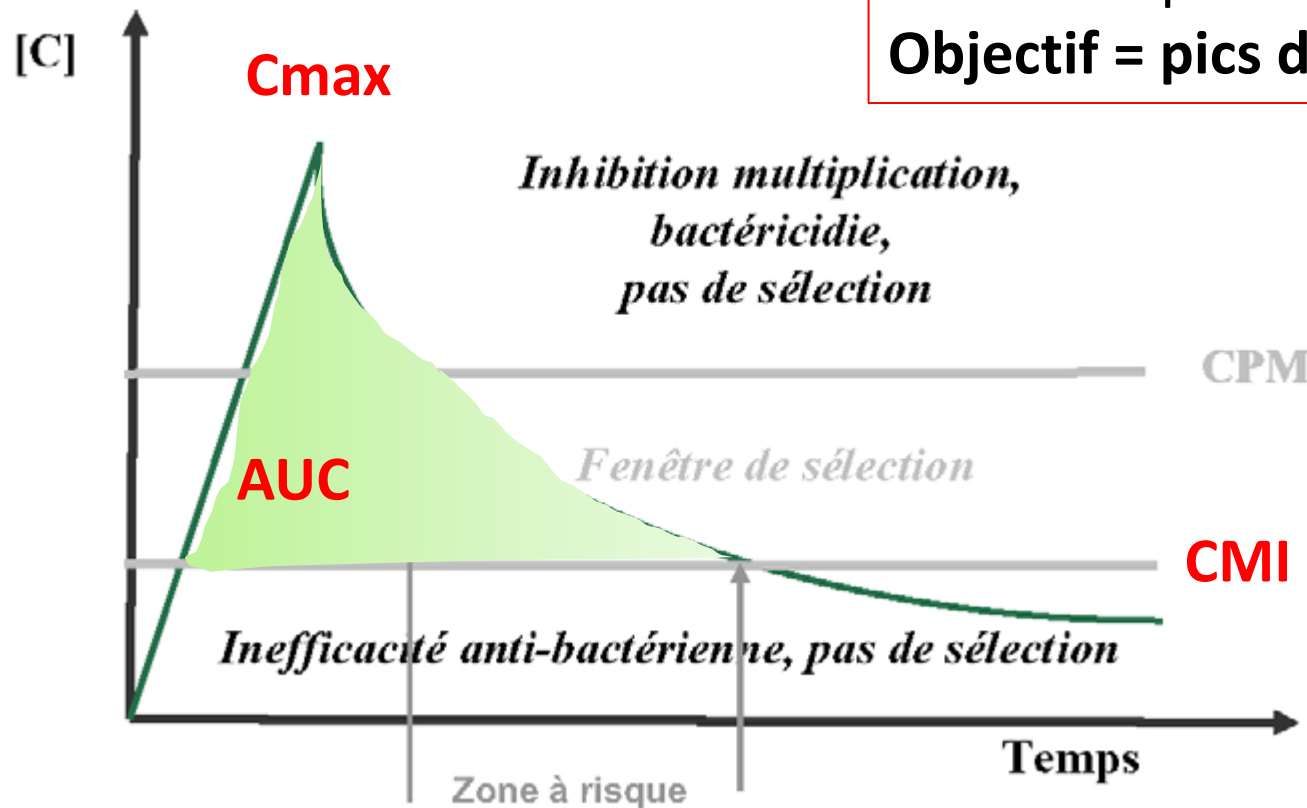
ciprofloxacin et infection pulmonaire à pyo en  
réa

(Forrest et al, AAC 1993)



# Pharmacodynamie

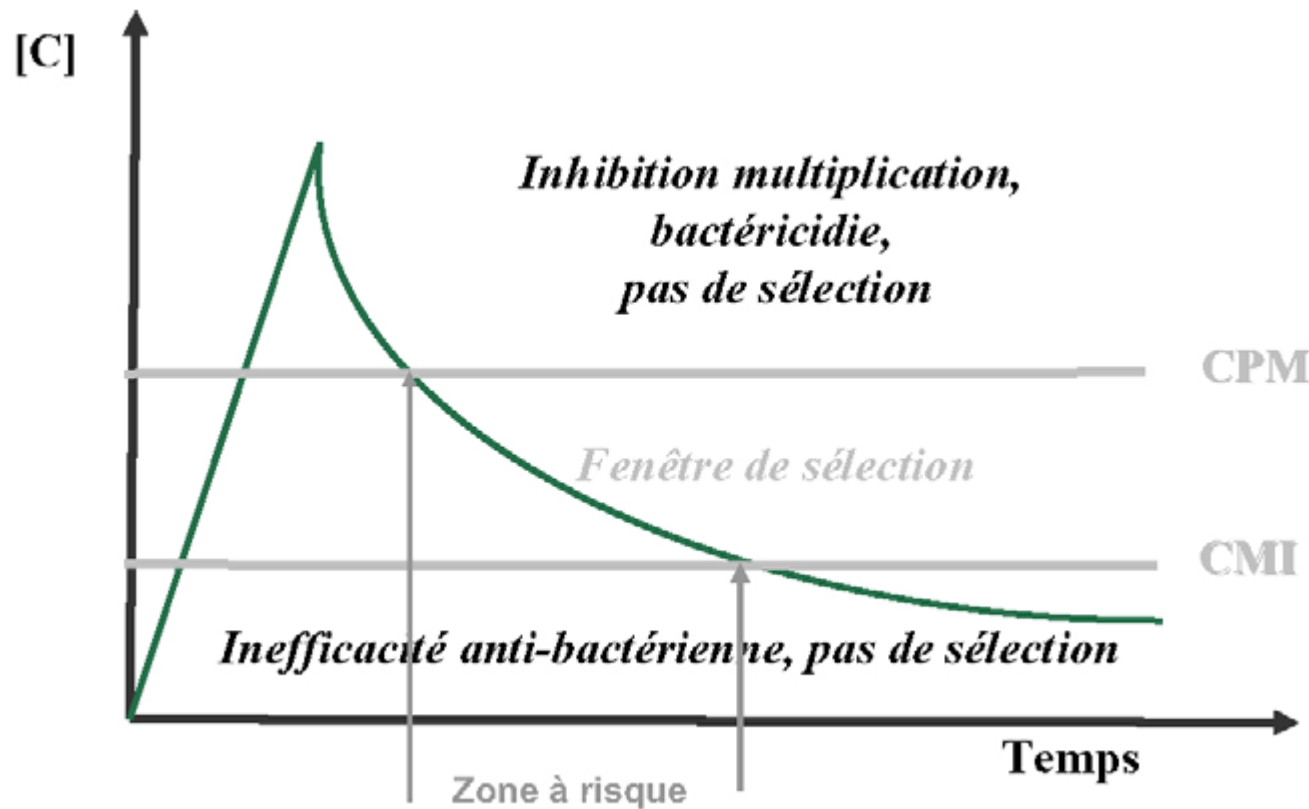
**Evolution favorable + éradication microbiologique**  
= corrélée à  $C_{max}/CMI$  (QI) et/ou  $AUC/CMI$  (AUIC)  
Effet thérapeutique maximal si  $QI \geq 8$  à  $12$   
**Objectif = pics de  $C^\circ$  plasmatique  $\geq 8-12 \times CMI$**



# Pharmacodynamie

## 3- Grande fenêtre de sélection de mutants résistants

= Émergence de résistance fréquente sous la pression de sélection



# CPM

## Concentration prévenant les mutations :

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

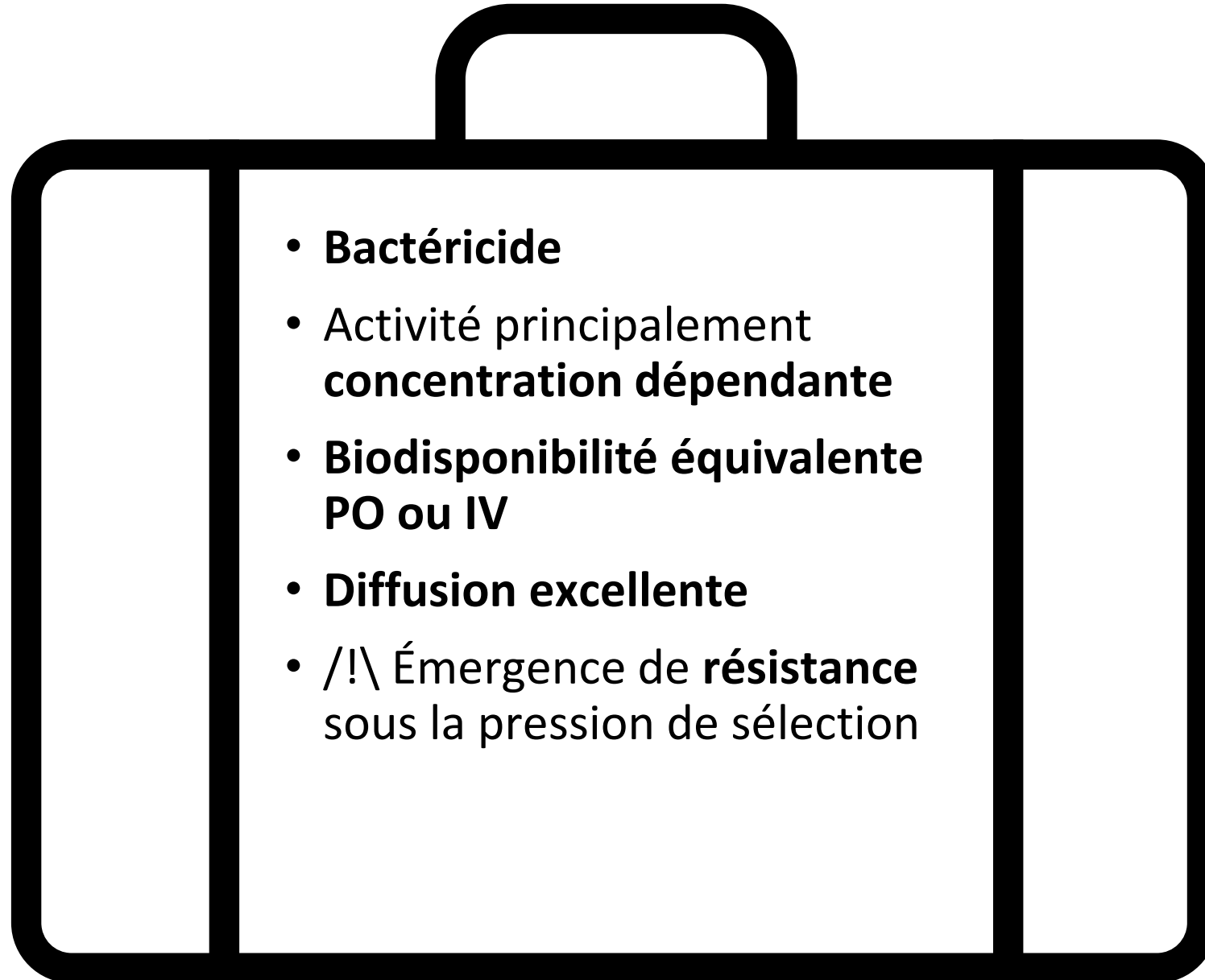
# Pharmacodynamie

## 4- Effet post antibiotique prolongé

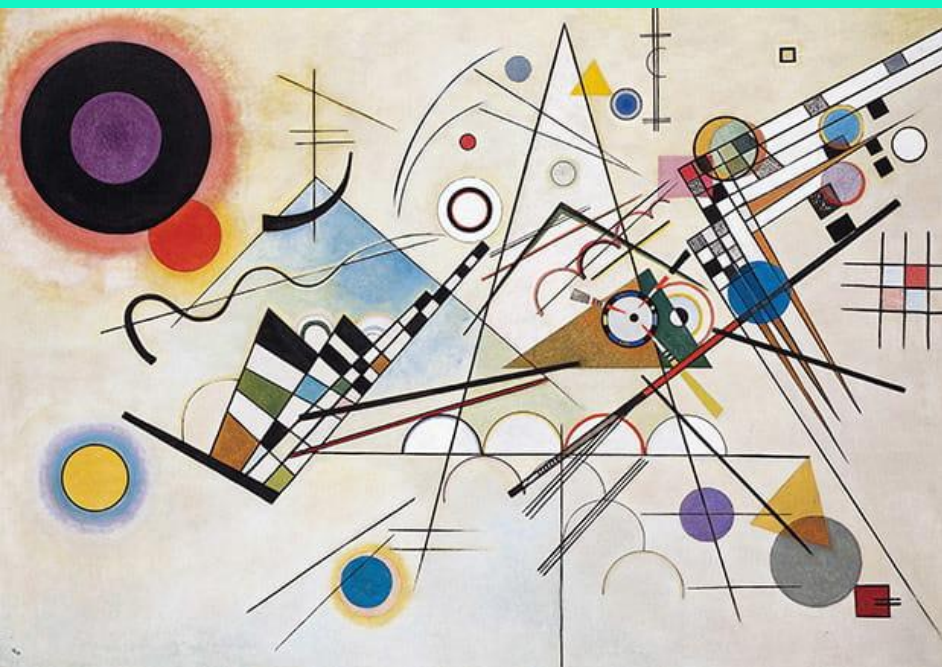
*= Persistance d'un effet antibactérien (inhibition de la croissance bactérienne) alors que  $[ATB] < CMI$*

→ Conditionne rythme administration

PK/PD







Résistance

# Cas clinique 2

- Patiente âgée de 25 ans

## ATCD :

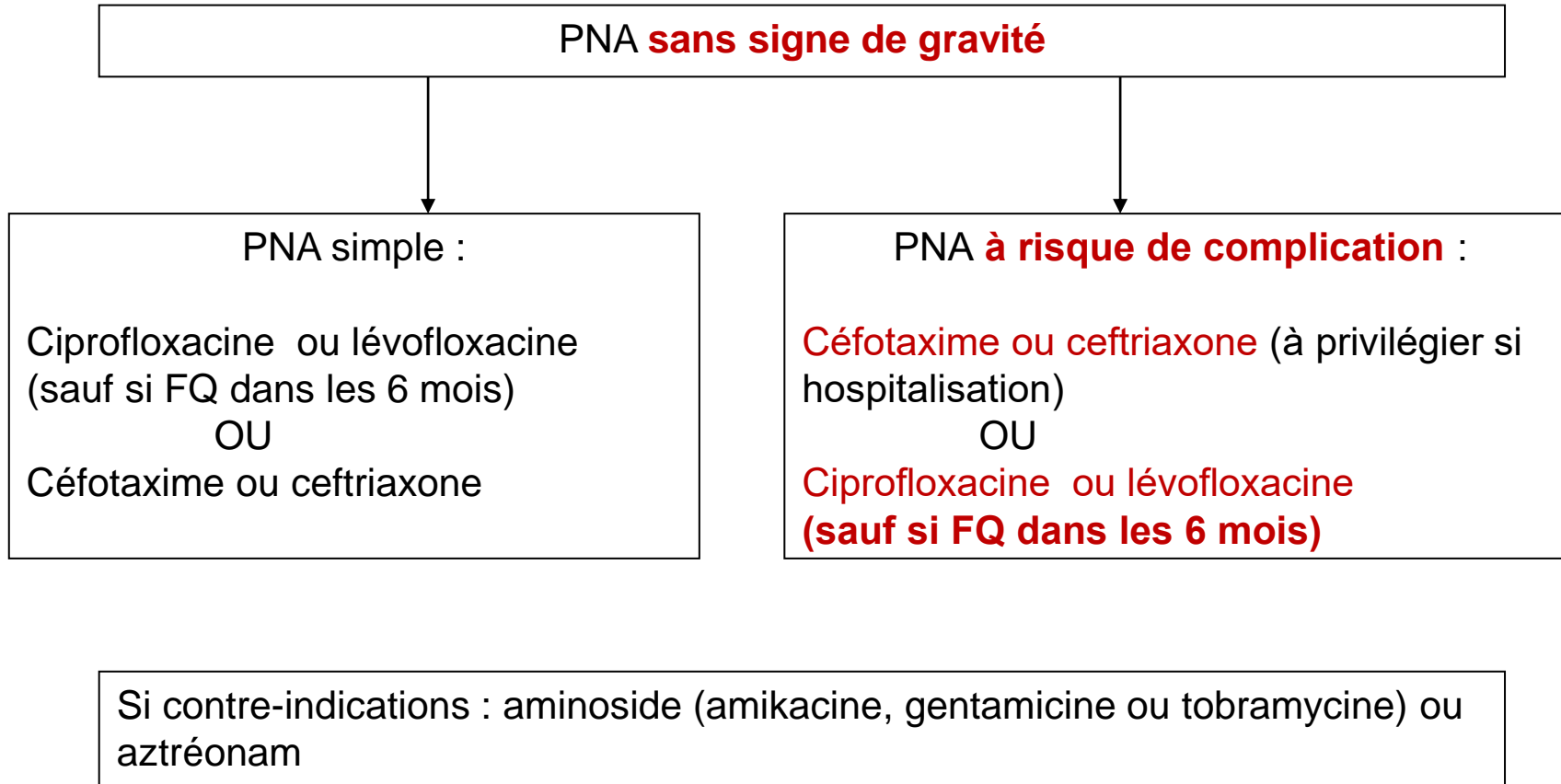
- Syndrome de jonction pyélo-urétérale bilatérale avec prise en charge chirurgicale bilatérale
- Pyéloplastie gauche en 2021 avec implantation haute de l'uretère gauche sur le pyélon compliquée d'un hématome péri-rénal gauche postpyéloplastie,
- Suite à une majoration des douleurs cette fois-ci à droite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

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

# Cas clinique 2

- Quel antibiotique proposez vous ?
  - Céphalosporine 3<sup>e</sup> génération
  - Cotrimoxazole
  - Amoxicilline
  - Levofloxacin
  - Ofloxacin

# PNA - stratégie probabiliste (1)



# Cas clinique 2

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

Examen cyto bactériologique des urines #

Localisation : Mi-jet/sondage aller-retour

Cytologie (UF4000 - Sysmex) :

Hématies/ml:11 600

Leucocytes/ml:911 300

Cellules épithéliales :Quelques

Examen direct - Coloration de Gram :

Quelques                      Bacilles Gram négatif

10\*6 UFC/ml

*Klebsiella aerogenes* (Ex *Enterobacter aerogenes*)

Tests de sensibilité :

*Klebsiella aerogenes* (Ex *Enterobacter aerogenes*)

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

Commentaire(s) :

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

# Cas clinique 2

- Quel antibiotique proposez vous ?
  - Céphalosporine 3<sup>e</sup> génération
  - Cotrimoxazole
  - Amoxicilline
  - Levofloxacin
  - Ofloxacin

# Cas clinique 2

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

## Examen cyto bactériologique des urines #

Localisation : Mi-jet/sondage aller-retour

Cytologie (UF4000 - Sysmex) :

Hématies/ml:11 600

Leucocytes/ml:911 300

Cellules épithéliales :Quelques

Examen direct - Coloration de Gram :

Quelques Bacilles Gram négatif

10\*6 UFC/ml

Klebsiella aerogenes (Ex Enterobacter aerogenes)

Tests de sensibilité :

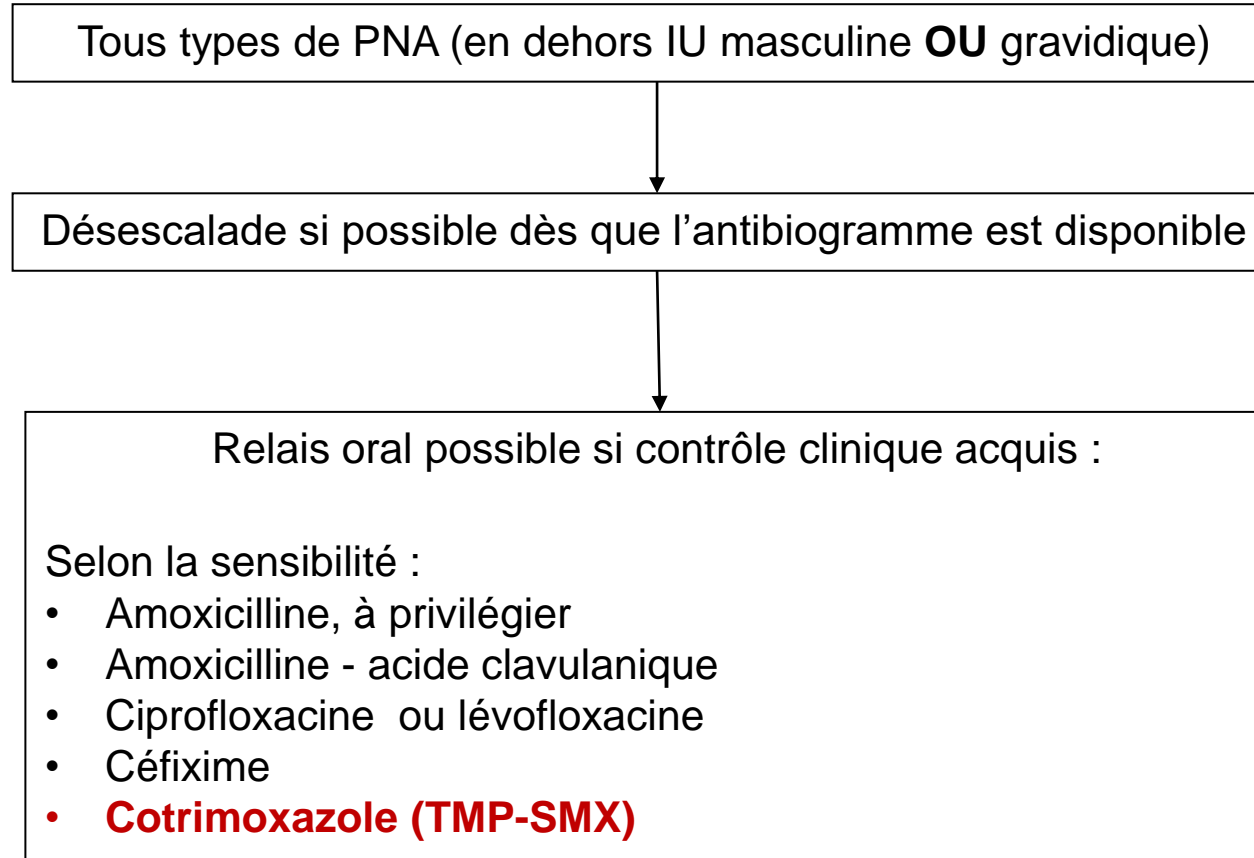
Klebsiella aerogenes (Ex Enterobacter aerogenes)

Ampicilline 10 µg	Résistant
Amoxicilline/acide clavulanique	Résistant
Ticarcilline	Sensible
Pipéracilline/tazobactam	Sensible
Céfalexine	Résistant
Céfoxitine	Résistant
Céfixime	Sensible
Céfotaxime	Sensible
Céfépime	Sensible
Ertapénème	Sensible
Imipénème	Sensible
Gentamicine	Sensible
Amikacine	Sensible
Triméthoprim sulfaméthoxazole	Sensible
Acide nalidixique	Résistant
Norfloxacin	Sensible
Ciprofloxacine	Sensible
Fosfomycine	Sensible
Nitrofurantoïne(Cystite)	Sensible

Commentaire(s) :

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

# PNA - antibiothérapie de relais

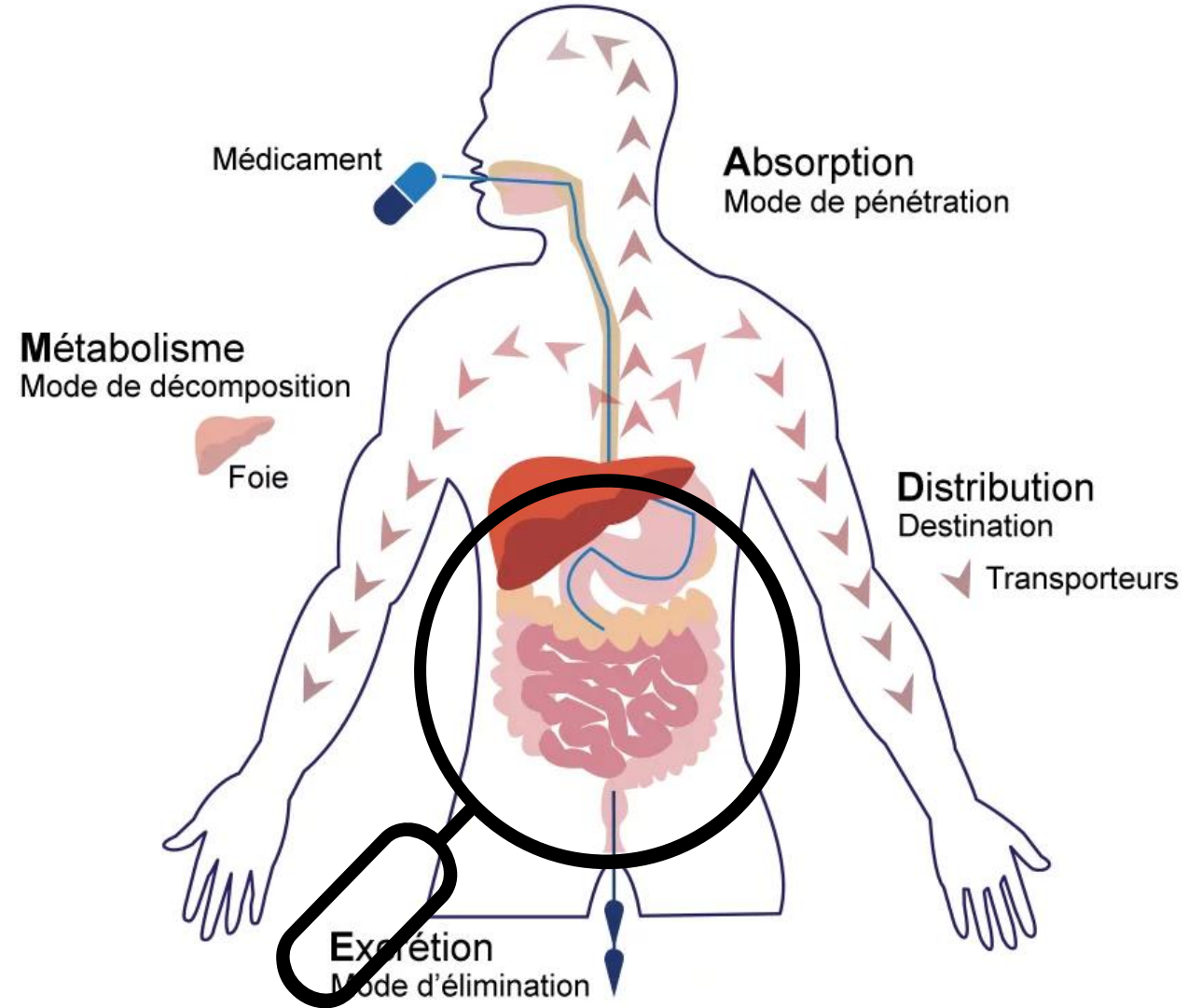




# PNA - durée de traitement

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

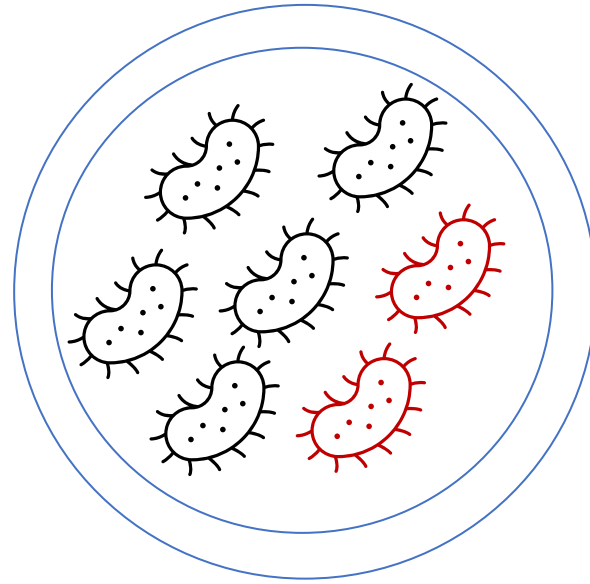
# Apparition de Résistance



# Résistance

Microbiote

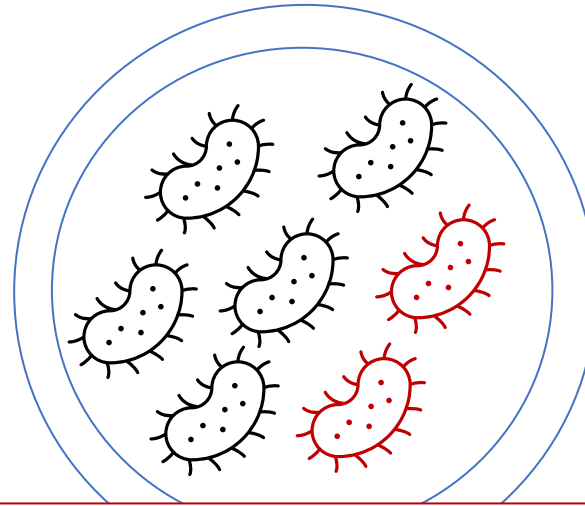
= Réservoir de souches résistantes



# Résistance

Microbiote

= Réservoir de souches résistantes

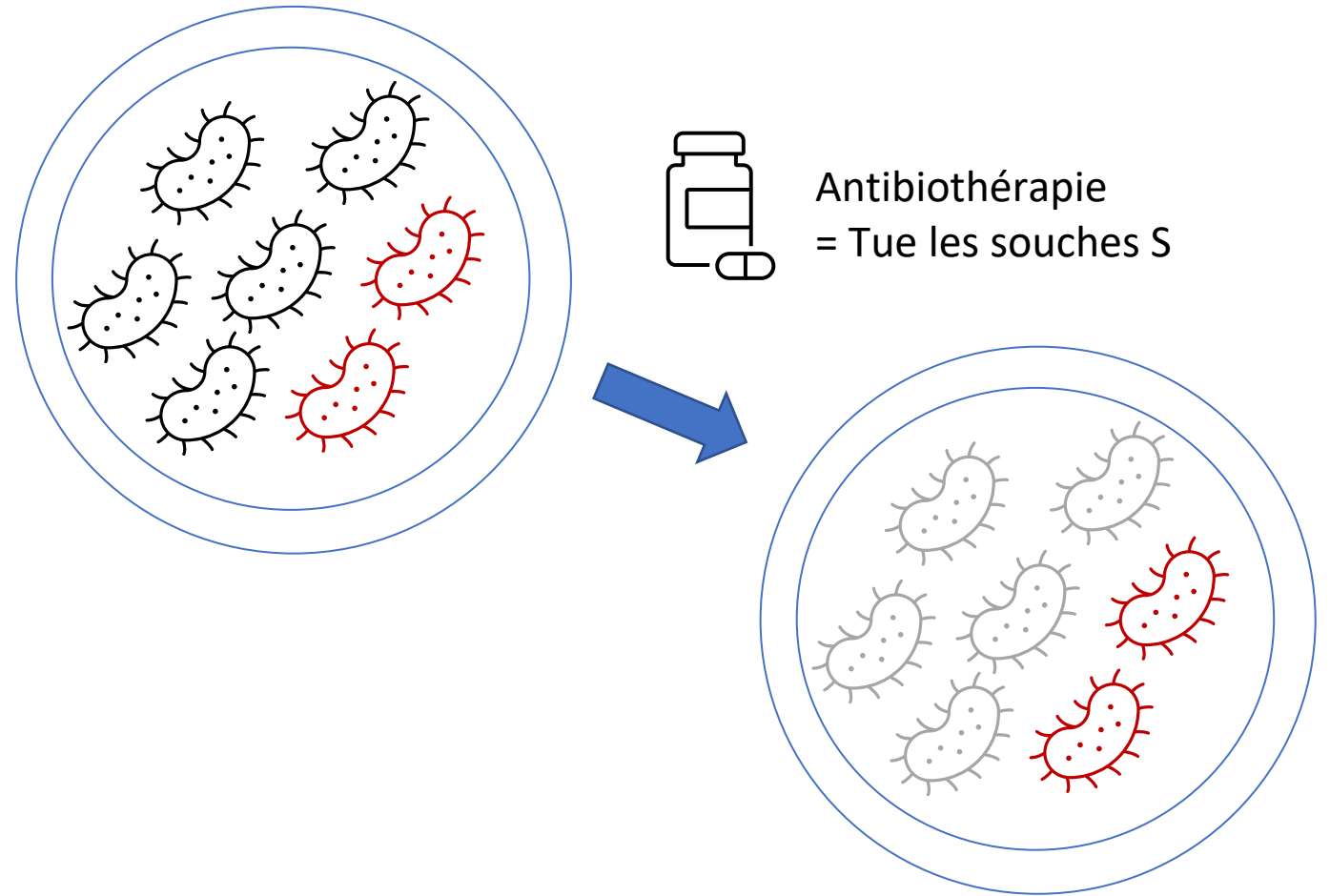


- Plus de bactéries :  $10^{14}$  vs  $10^{8-9}$  dans les foyers infectieux
- Diversité génétique
- « Pression de sélection » à chaque antibiothérapie
- Pharmacocinétique des ABT non contrôlée dans le microbiote = concentration d'ABT qui sélectionneront les souches résistantes

# Résistance

Microbiote

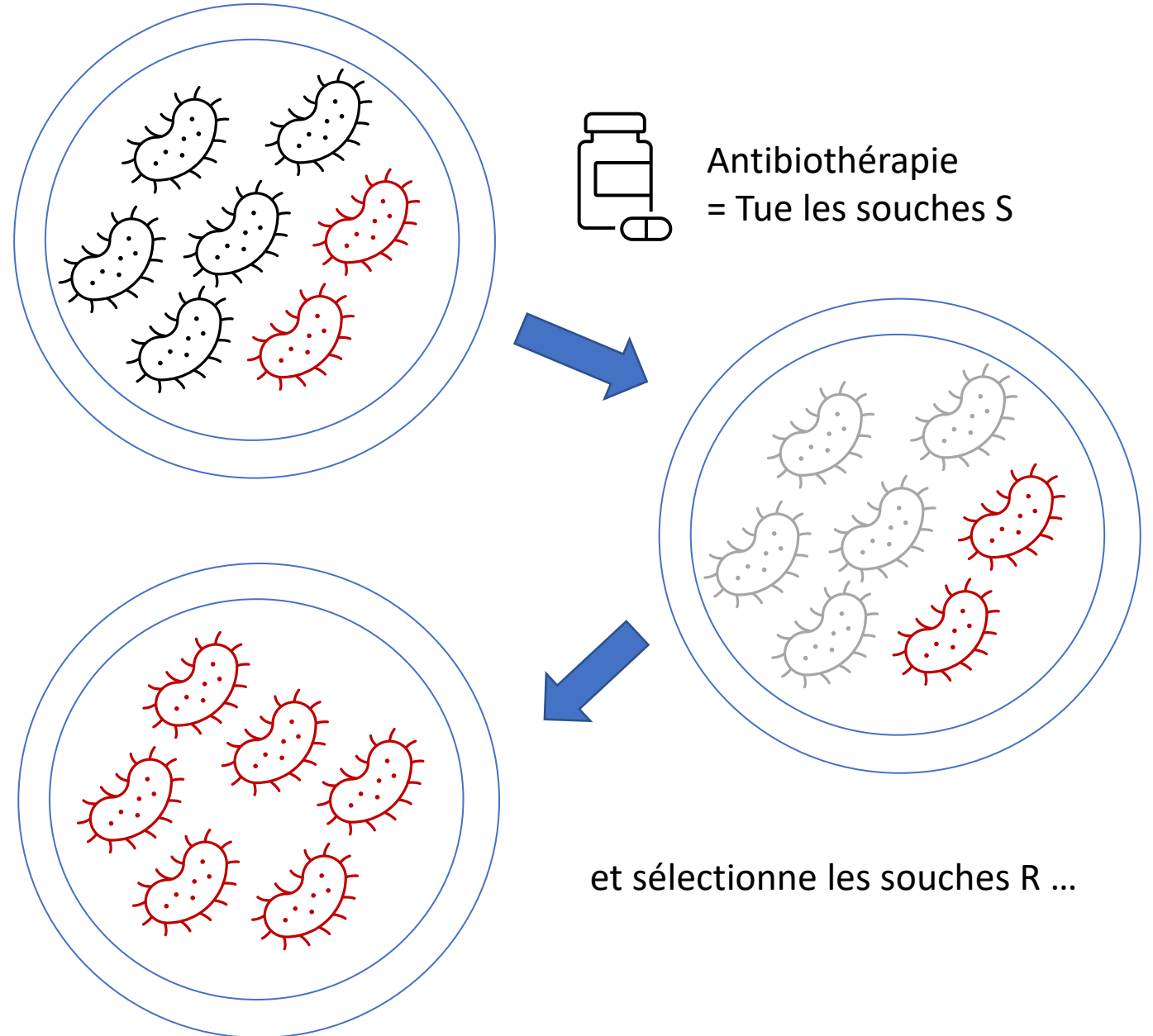
= Réservoir de souches résistantes



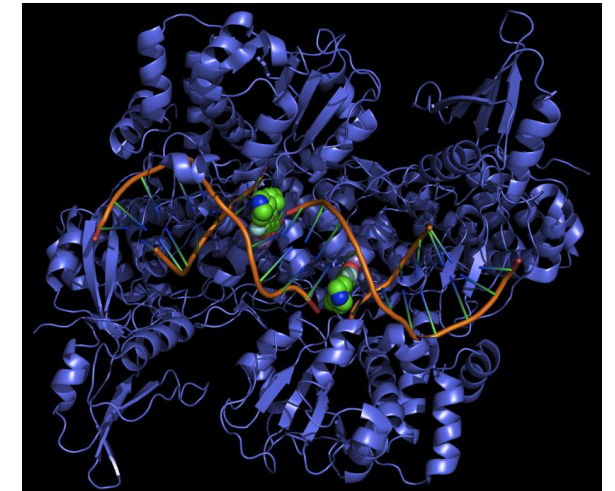
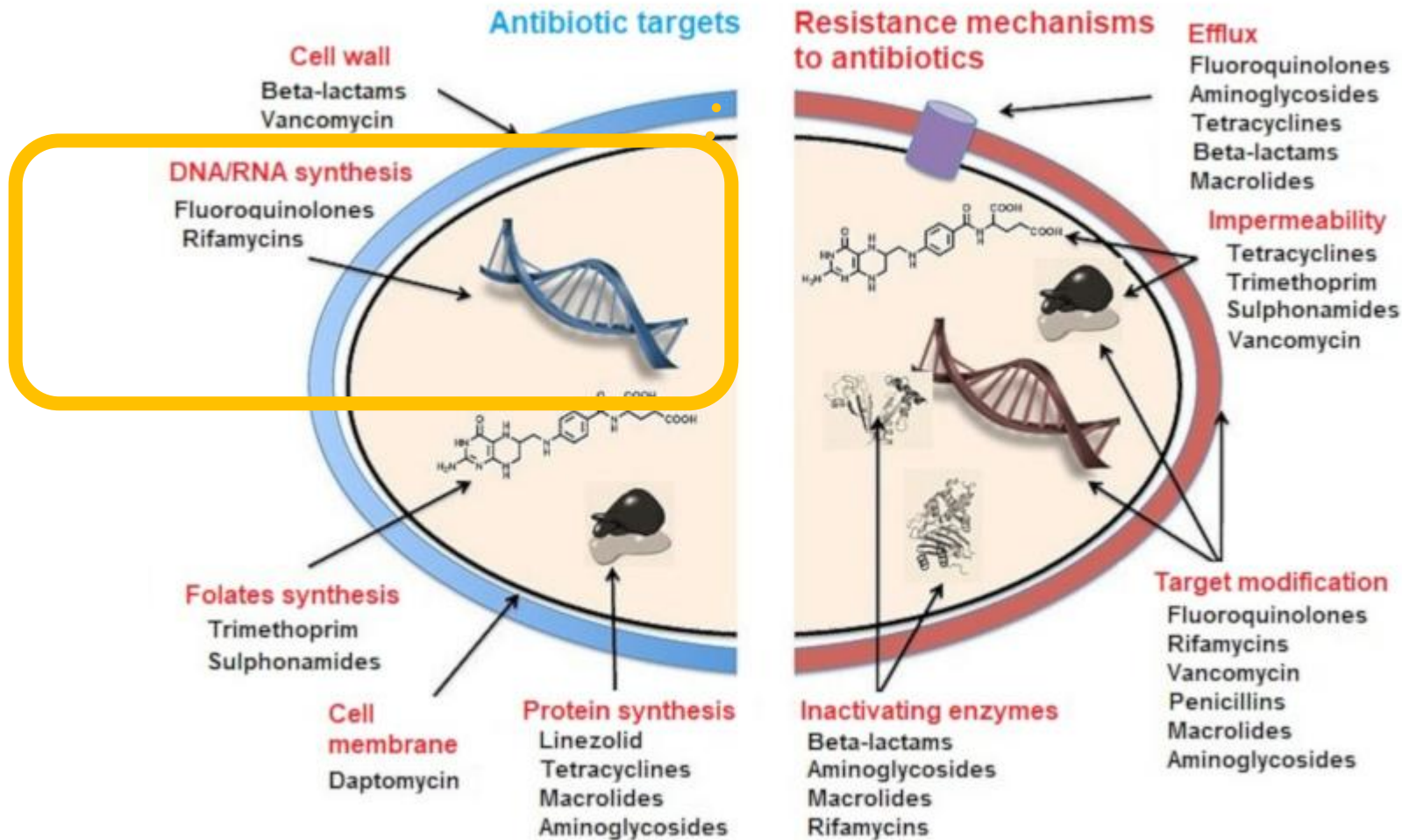
# Résistance

Microbiote

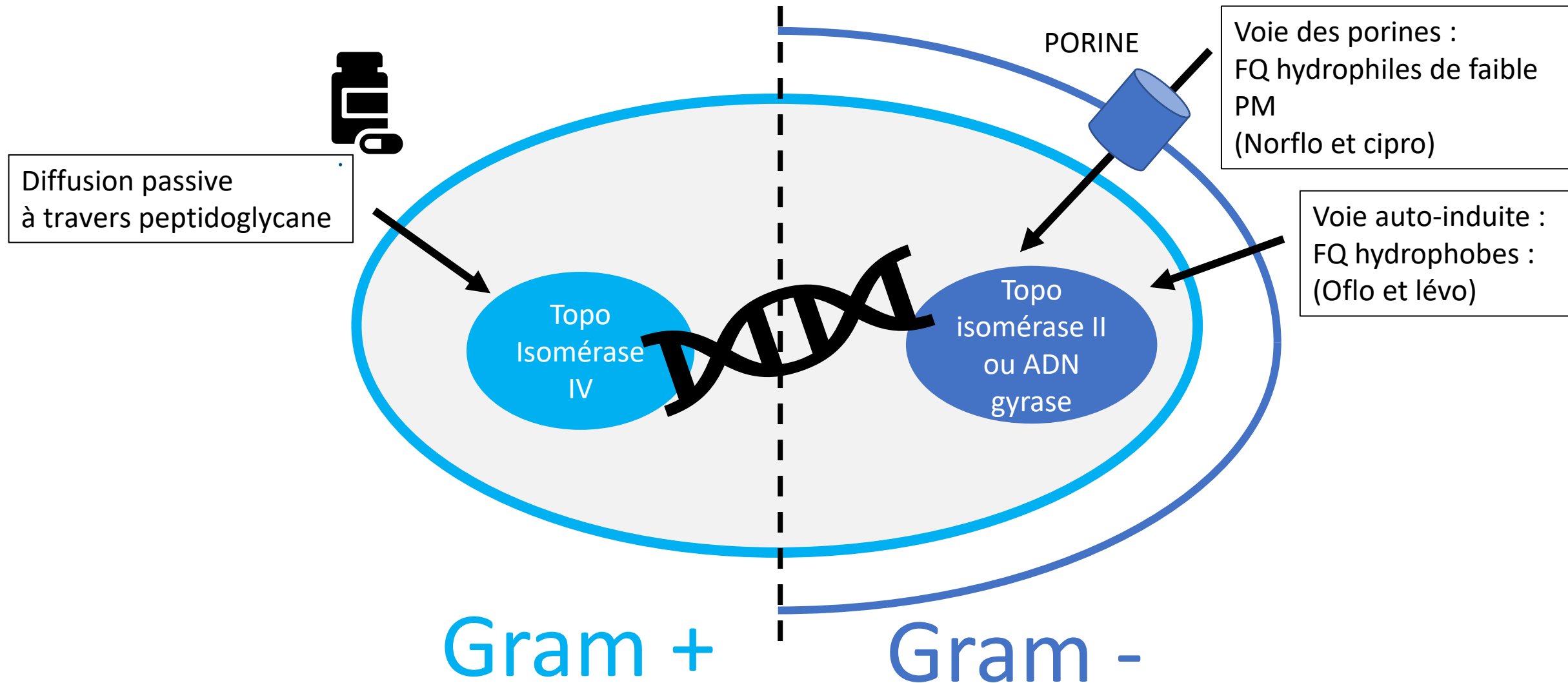
= Réservoir de souches résistantes



# Mécanismes d'action des FQ sur la bactérie



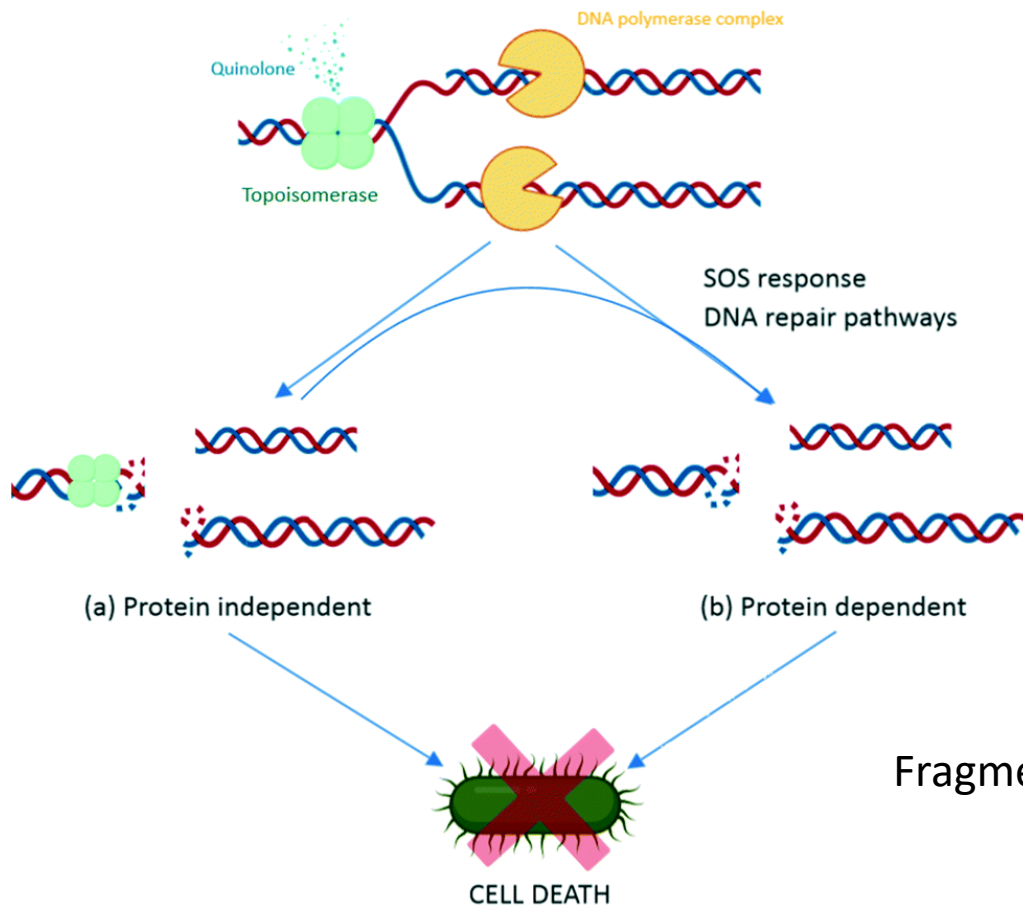
# Mécanismes d'action des FQ sur la bactérie





# Mécanismes d'action des FQ sur la bactérie

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



- **ADN gyrase (topoisomerase II)**

2 sous-unités Gyr A et Gyr B

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

- **Topoisomerase IV**

2 sous-unités Par C et Par E

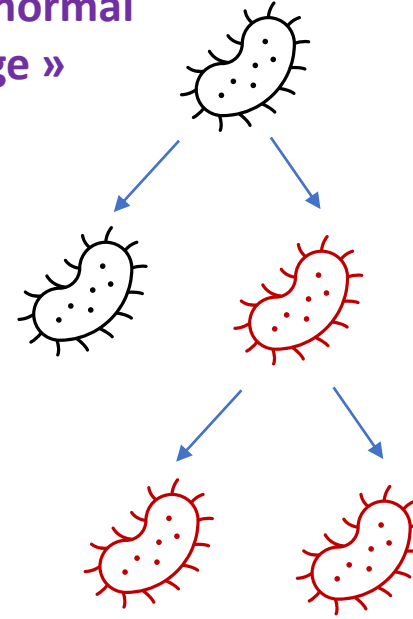
→ Détache les structure de l'ADN nouvellement synthétisé

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

# Apparition de Résistance

## Résistances NATURELLES :

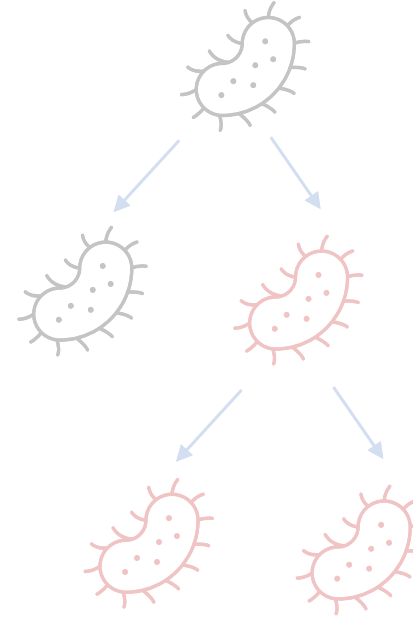
Phénotype normal  
« sauvage »



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

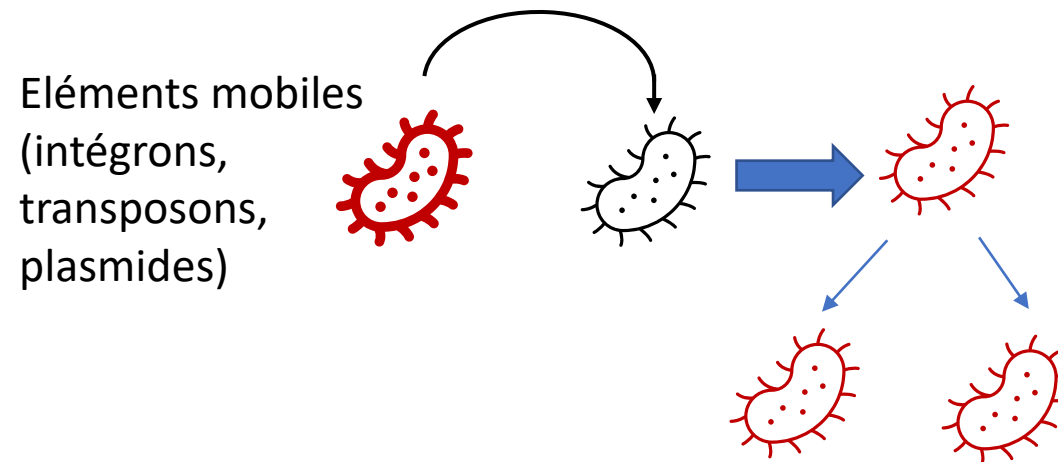
# Apparition de Résistance

## Résistances NATURELLES :



## Résistances ACQUISES :

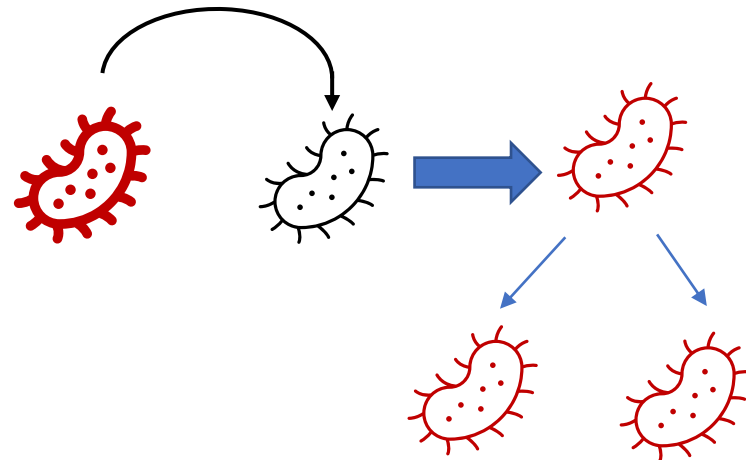
Phénotype « résistant »



# Apparition de Résistance

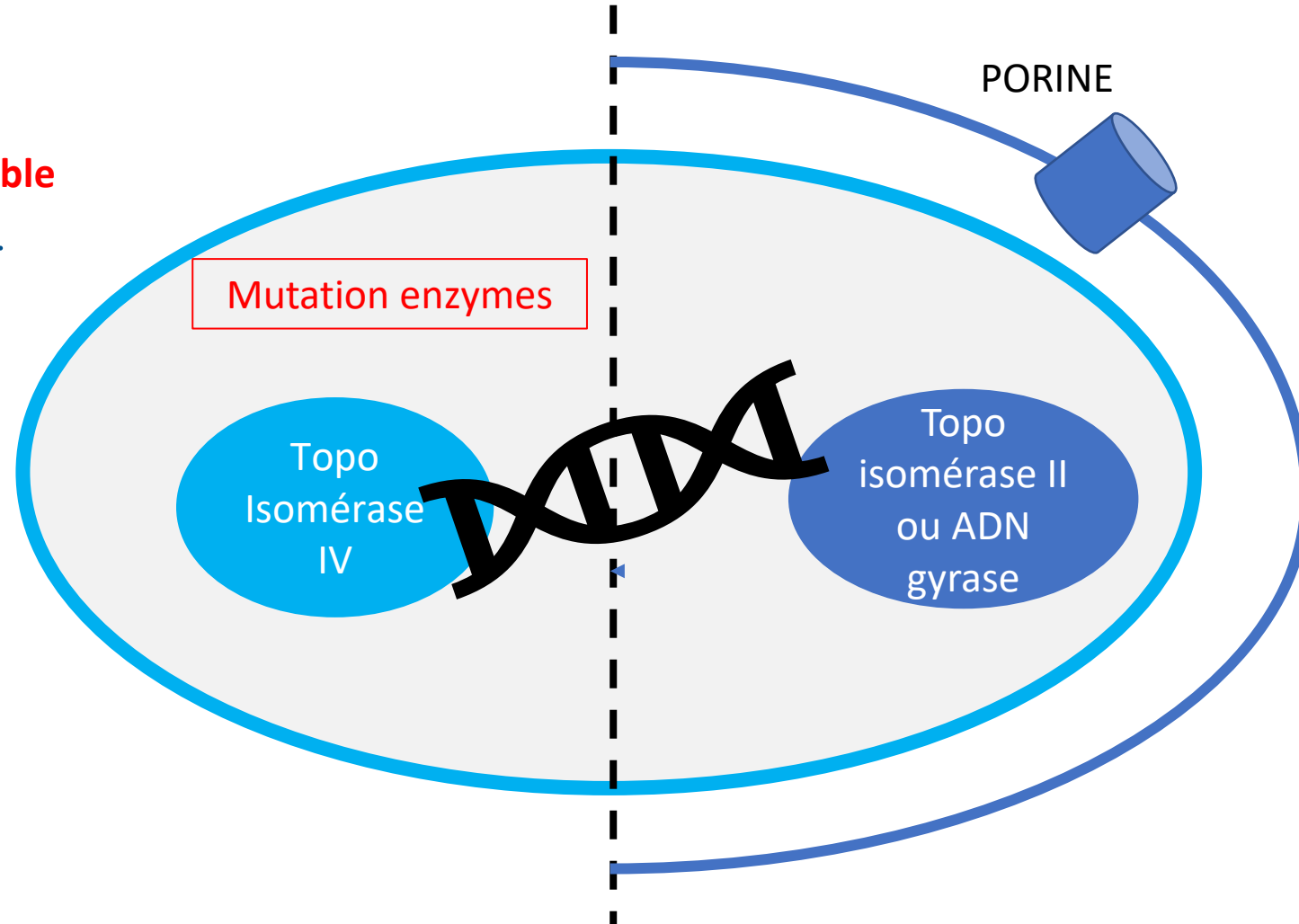
- Transmission verticale et horizontale
- Présentes au sein de quelques souches bactériennes d'une espèce
- Mutations chromosomiques (20%)  
Ou acquisition de gènes (80%)
- **Antibiogramme ++**

## Résistances ACQUISES :



# Mécanismes de résistance

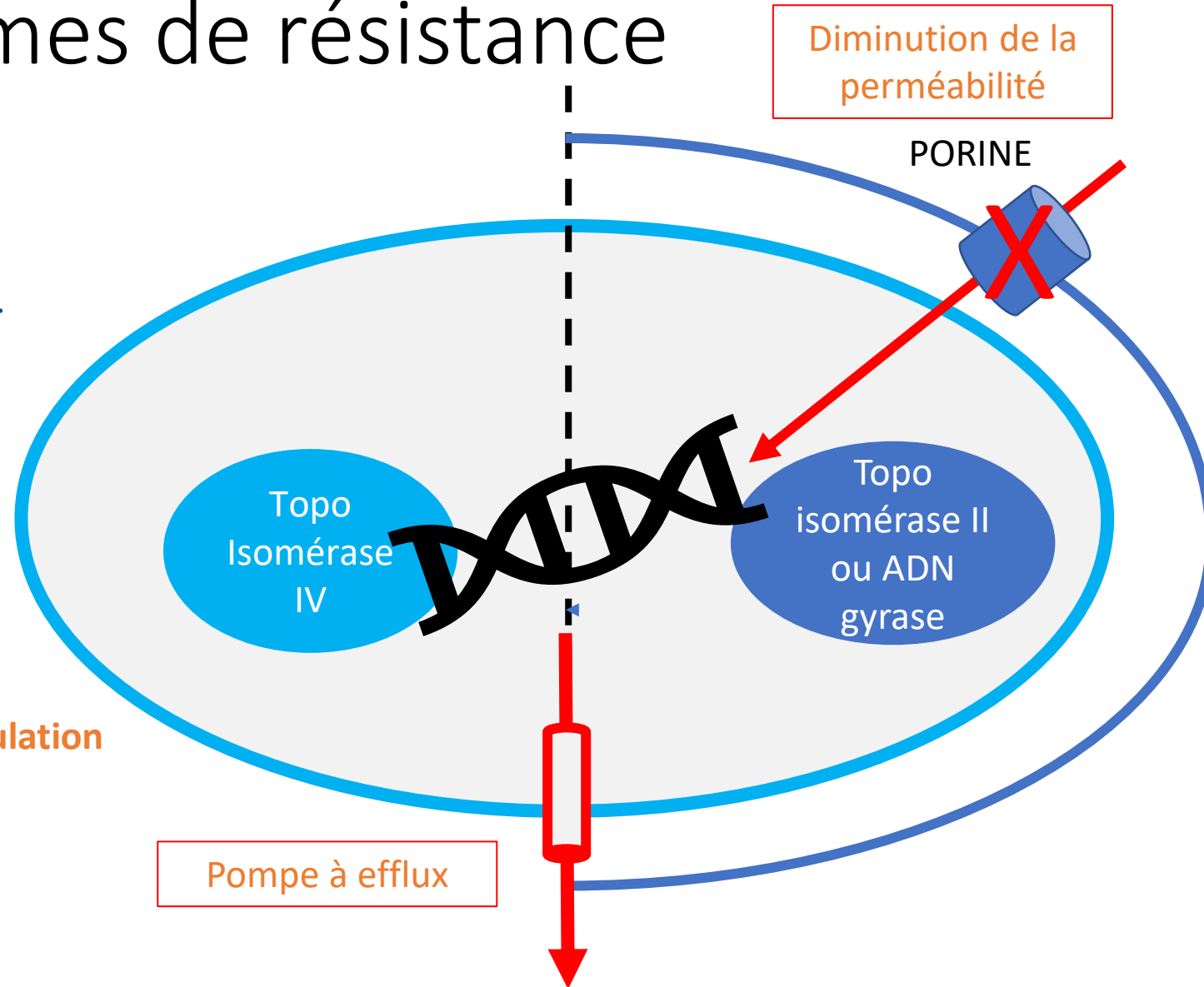
## 1 Mutation de la cible



# Mécanismes de résistance

2

Défaut d'accumulation



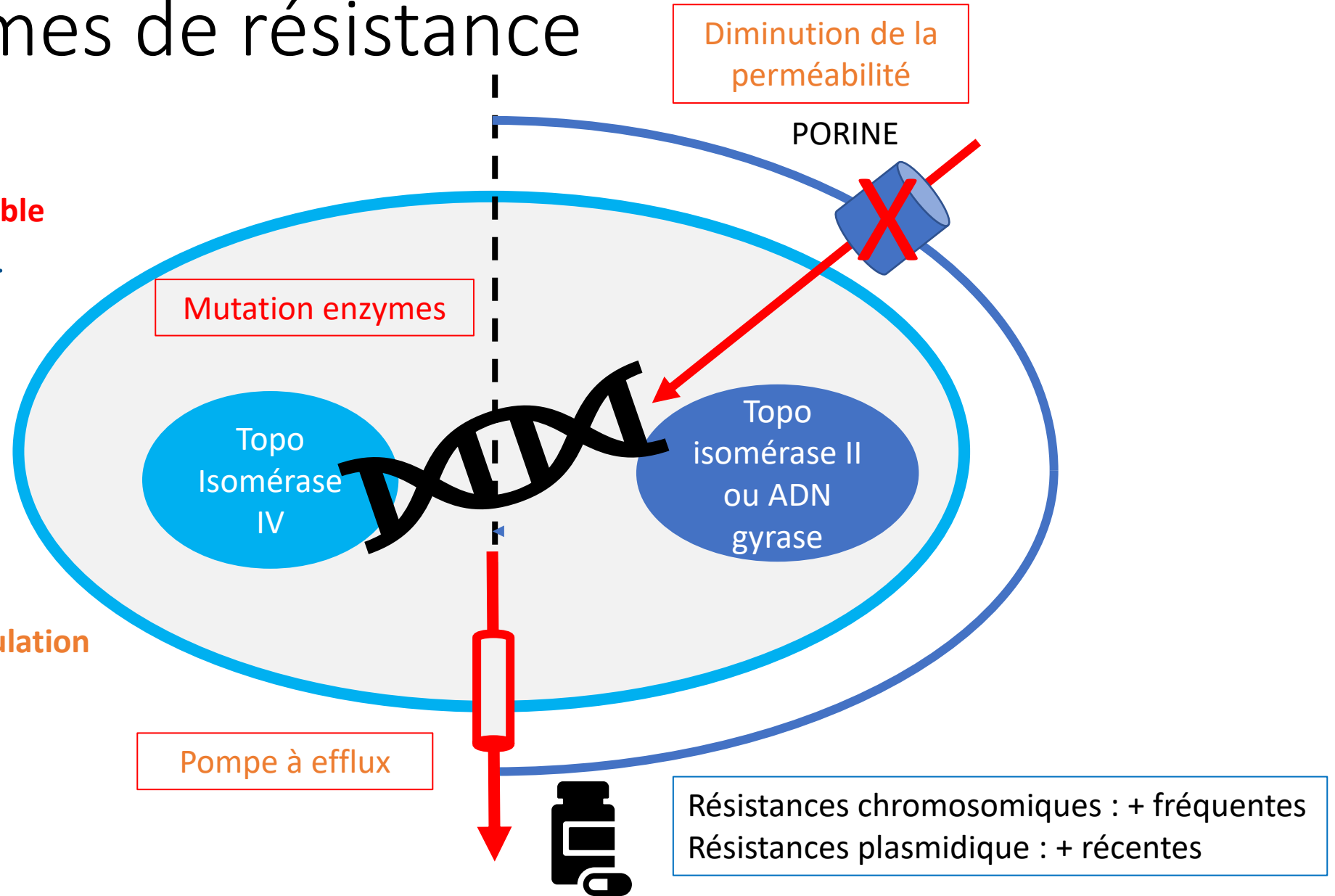
# Mécanismes de résistance

1

Mutation de la cible

2

Défaut d'accumulation



# Mécanismes par mutations chromosomiques



1

- Mutation de la cible :

gyrA de l'ADN-gyrase (Gram-) et parC de la topoisomérase IV (Gram+), parfois gyrB, parE

**Accumulation de mutations => haut niveau de R**

2

- Imperméabilité de la paroi :

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

**Résistance de bas niveau**

- Surexpression d'une pompe à efflux :

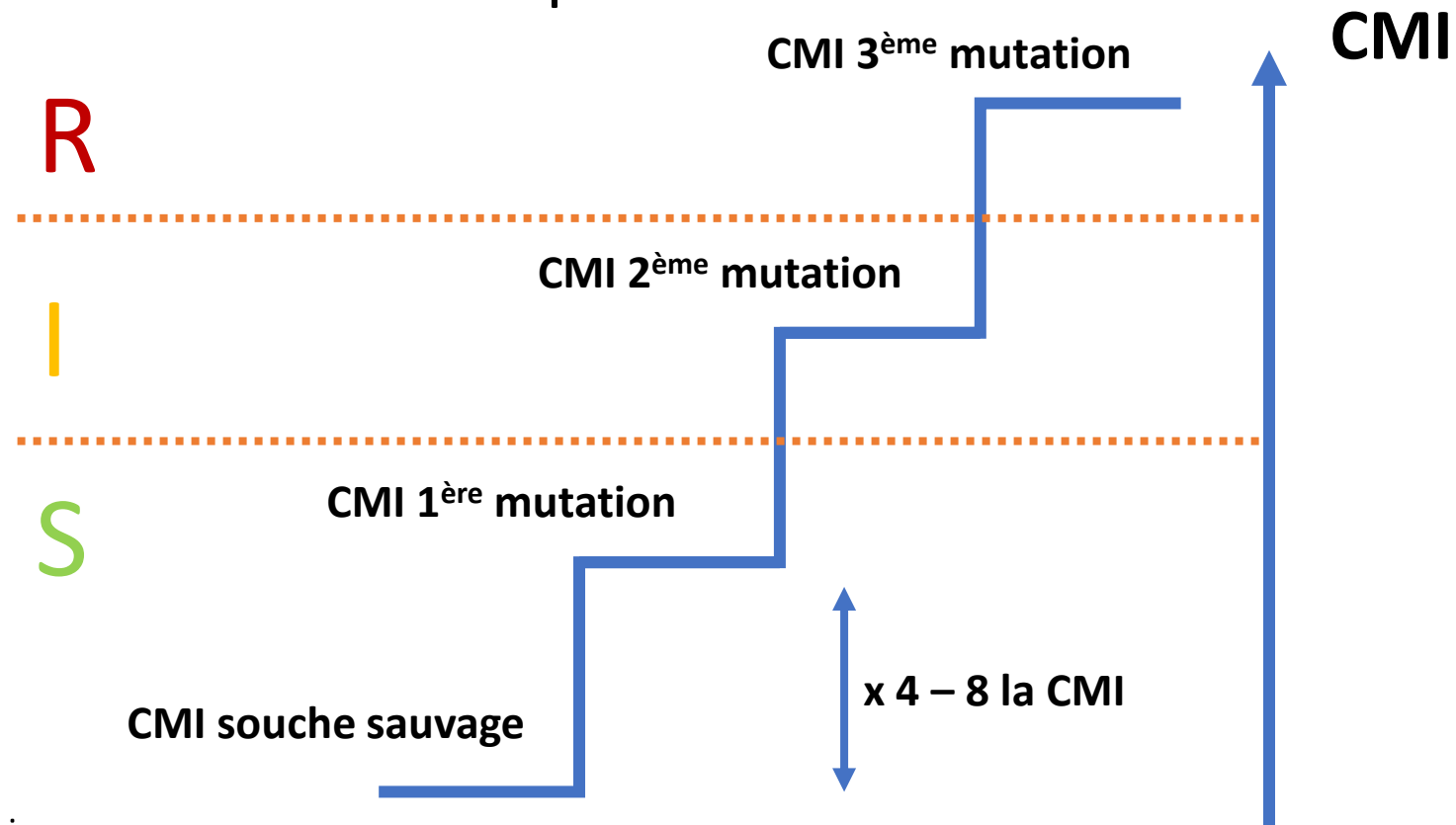
Réduction de la concentration d'ATB intra bactérienne (GN)

**Résistance de bas niveau, mais à plusieurs ATB**



# Résistance chromosomique en « pallier » sur les entérobactéries

- Mutation en série sur les topoisomérases



Resistance clinique  
= association de plusieurs mutations

# Mutation de la cible

Amikacine (D)	S	
Netilmicine (D)	S	
Triméthoprim sulfaméthoxazole (D)	R	
Acide nalidixique (D)	R	
Norfloxacin (D)	R	
Ciprofloxacine (D)	S	
Fosfomycine (D)	S	

2 Mutations GyrA  
+ 1 mutation parC

Gentamicine (D)	R	
Amikacine (D)	S	
Netilmicine (D)	S	
Triméthoprim sulfaméthoxazole (D)	R	
Acide nalidixique (D)	R	
Norfloxacin (D)	S	
Ciprofloxacine (D)	S	
Fosfomycine (D)	S	

Mutation GyrA

1. Escherichia coli

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

Phénotype sauvage

# Mécanismes de résistance plasmidiques

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

# CASFM

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



Société Française  
de Microbiologie

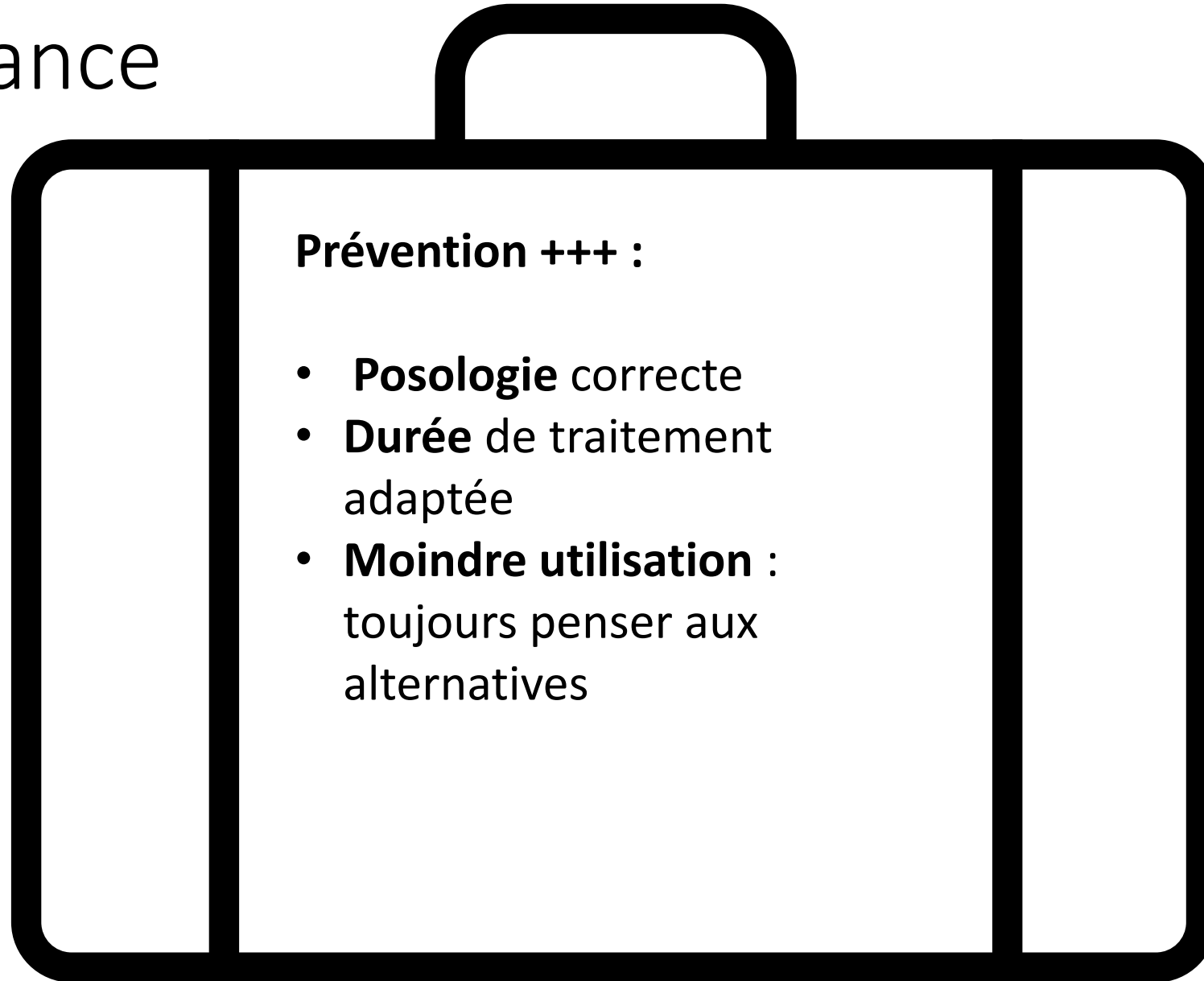


**Comité de l'antibiogramme  
de la  
Société Française de  
Microbiologie**

Recommandations 2024  
V.1.0 Juin



# Résistance





Effets indésirables

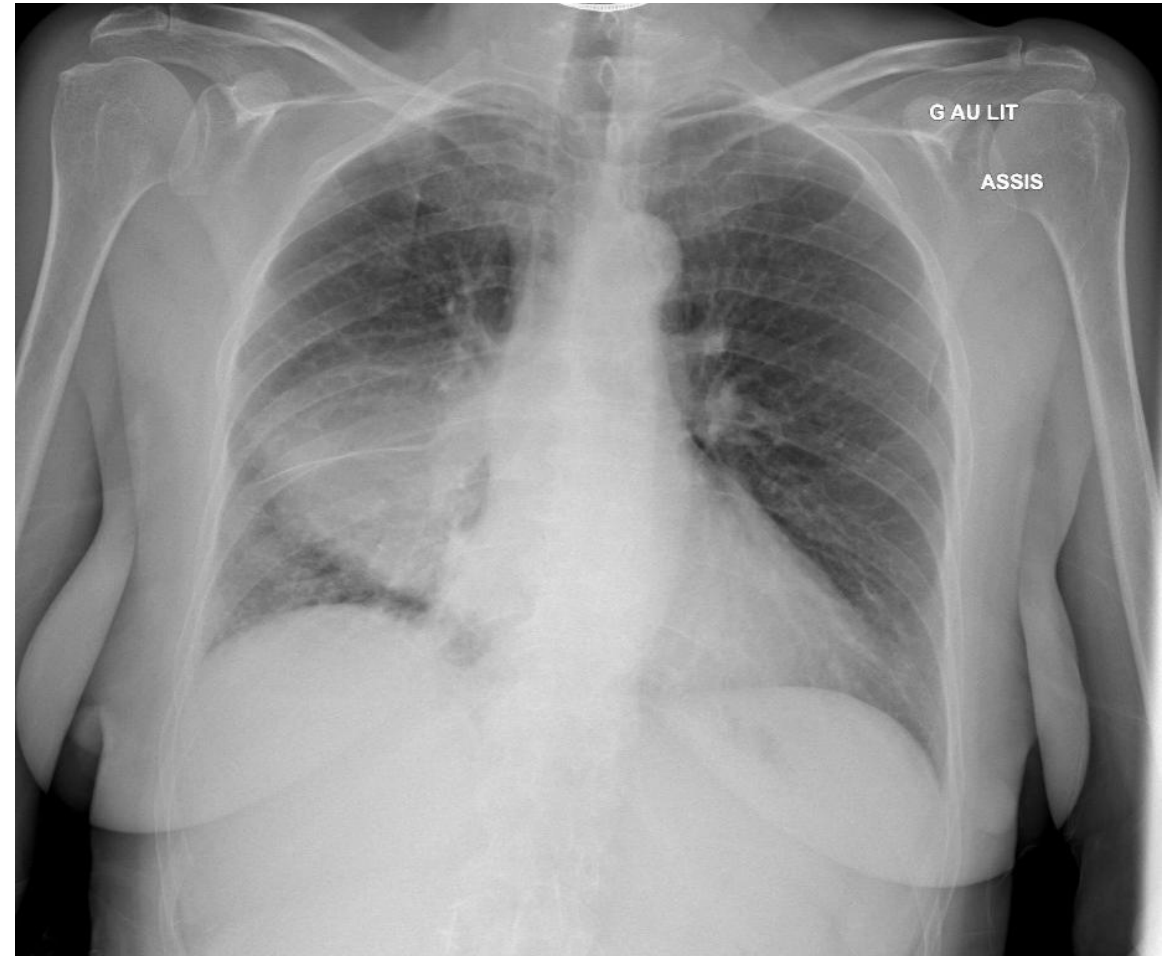
# Cas clinique 3

- Patient âgée 63 ans

ATCD :

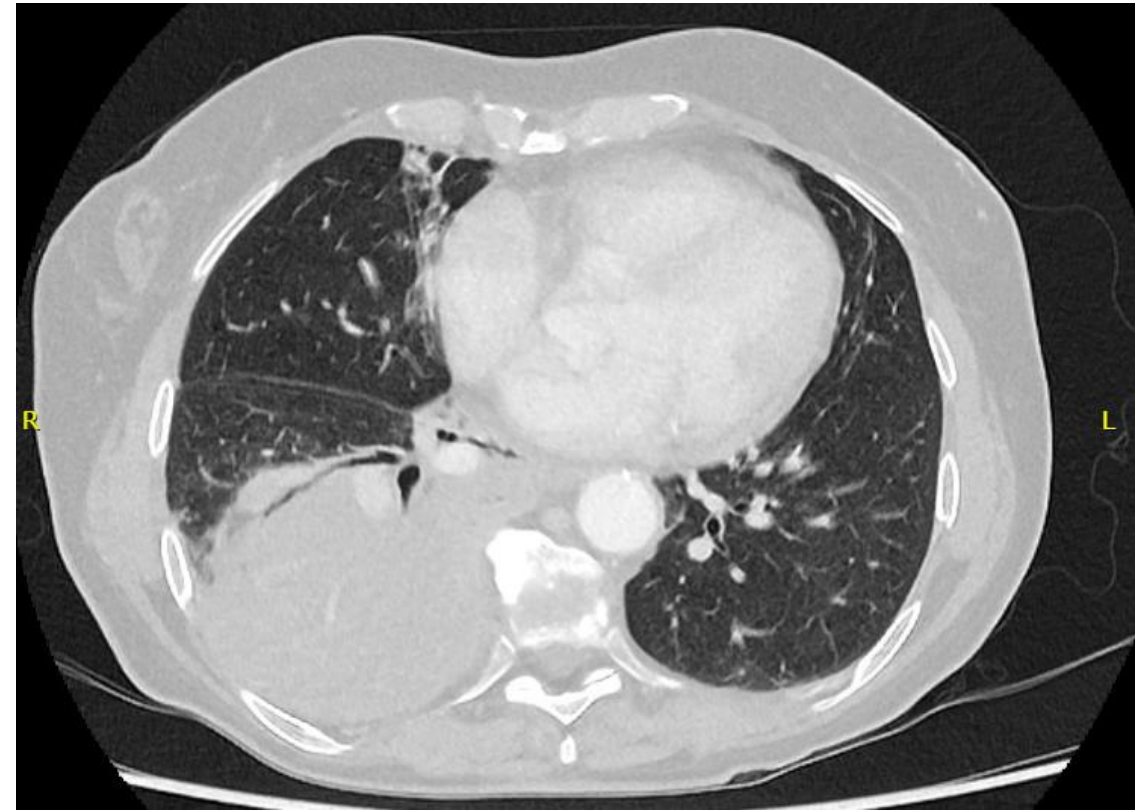
- Dyslipidémie
- Diabète
- Cholécysectomie
- Éveinage bilatéral
- Méralgie paresthésique droite
- Épilepsie cryptogénique sous VIMPAT
- Transplanté rénale en 2020 sous TACROLIMUS LP

- Oxygénoréquérante à 2L aux urgences
- Contage : sa fille
- Cliniquement : crépitant à droite
- ECG normal, GDS : pas d'acidose



# Cas clinique 3

- LIAT Grippe et COVID –
- AgU légionelle +





# Cas clinique 3

- Quel antibiotique proposez-vous ?
  - Céphalosporine 3<sup>e</sup> génération + Clarithromycine
  - Ciprofloxacin + Clarithromycine
  - Levofloxacin
  - Ofloxacin
  - Ciprofloxacin

# Cas clinique 3

**ViDAL Hoptimal**

Médicaments Dispositifs médicaux, parapharmacie Interactions, équivalences

Analyse d'ordonnance

Ordonnance virtuelle

Ajouter un nouveau médicament

Tout supprimer

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

Interactions

X Contre-indication
 III Déconseillé
 II Précaution d'emploi
 I A prendre en compte

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

**Tableau 7** Antibiothérapie probabiliste et dirigée des PAC en cas de bactérie atypique suspectée ou diagnostiquée chez l'adulte.

Antibiothérapie en cas de bactérie atypique		
	Molécule	Allergie/alternative
<b>Légionellose</b>	Macrolide*	Si forme grave ou contre-indication aux macrolides : lévofloxacine
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Macrolide*	Cycline
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	Macrolide*	Si contre-indication aux macrolides et aux cyclines : lévofloxacine
		Cycline
		Si contre-indication aux macrolides et aux cyclines : lévofloxacine

\* Macrolides : azithromycine, clarithromycine, roxithromycine, spiramycine.

# Effets indésirables

- **SNC :**

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

- **Dermatologique :**

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

- **Cardiovasculaire**

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

# Précautions



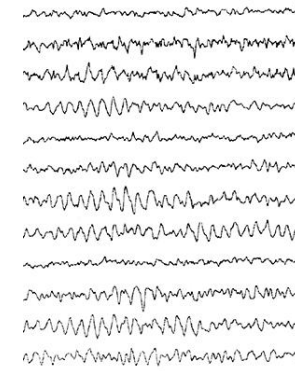
## Prudence

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

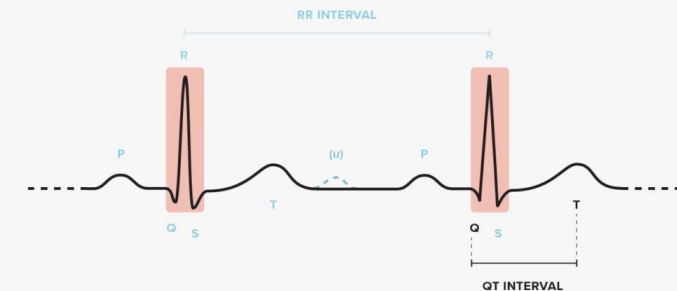


## Contre indication

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



QT prolongation



# Interactions médicamenteuses

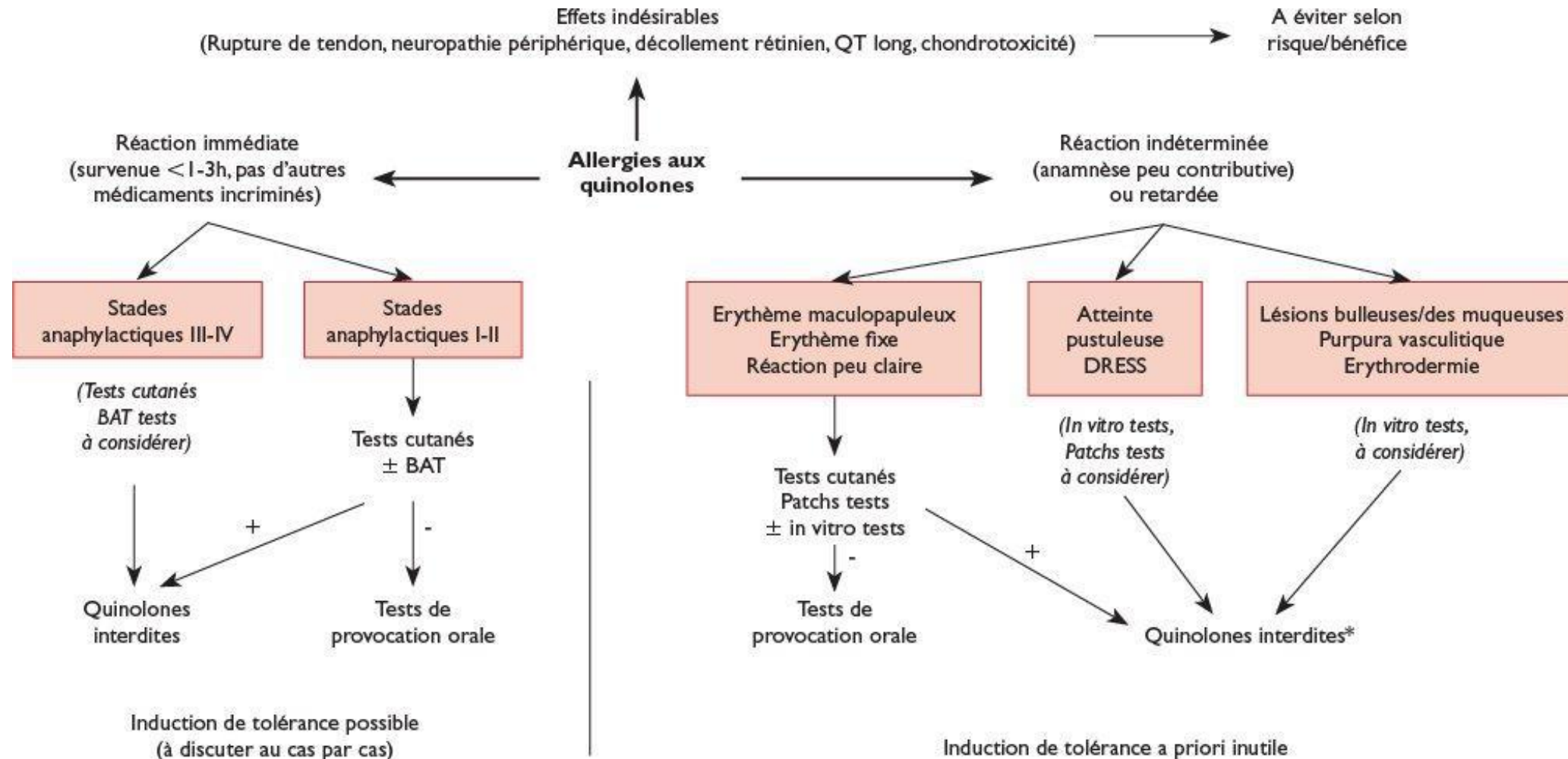
Substances	Risque	Niveau de l'interaction	Recommandations
<b>+ Anticoagulants oraux</b>	Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.	Précaution d'emploi	Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par 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.	Contre-indication avec la moxifloxacine	
	<b>Avec la lévofloxacine, la norfloxacine et l'ofloxacine :</b> Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.	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 fluoroquinolones.	Précaution d'emploi	Prendre le sucralfate à distance des fluoroquinolones [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].

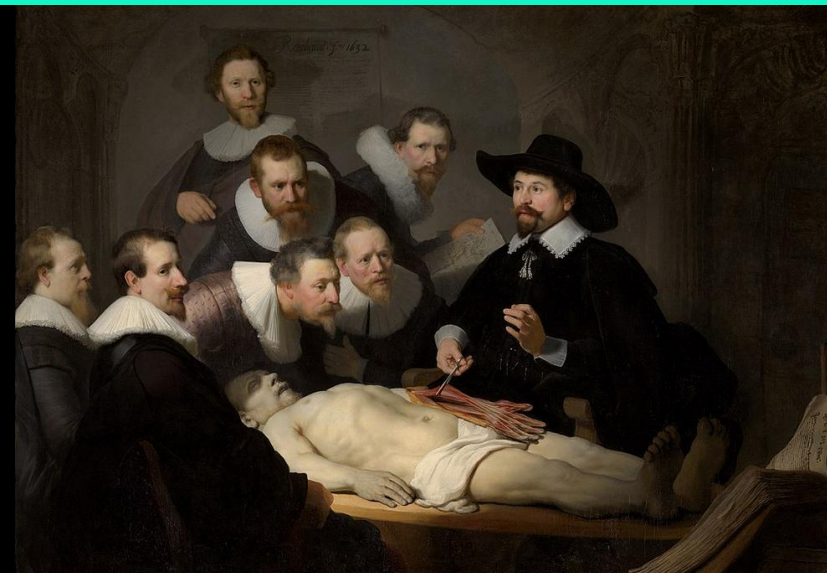
## EN PRATIQUE

- **Grossesse :**
  - **Dans la cystite aiguë et la colonisation urinaire gravidique :**
    - Les fluoroquinolones n'ont plus leur place dans ces indications (chez la femme enceinte comme en dehors de la grossesse (**HAS**)).
    - Traiter une femme enceinte : [cliquez ici](#).
  - **Dans les autres indications, par voie orale ou injectable :**
    - La [ciprofloxacine](#) est la fluoroquinolone de 1ère intention quel que soit le terme de la grossesse.
    - Si cette option n'est pas adaptée, la [lévofloxacine](#) ou l'[ofloxacine](#) peuvent être utilisées en 2ème intention quel que soit le terme de la grossesse.
    - Pour les autres fluoroquinolones consulter leur fiche : [loméfloxacine](#), [moxifloxacine](#), [norfloxacine](#).
  - **Par voie oculaire ou auriculaire :**
    - La [ciprofloxacine](#), la [norfloxacine](#) ou l'[ofloxacine](#) peuvent être utilisées quel que soit le terme de la grossesse.
- **Allaitement :**
  - **Par voie orale ou injectable**
    - Au vu des données disponibles, l'utilisation des fluoroquinolones suivantes est envisageable chez une femme qui allaite (ordre alphabétique) : [ciprofloxacine](#), [norfloxacine](#) en traitement de 3 jours, [ofloxacine](#).
    - Pour les autres fluoroquinolones, il est préférable d'éviter d'allaiter.
  - **Par voie oculaire ou auriculaire**
    - L'utilisation de la [ciprofloxacine](#), de la [norfloxacine](#) ou de l'[ofloxacine](#) est possible en cours d'allaitement.

# Risque allergique





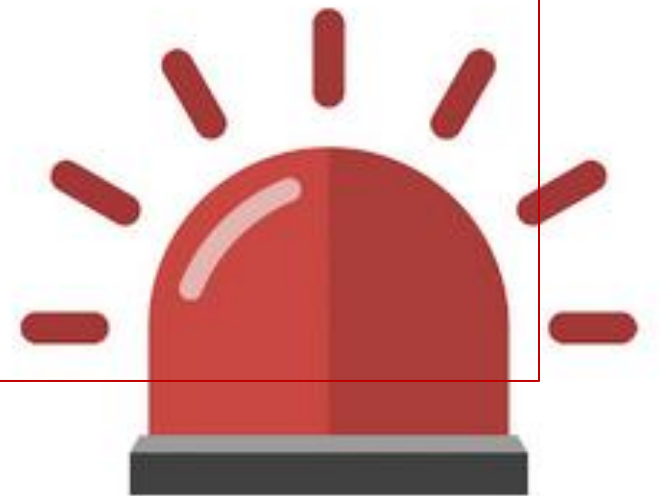


En pratique



# NE PAS prescrire les fluoroquinolones

- PAS en traitement empirique (sauf pyélonéphrite ambulatoire, neutropénie fébrile ambulatoire)
- PAS si prise de quinolone dans les 6 derniers mois
- PAS si présence d'une résistance de bas niveau (Entérobactéries)
- PAS si un autre antibiotique peut être utilisé



# Prescrire une Fluoroquinolone

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



# Indications

- **Premières intensions :**

- **Infection urinaires tissulaire** → Pyélonéphrite ambulatoire  
! Eviter si prise dans les 6 derniers mois, ou présence de résistance de bas niveau
- **Légionellose** → Si forme grave ou contre-indication aux macrolides
- **Infections osseuses** → Sur documentation microbiologique  
! Jamais de monothérapie sur *Staphylococcus aureus*
- **Tuberculose résistante à la Rifampicine** → Sur documentation microbiologique intérêt de la MOXIFLOXACINE

- **Deuxième, troisième lignes :**

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

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

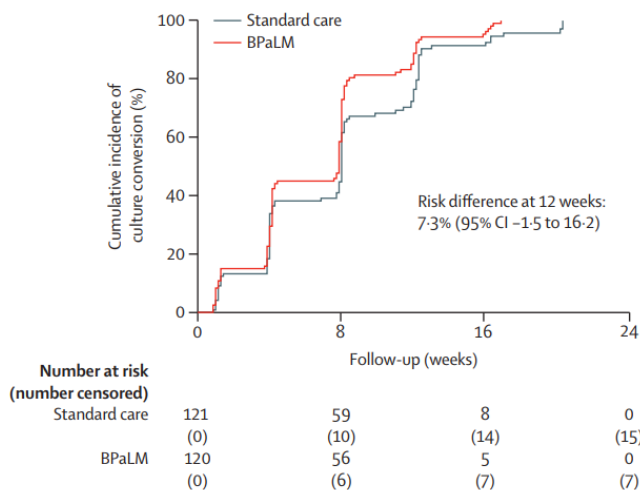
Bern-Thomas Nyang'wa, Catherine Berry, Emil Kazounis, Ilaria Motta, Nargiza Parpieva, Zinaida Tigay, Ronelle Moodliar, Matthew Dodd, Varvara Solodovnikova, Irina Liverko, Shakira Rajaram, Mohammed Rassool, Timothy McHugh, Melvin Spigelman, David A Moore, Koert Ritmeijer, Philipp du Cros, Katherine Fielding,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

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

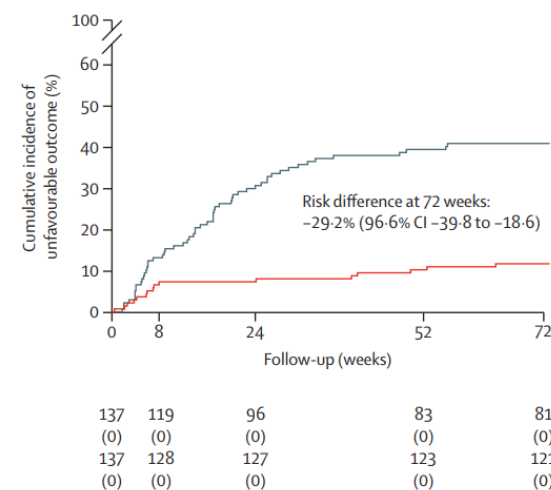
## • Résultats :

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

A



B



# Utiliser les bonnes posologies

V1.0 Avril 2021

176

## ANNEXE 7

### A. Posologie standard et forte posologie : propositions européennes

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

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

S

SFP

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

# Utiliser les bonnes durées de traitement



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

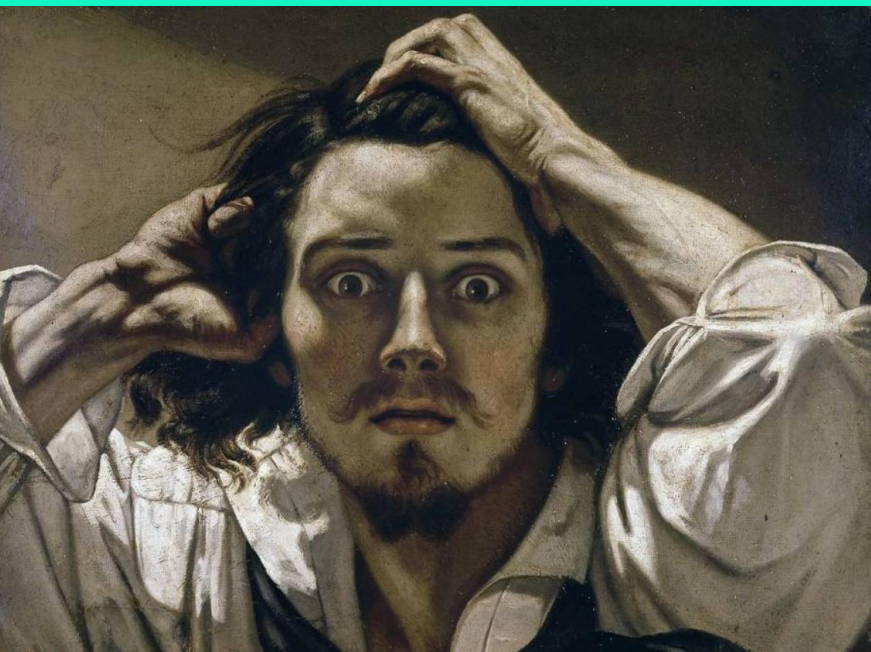


## Guidelines

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

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

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



Données de  
consommations et de  
résistances

# Résistances

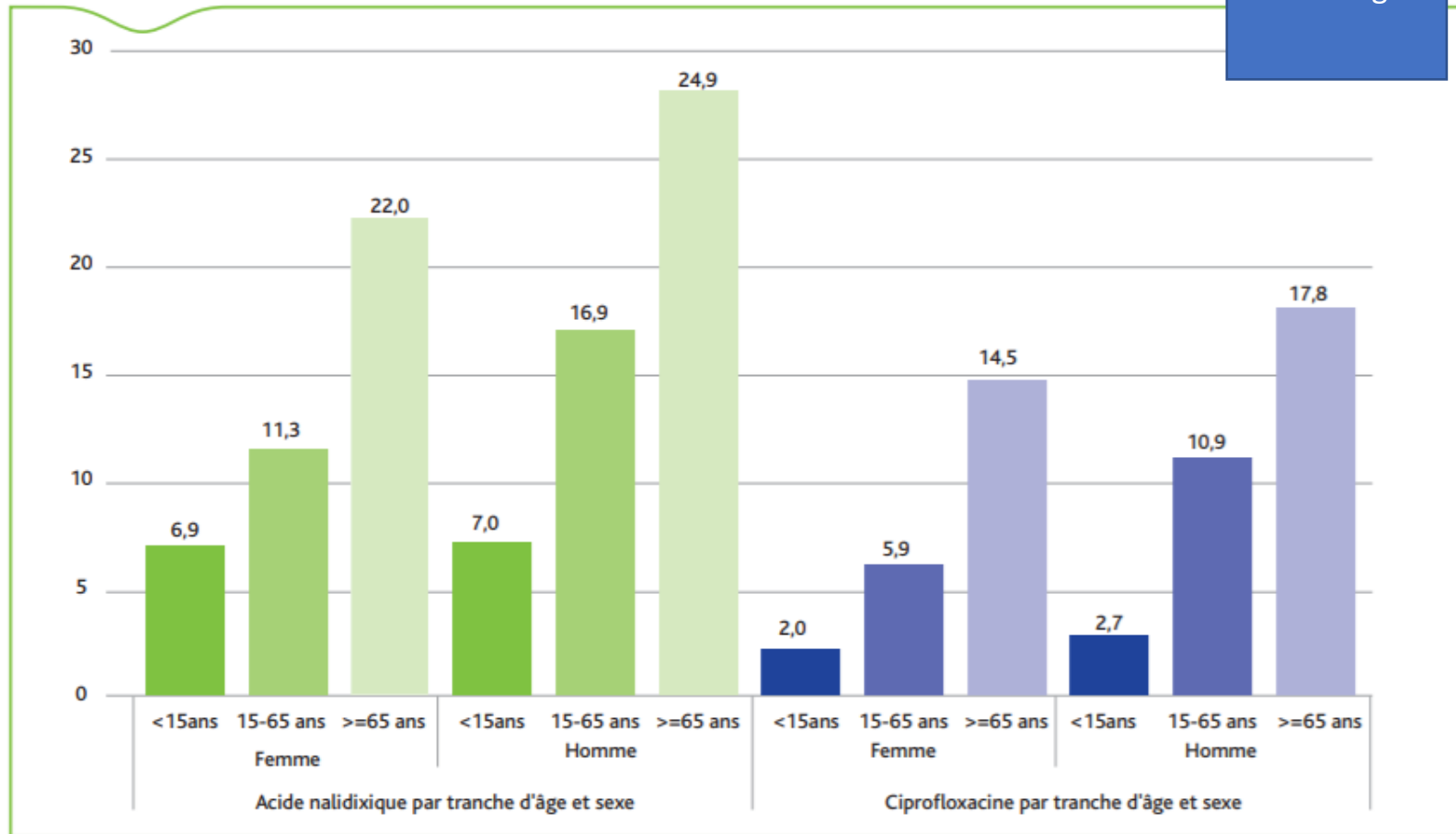


Figure 4. Résistance (I+R, %) aux quinolones en 2011 des souches d'*Escherichia coli* selon le sexe et les tranches d'âge



# Résistances

Rapport d'activité ONERBA

2018

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

Des résistances  
variables selon  
secteur d'activité

# Données de résistance en France 2020

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

# Données de résistance en France 2020

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

# Données de résistance en France 2020

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

# Votre épidémiologie locale à connaître

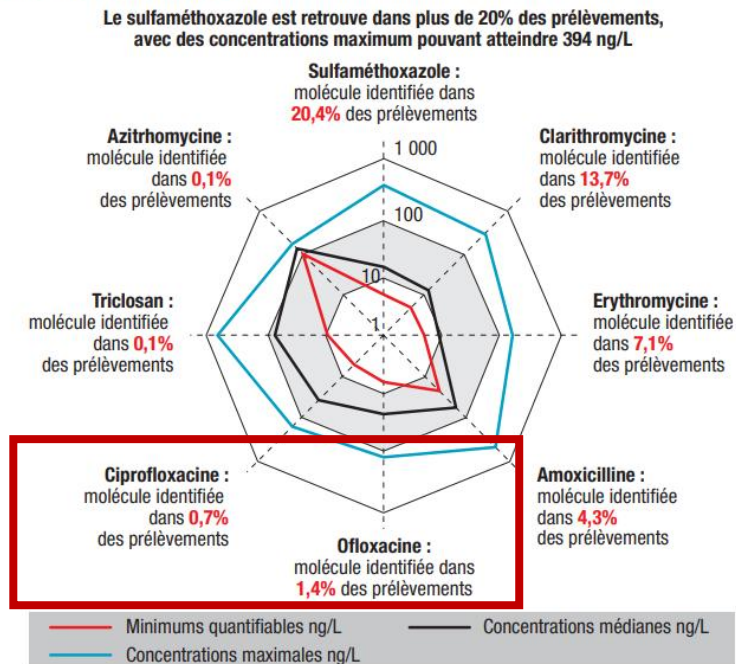
	Voiron 2022 (1160 souches)	Grenoble 2022 (4833 souches)
Amox/ampi	44,3	52
AMX+AC	30,7	38
Ticarcilline	43,5	49,6
TIC+AC	20,7	27,2
PIP+TZP	3,3	5
Ertapénème	0,09	0,06
Imipénème	0	0,02
Céfotaxime	3,5	5,9
Gentamicine	2,5	5,2
Tobramycine	2,5	5,6
Amikacine	0,4	0,8
Cotrimoxazole	17,4	26,3
<b>A. Nalidixique</b>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

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

# Prévention « One Health »

Figure 6

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

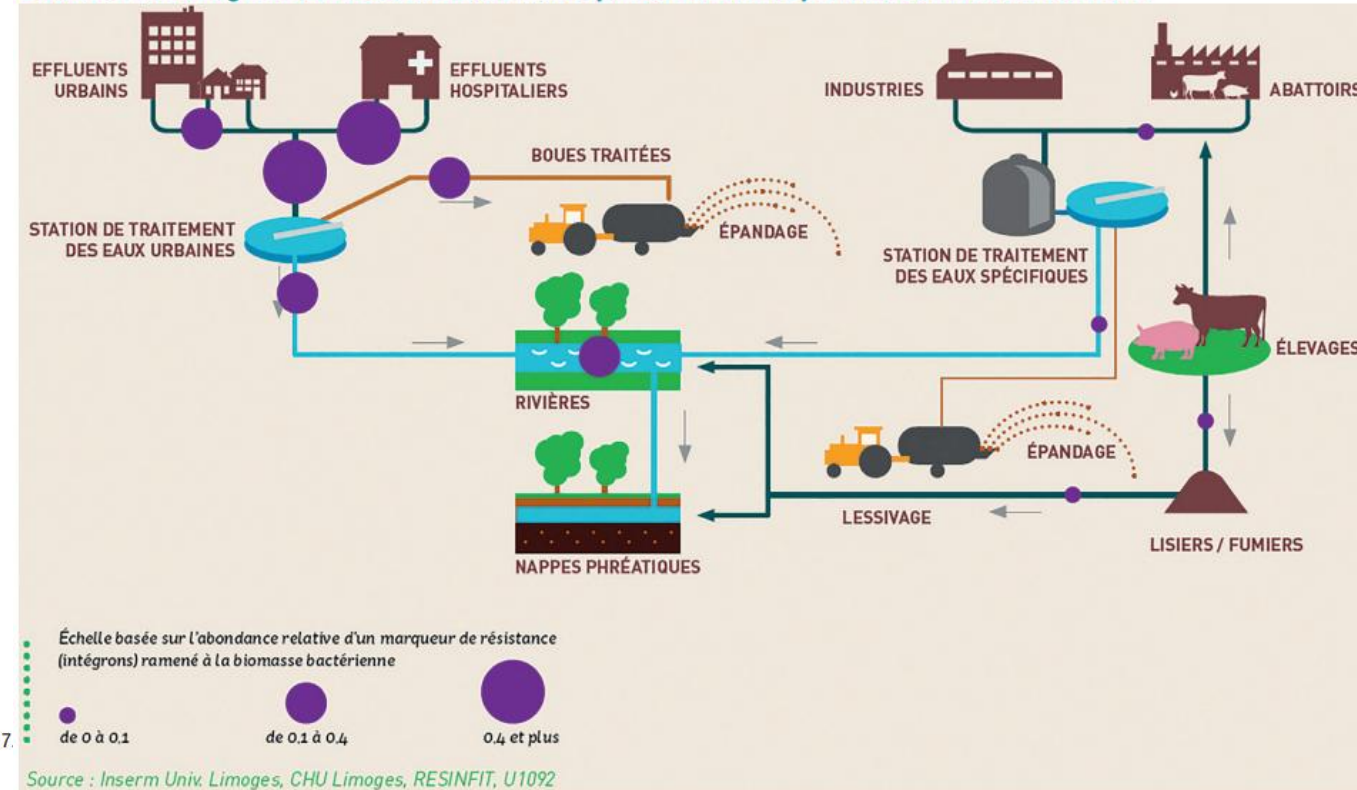


Source : Agence française de la biodiversité.

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

Figure 5

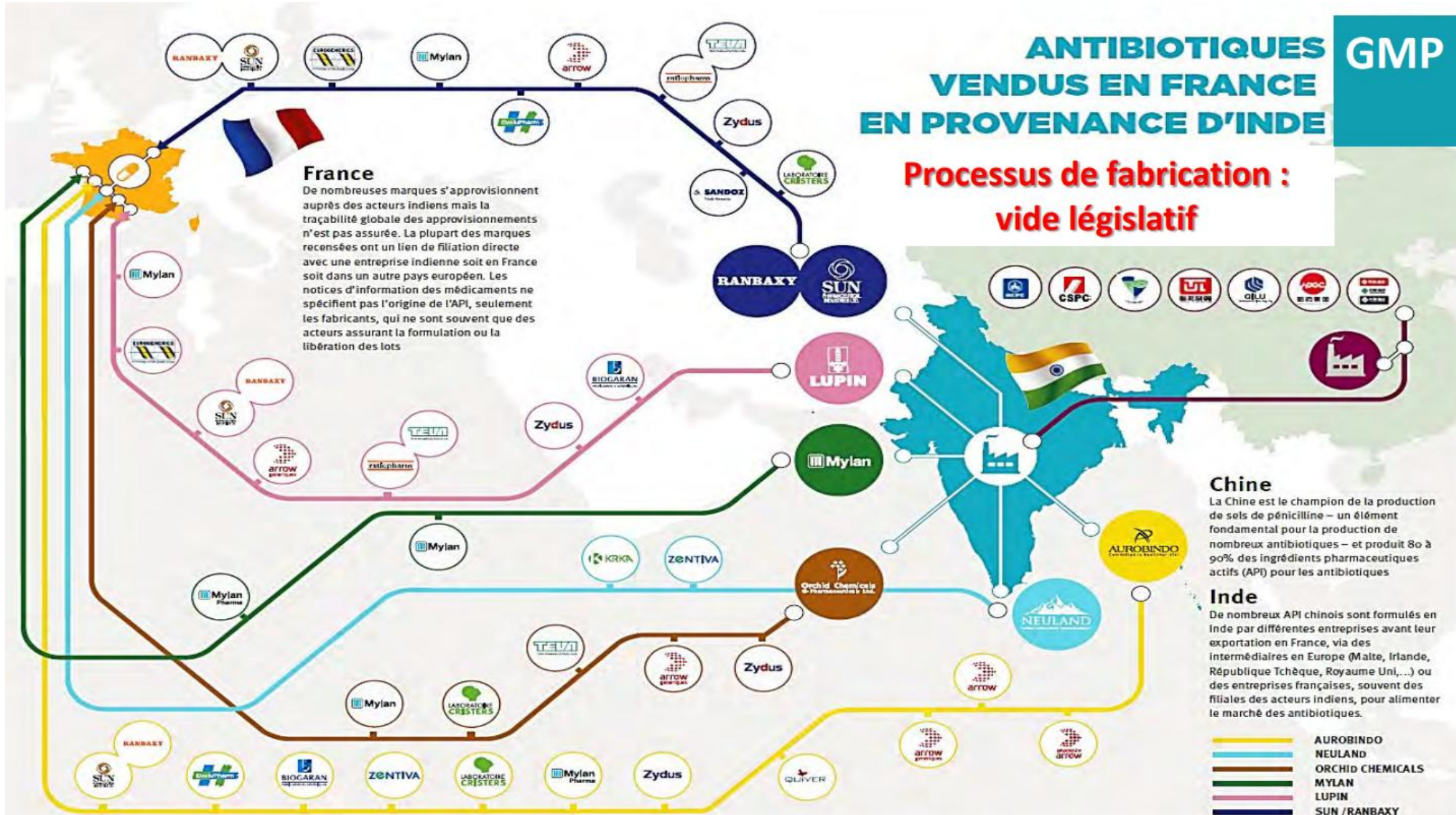
Dissémination des gènes de résistance aux antibiotiques des bactéries présentes dans l'environnement



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



# La production pharmaceutique





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

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

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

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



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

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



# La production pharmaceutique

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



ORIGINAL PAPER

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

Christoph Lübbert<sup>1,2</sup> · Christian Baars<sup>3</sup> · Anil Dayakar<sup>4</sup> · Norman Lippmann<sup>2,5</sup> · Arne C. Rodloff<sup>2,5</sup> · Martina Kinzig<sup>6</sup> · Fritz Sörgel<sup>6,7</sup>

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

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



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

# La production pharmaceutique



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

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

Benatsson-Palme et al. Front Microbiol. 2014

Menace mondiale aux  
conséquences individuelles

# Consommations

Utilisation des fluoroquinolones à usage systémique en France entre 2014 et 2023  
Etude nationale réalisée à partir des données du SNDS

28 Janvier 2025

Rapport final

Daniele SAADE<sup>1,2</sup>, Marie Joelle JABAGI<sup>1</sup>, Marion BERTRAND<sup>1</sup>, Karima HIDER-MLYNARZ<sup>1</sup>, Lamiae GRIMALDI<sup>2</sup>, Mahmoud ZUREIK<sup>1,2</sup>

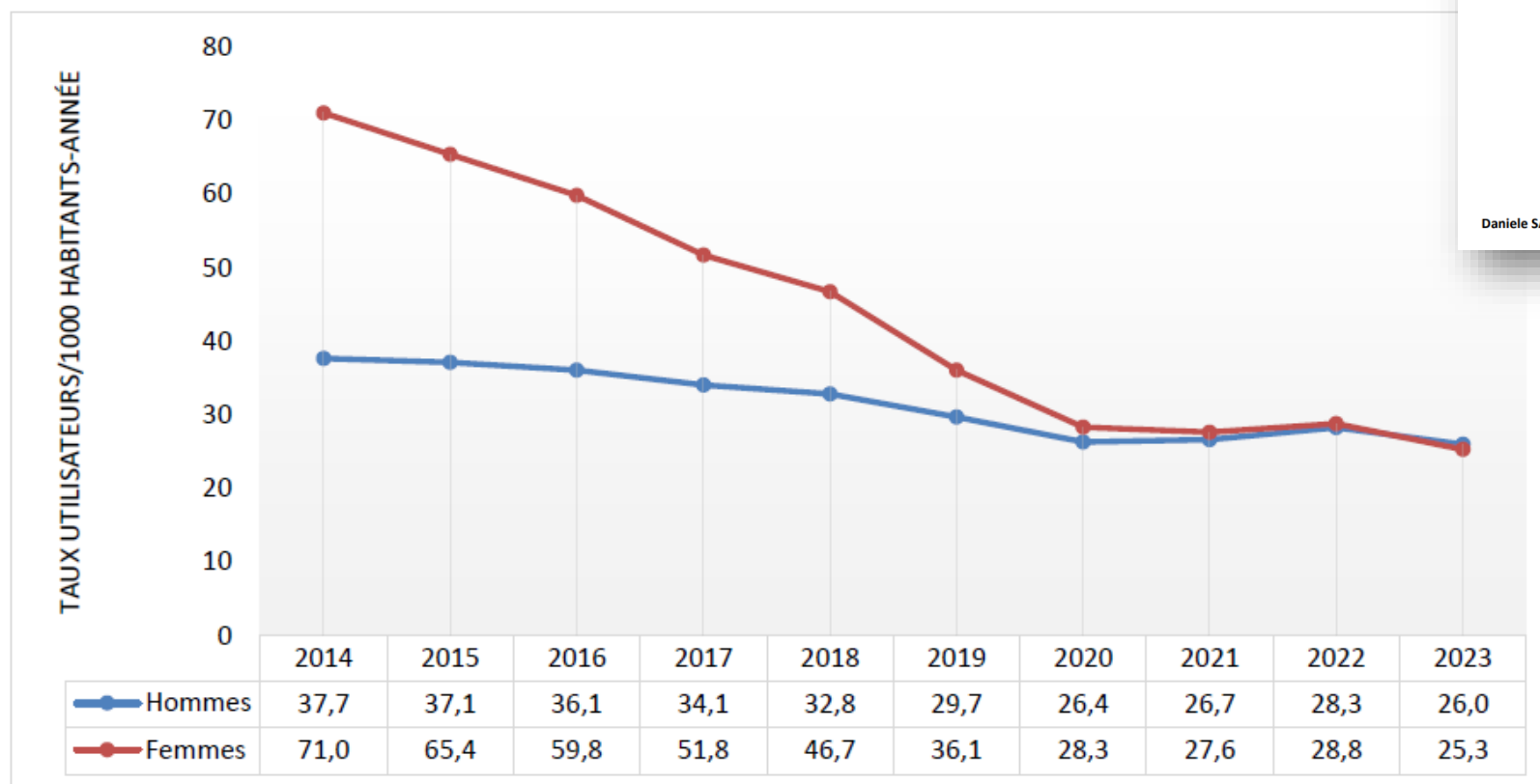


Figure 4: Evolution des taux d'incidence standardisés sur l'âge selon le sexe des utilisateurs de fluoroquinolones par voie orale de 2014 à 2023

# Consommations

Utilisation des fluoroquinolones à usage systémique en France entre 2014 et 2023  
Etude nationale réalisée à partir des données du SNDS

28 Janvier 2025

Rapport final

Daniele SAADE<sup>1,2</sup>, Marie Joelle JABAGI<sup>1</sup>, Marion BERTRAND<sup>1</sup>, Karima HIDER-MLYNARZ<sup>1</sup>, Lamiae GRIMALDI<sup>2</sup>, Mahmoud ZUREIK<sup>1,2</sup>

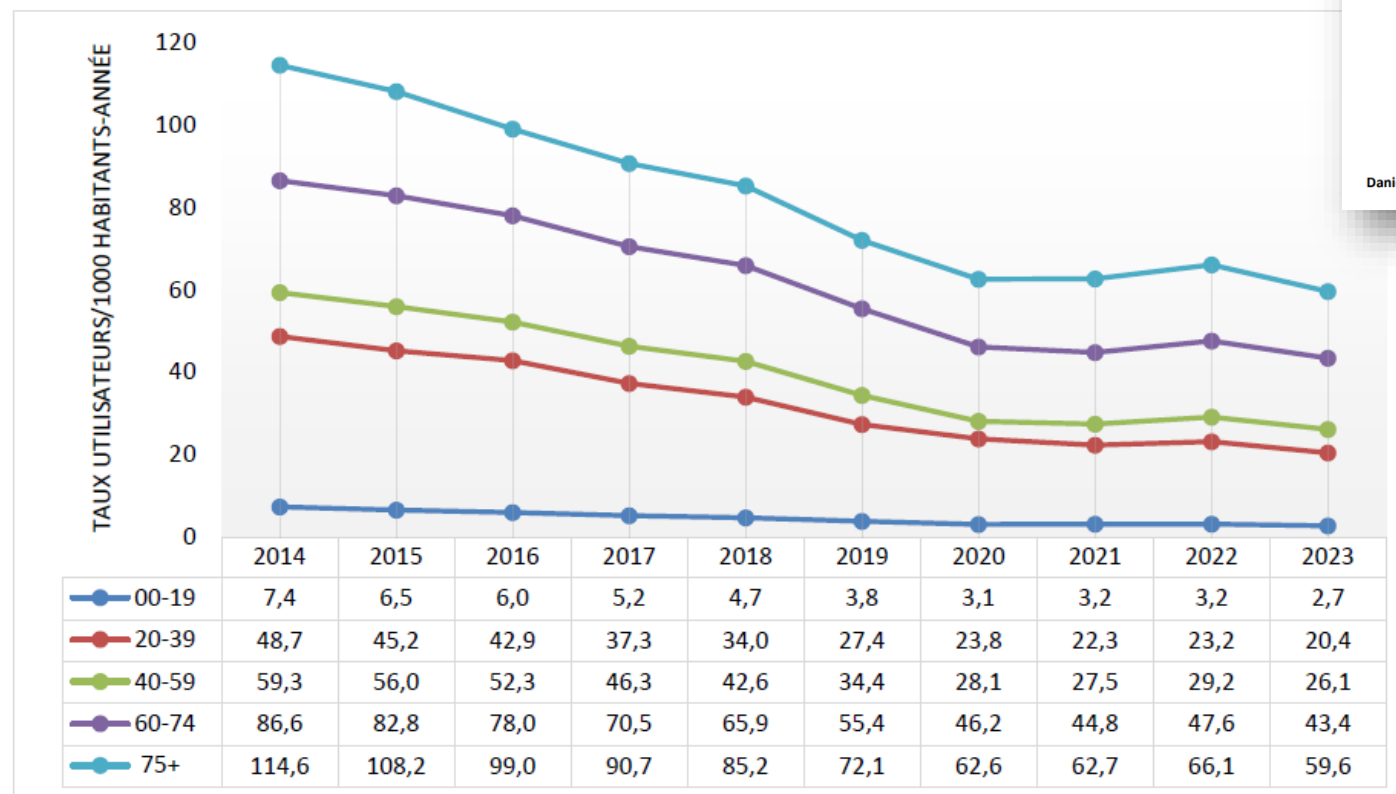


Figure 6: Evolution des taux standardisés sur le sexe selon les catégories d'âge des utilisateurs de fluoroquinolones par voie orale de 2014 à 2023

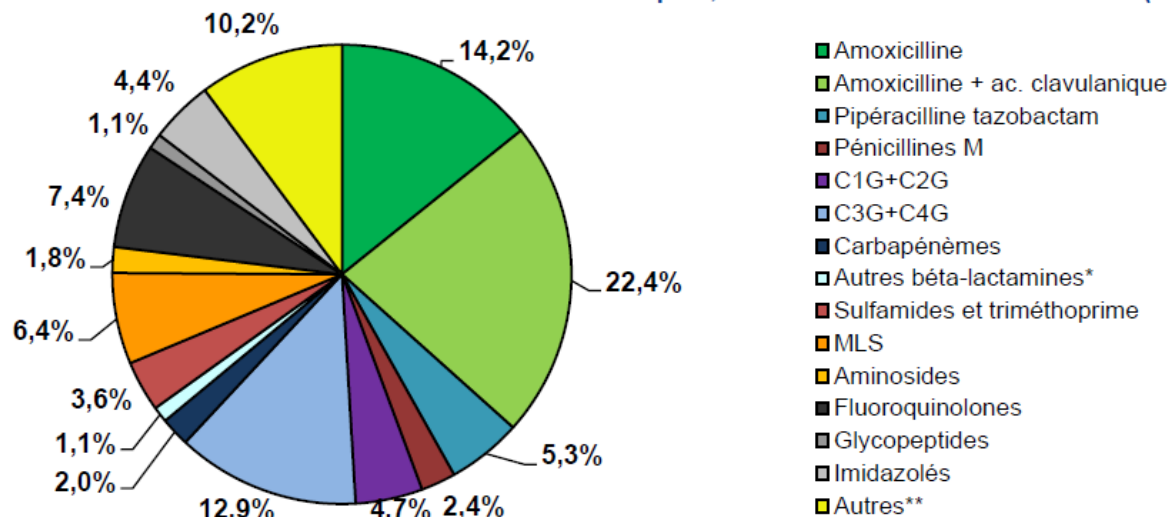
DONNÉES DE SURVEILLANCE

# **SURVEILLANCE DE LA CONSOMMATION DES ANTIBIOTIQUES ET DES RÉSISTANCES BACTÉRIENNES EN ÉTABLISSEMENT DE SANTÉ**

Mission SPARES. Principaux résultats 2024

## Consommation par famille d'antibiotiques

Figure 1 : Distribution des différentes familles d'antibiotiques, tous établissements confondus (N=1 392)

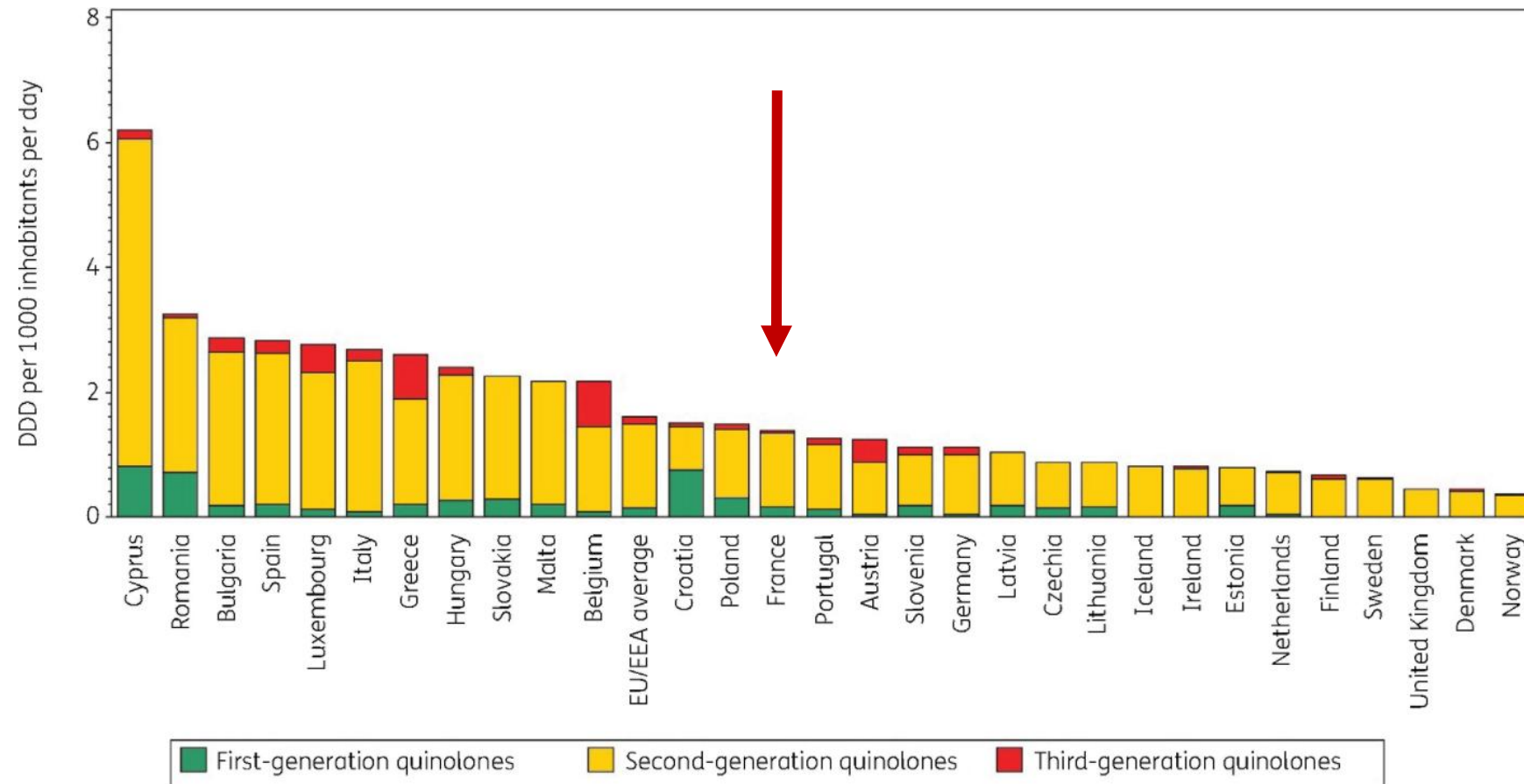


\*Autres bêta-lactamines : Pénicillines G, V, ampicilline, ampicilline sulbactam, pivmécillinam, ceftaroline, ceftobiprole, cefiderocol, pipéracilline, ticarcilline, témocilline et aztréonam.

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

Des consommation d'ATB globales plus élevées, mais une diminution de la consommation de fluoroquinolones en 2024

# Consumptions



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



# Consommations

Utilisation des fluoroquinolones à usage systémique en France entre 2014 et 2023  
Etude nationale réalisée à partir des données du SNDS

28 Janvier 2025

Rapport final

Daniele SAADE<sup>1,2</sup>, Marie Joelle JABAGI<sup>1</sup>, Marion BERTRAND<sup>1</sup>, Karima HIDER-MLYNARZ<sup>1</sup>, Lamiae GRIMALDI<sup>2</sup>, Mahmoud ZUREIK<sup>1,2</sup>

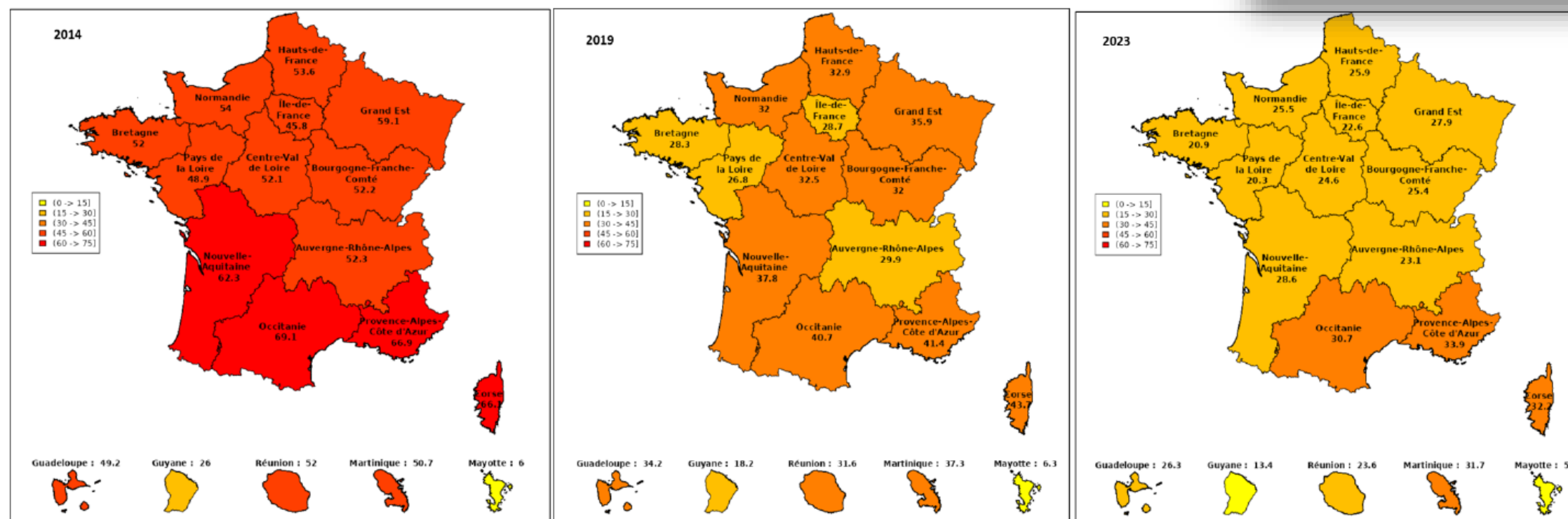


Figure 9: Taux standardisés sur le sexe et l'âge des utilisateurs de fluoroquinolones par voie orale par région pour 1 000 personnes-années pour les années 2014, 2019 et 2023

Type de visualisation :

Niveau de l'indicateur

Proxy-indicateur :

Indicateur 5 : Prescriptions répétées de quinolones

Année :

2024

Caractéristiques des patients :

Tous patients

Graphiques

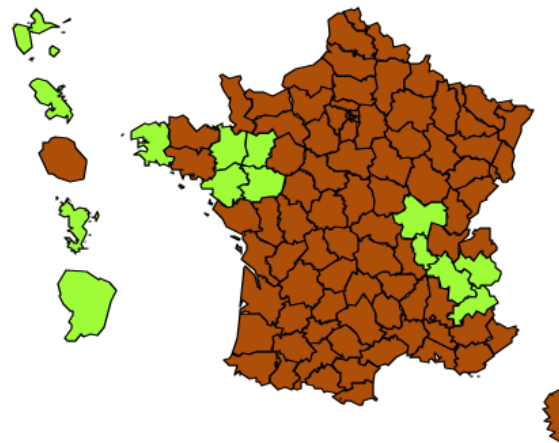
Carte

Tableau

+

-

Niveau de l'Indicateur 5 : Prescriptions répétées de quinolones par département, en 2024-Tous patients



■ Atteinte cible optimale  
■ Atteinte cible acceptable  
■ Cible non atteinte

Champ : Tous régimes, médecins généralistes sans mode d'exercice particulier, France entière, résidents sur le territoire.

Sources : SNDS-DCIR, exploitation DREES

Télécharger la carte

Télécharger les données

Télécharger les données de 2013 à 2024

Leaflet



# Secteurs et consommations

MARS 2022

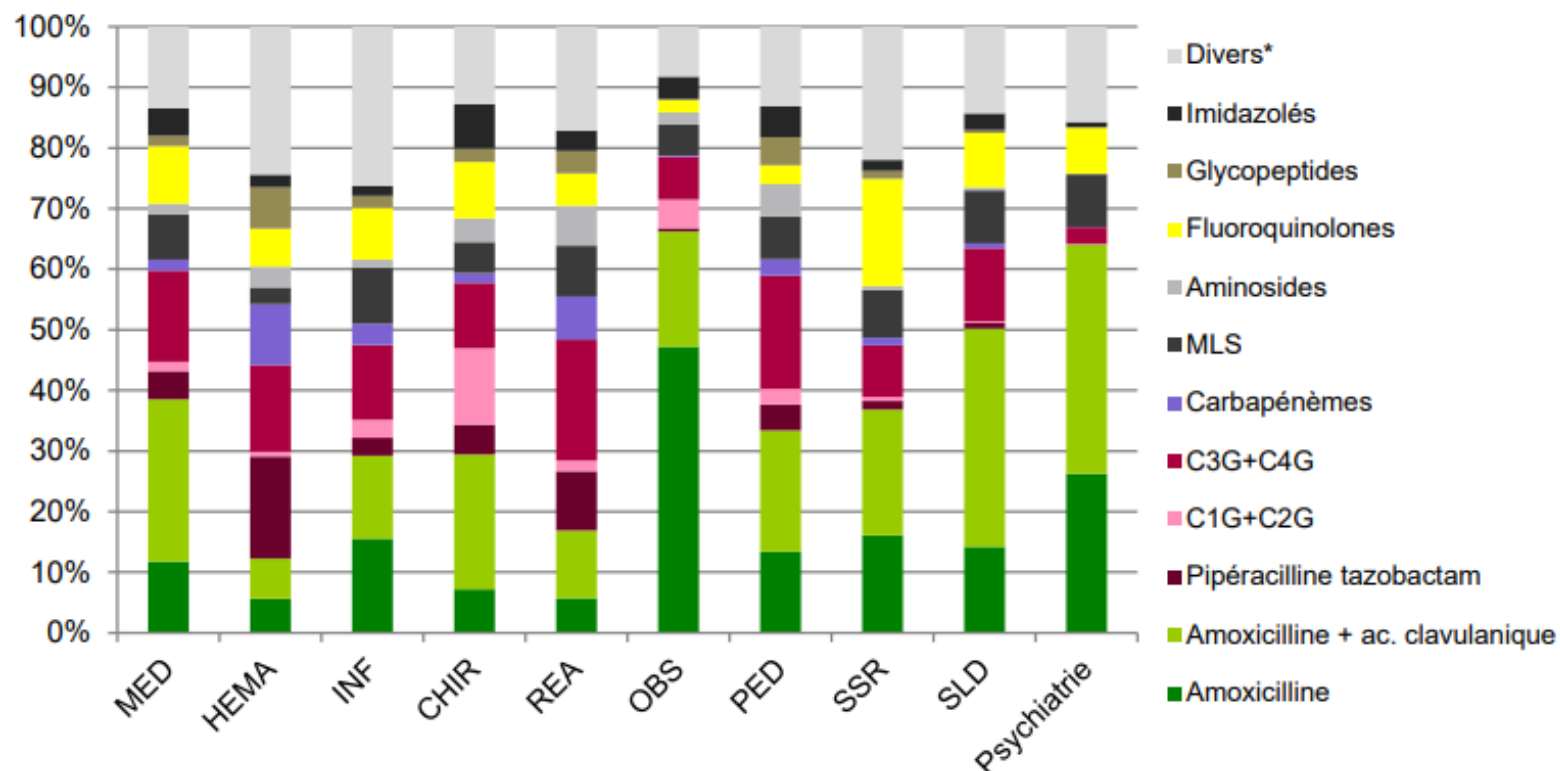
ANTIBIORÉSISTANCE

DONNÉES DE SURVEILLANCE

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

Mission Spares. Résultats 2020

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



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

# Consommations

Utilisation des fluoroquinolones à usage systémique en France entre 2014 et 2023  
Etude nationale réalisée à partir des données du SNDS

28 Janvier 2025

Rapport final

Daniele SAADE<sup>1,2</sup>, Marie Joelle JABAGI<sup>1</sup>, Marion BERTRAND<sup>1</sup>, Karima HIDER-MLYNARZ<sup>1</sup>, Lamiae GRIMALDI<sup>2</sup>, Mahmoud ZUREIK<sup>1,2</sup>

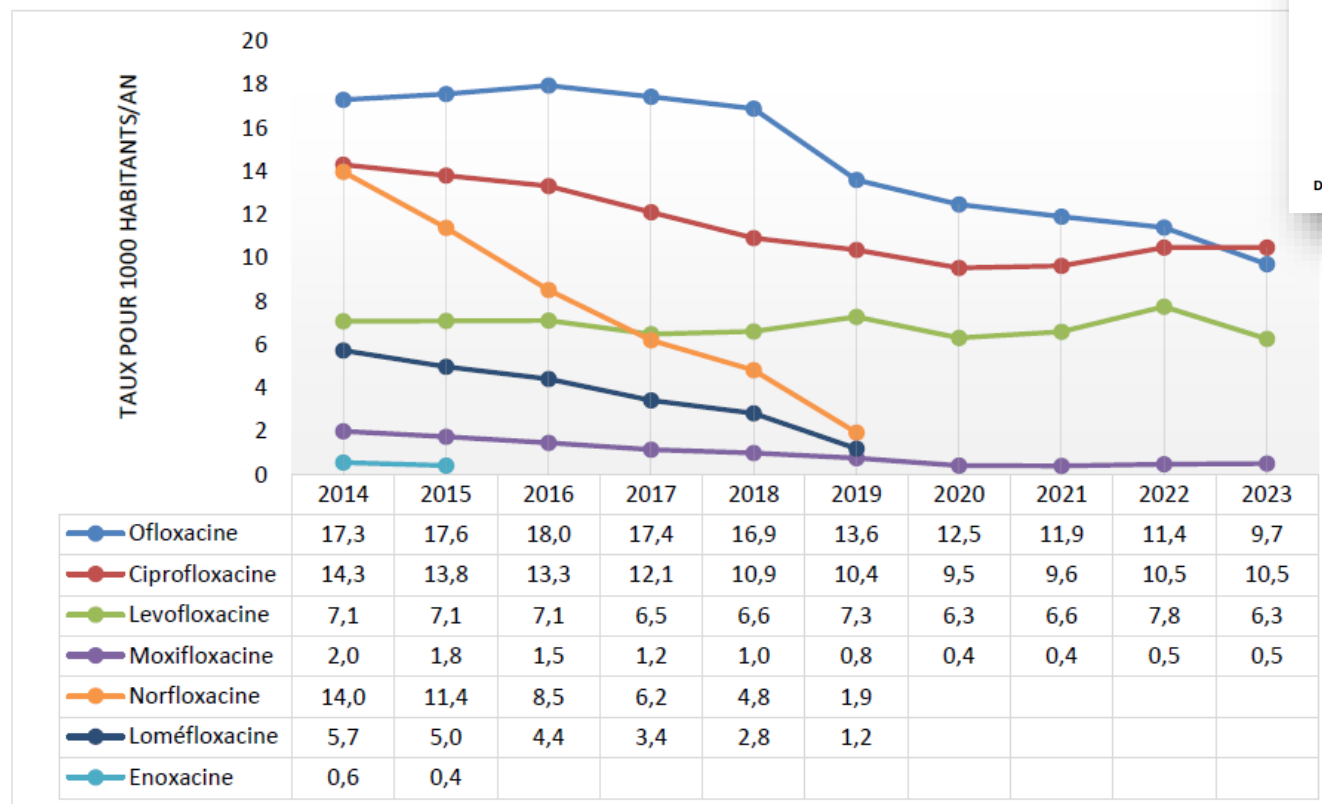


Figure 12: Evolution du taux standardisés sur le sexe et l'âge des utilisateurs de fluoroquinolones par voie orale de 2014 à 2023 par type de molécule

\* Les taux des utilisateurs d'énoxacin, de norfloxacine et de loméfloxacin, ne sont plus inclus dans ce graphe après la date de leur fin de commercialisation et/ou de remboursement.

# Consommations

Utilisation des fluoroquinolones à usage systémique en France entre 2014 et 2023  
Etude nationale réalisée à partir des données du SNDS

28 Janvier 2025

Rapport final

Daniele SAADE<sup>1,2</sup>, Marie Joelle JABAGI<sup>1</sup>, Marion BERTRAND<sup>1</sup>, Karima HIDER-MLYNARZ<sup>1</sup>, Lamiae GRIMALDI<sup>2</sup>, Mahmoud ZUREIK<sup>1,2</sup>

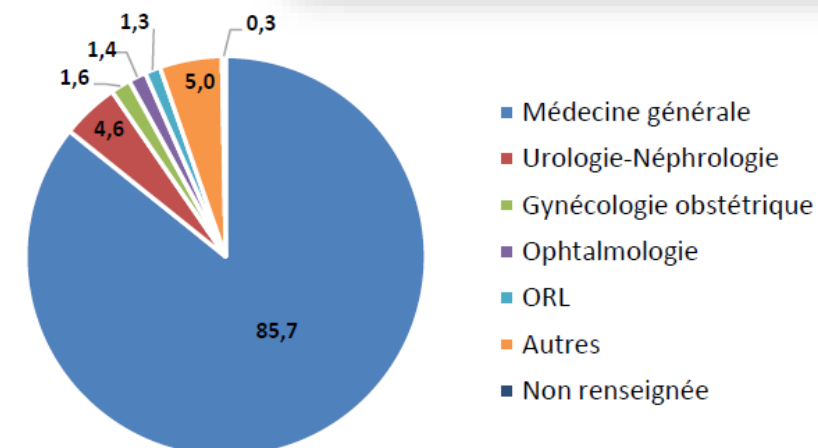
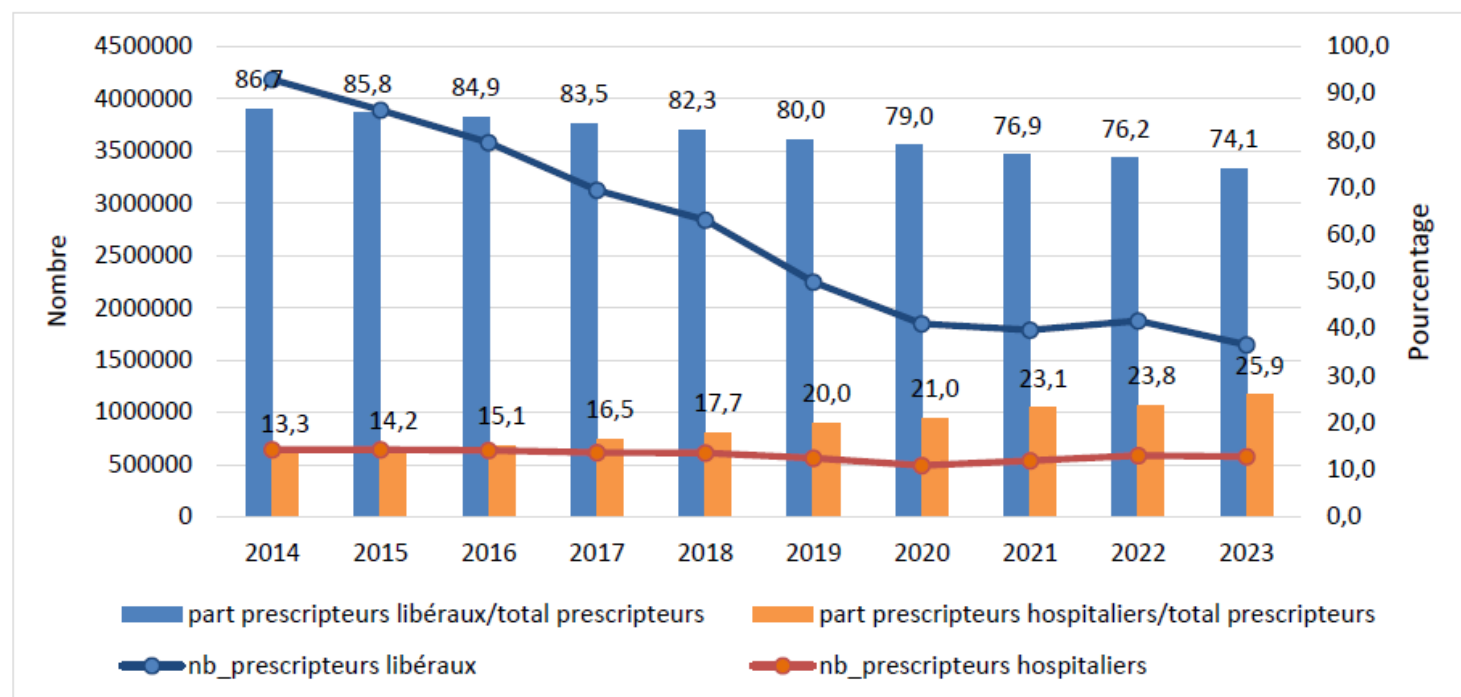


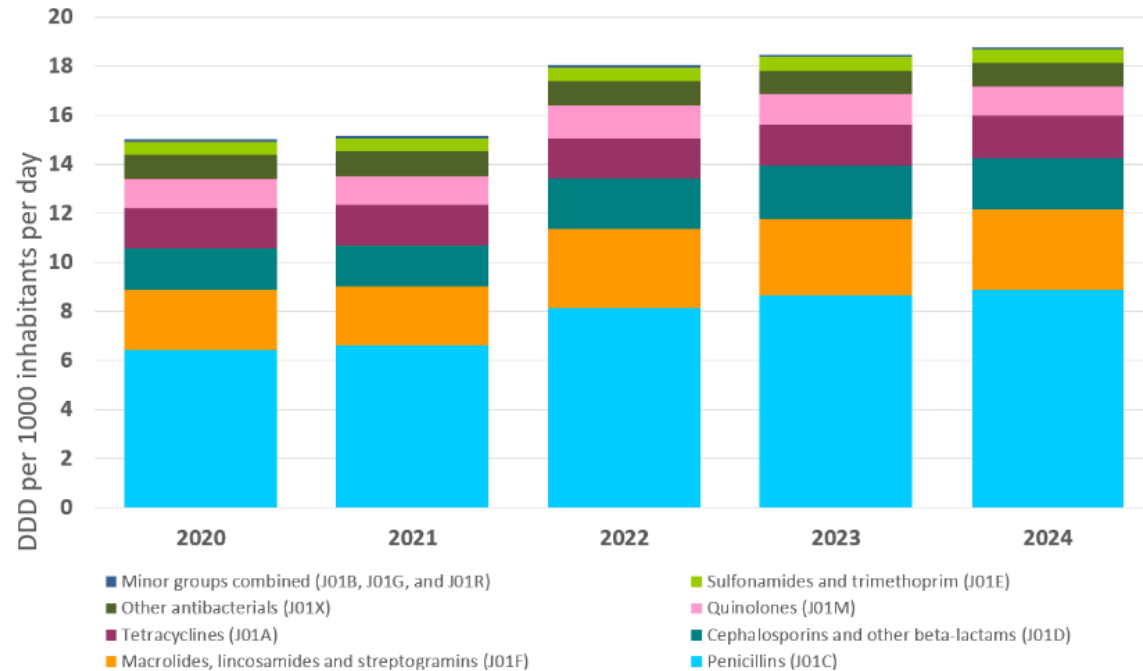
Figure 13: Répartition des délivrances de fluoroquinolones par voie orale selon leur statut des prescripteurs (Libéraux versus Hospitaliers) de 2014 à 2023

SURVEILLANCE AND MONITORING

# Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net)

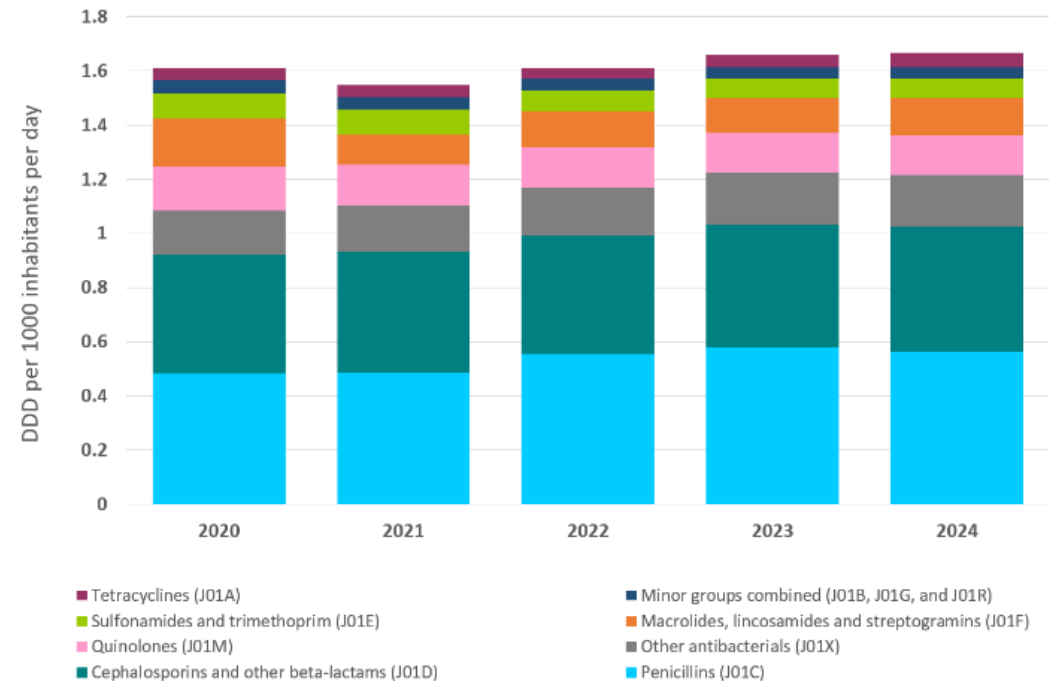
Annual Epidemiological Report for 2024

**Figure 1. Community consumption of antibacterials for systemic use (ATC group J01) by subgroup (ATC level 3), EU/EEA population-weighted mean\*, 2020–2024 (expressed as DDD per 1 000 inhabitants per day)**



\*EU/EEA refers to the population-weighted mean consumption, based on reported or imputed community sector data, as

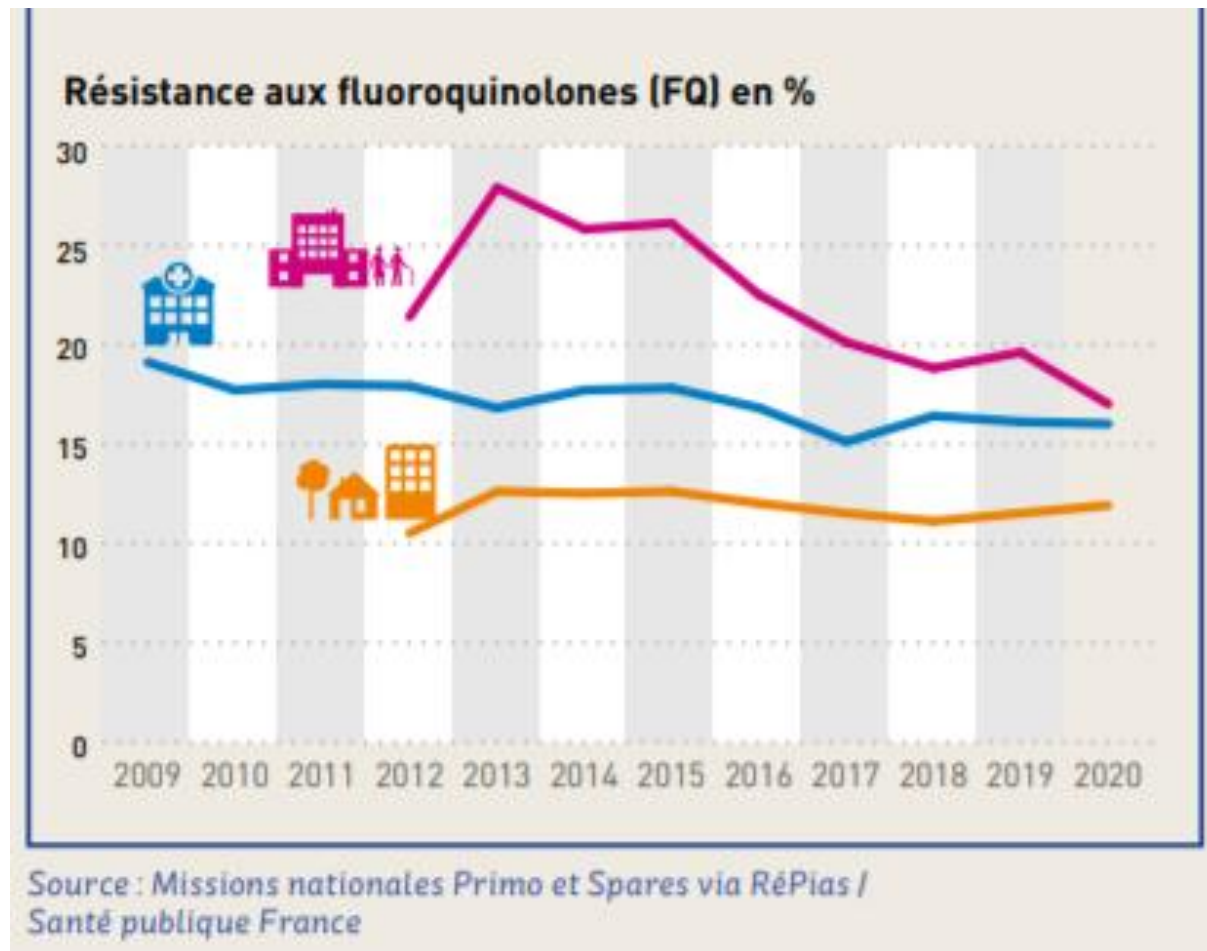
**Figure 2. Hospital sector consumption of antibacterials for systemic use (ATC group J01) by subgroup (ATC level 3), EU/EEA population-weighted mean\*, 2020–2024 (expressed as DDD per 1 000 inhabitants per day)**



\*EU/EEA refers to the population-weighted mean consumption, based on reported or imputed community sector data, as



# Chez l'homme

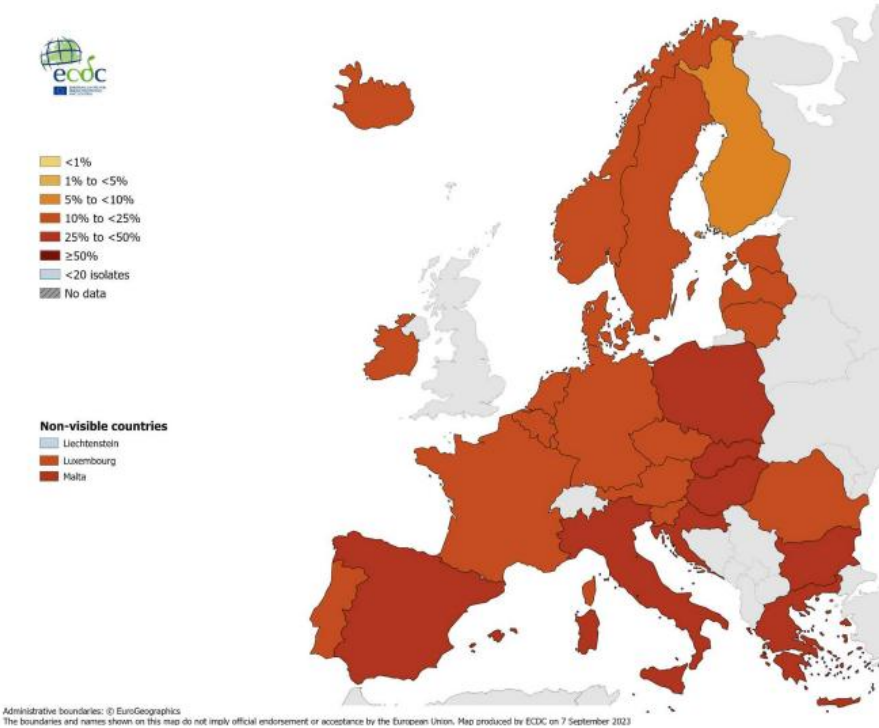




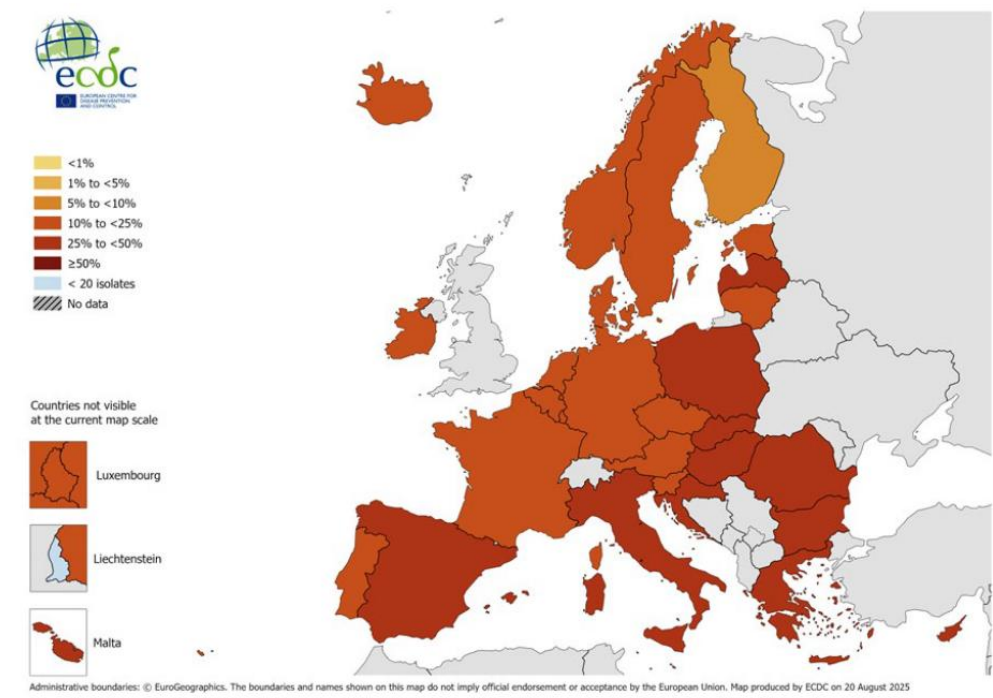


2022

E. Coli



2024



# Conclusion

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



*À conserver pour les utilisations où elles sont essentielles*



Merci pour votre attention