

FLUOROQUINOLONES

S. Lejeune

service des maladies infectieuses
CHU de Grenoble

*Diplôme Universitaire de Thérapeutiques Anti-Infectieuses
Université Grenoble Alpes
1^{ère} 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 ...

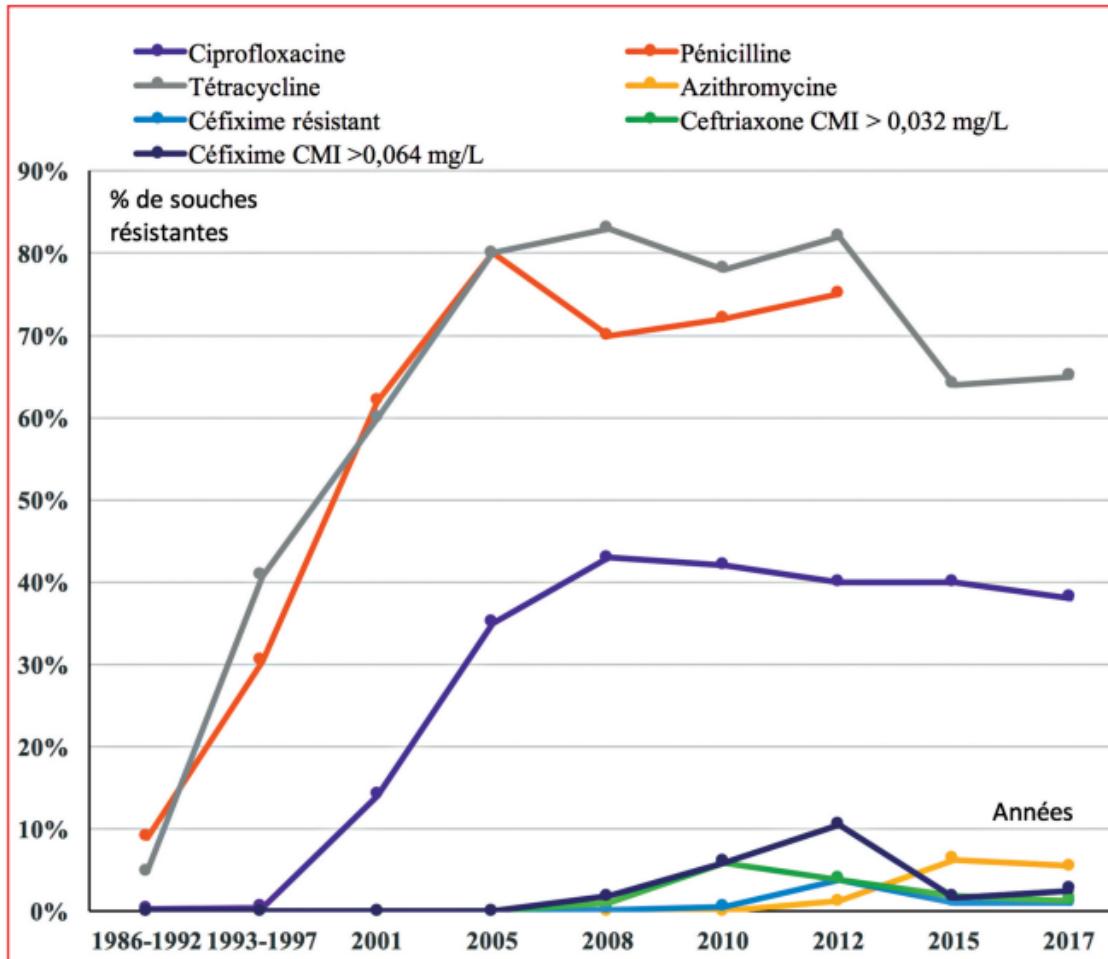


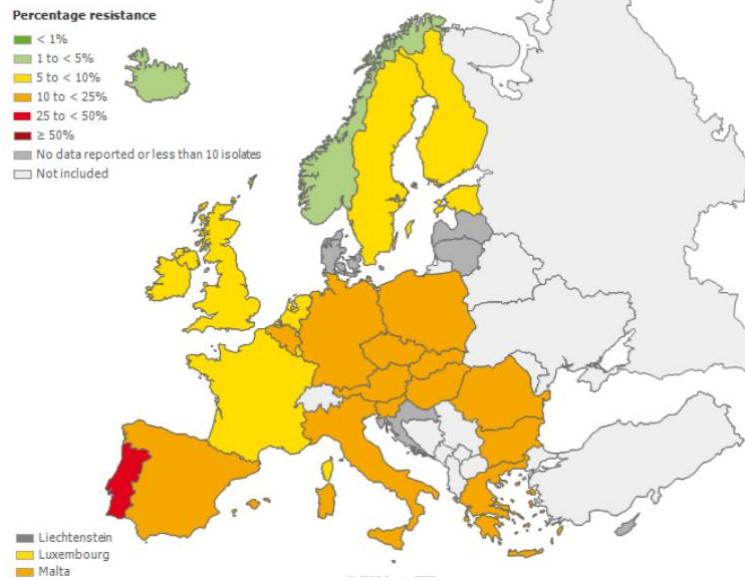
Fig. 4 - Évolution dans le temps de la résistance du gonocoque aux antibiotiques, en France (d'après les données du réseau Renago (11, 32)).

« 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 »

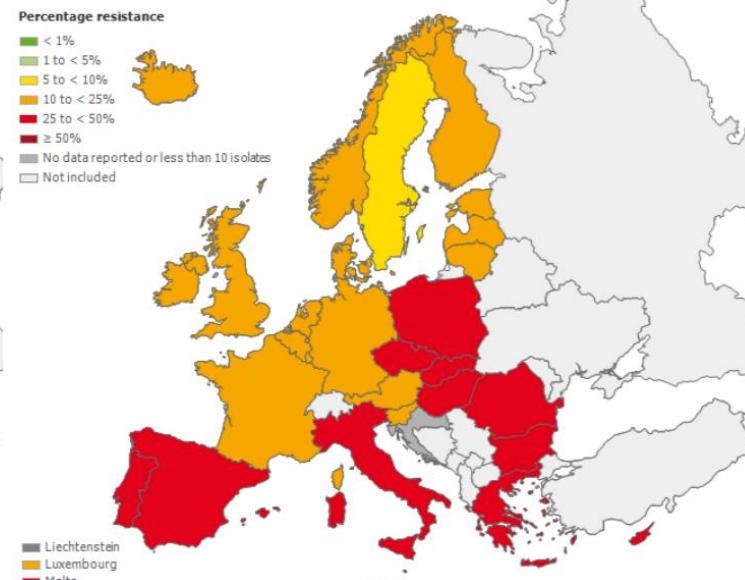
↗ résistances aux FQ ...



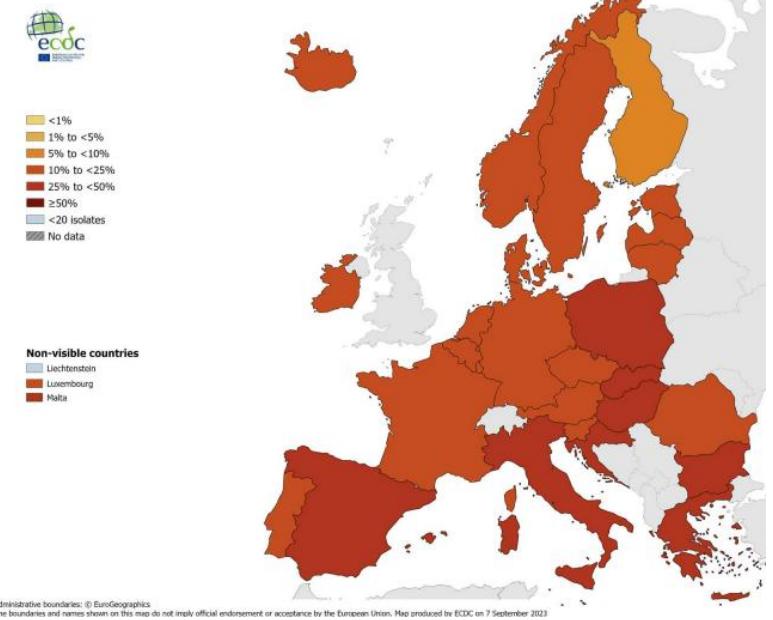
2002



2011



2022



E. Coli

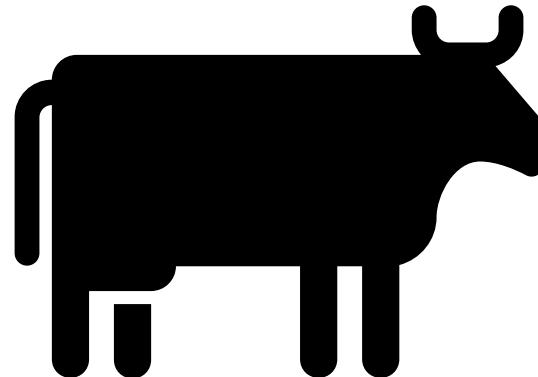
Surveillance of antimicrobial resistance in Europe, ECDC

Données de résistance en France 2020

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

SPF, Mission Spares.
Résultats 2020

↗ résistances aux FQ ...



- Médecine vétérinaire

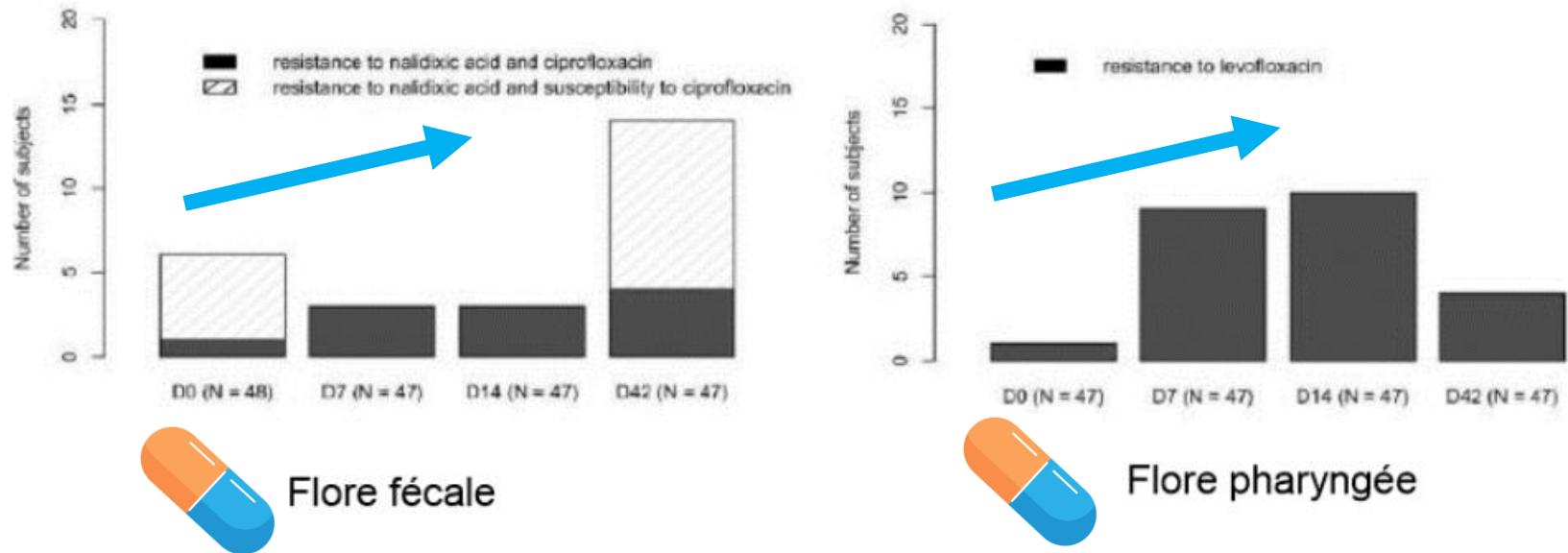
Tableau 15. *Escherichia coli* : sensibilité (%) aux antibiotiques pour les souches isolées de tous prélèvements chez les bovins
(Réseau RESAPATH)

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

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

Effets collatéraux des quinolones sur le microbiote ...

→ Sélection
de mutants
résistants aux FQ
dans le microbiote



48 volontaires sains traités par 14 jours de ciprofloxacine 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), ^a by duration of therapy		
	1-3 days	4-6 days	>7 days
Fluoroquinolones	2.42 (1.62-3.62)	2.99 (2.06-4.35)	4.33 (3.21-5.84)
First-generation cephalosporins	1.07 (0.66-1.75)	2.61 (1.28-5.31)	3.14 (1.98-4.98)
Cefuroxime and oral second-generation cephalosporins	1.20 (0.73-1.98)	1.80 (1.17-2.76)	1.80 (1.20-2.69)
Cefoxitin	3.41 (2.07-5.60)	2.58 (0.36-18.63)	2.14 (0.29-15.54)
Third-generation cephalosporins	1.41 (0.94-2.10)	1.53 (0.93-2.53)	1.75 (1.08-2.83)
Macrolides	1.38 (0.80-2.40)	1.62 (0.88-2.97)	2.09 (1.12-3.90)
Clindamycin	1.15 (0.47-2.83)	2.35 (0.86-6.43)	2.38 (1.15-4.93)
Intravenous β -lactam/ β -lactamase inhibitors	1.75 (0.96-3.18)	1.98 (1.13-3.50)	1.82 (1.15-2.88)

Pepin et al. CID 2005

→ FdR de BLSE (CTX-M)

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

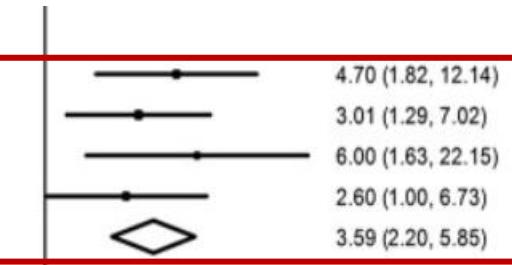
Al assil 2013

→ FdR de pseudomonas MDR

Quinolones

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

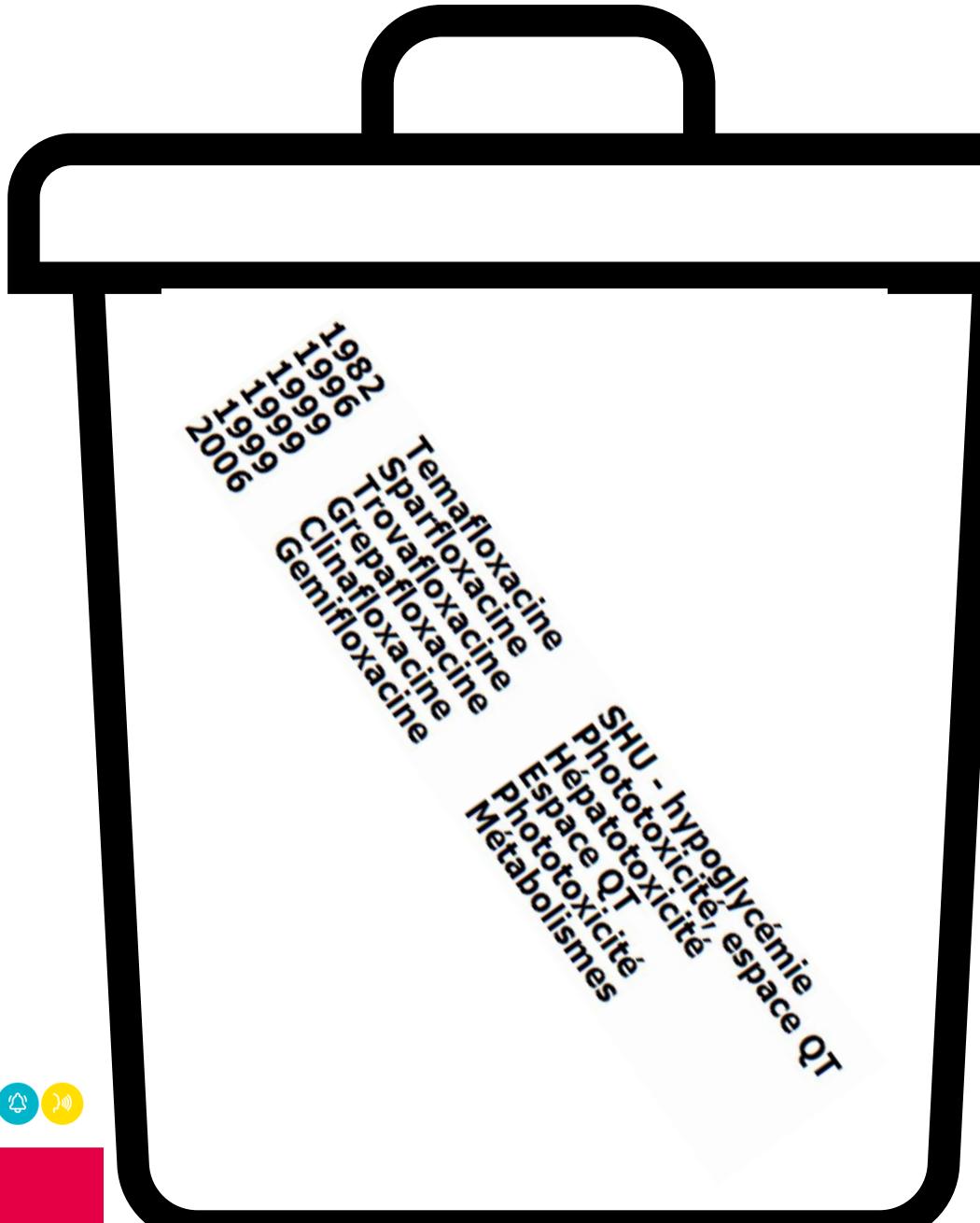
- Quinolones (7d before PA isolation)
- Quinolones (3mo before PA isolation)
- Fluoroquinolone use (time NR)
- Fluoroquinolone use (time NR)



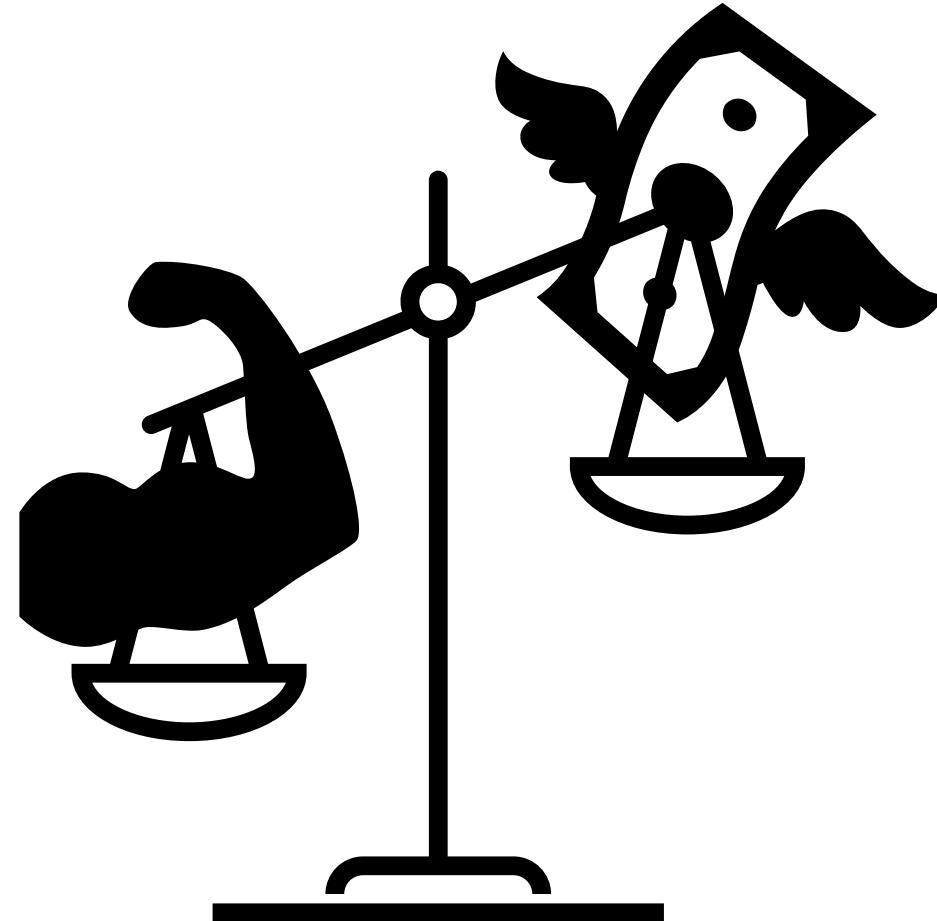
Raman ARIC 2018

des toxicités ...

- Cardotoxicité
- Neurotoxicité
- Phototoxicité
- Interactions médicamenteuses
- Tendinopathie



... justifiant une utilisation raisonnée ...



Sous surveillance



Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques

Données sur la prescription d'antibiotiques chez les médecins généralistes

Présentation

Proxy-indicateurs

Méthodologie

Mentions légales

Type de visualisation :

Niveau de l'indicateur

Proxy-indicateur :

Indicateur 5 : Prescriptions répétées de quinolones

Année :

Comparaison des années

Caractéristiques des patients:

Tous patients

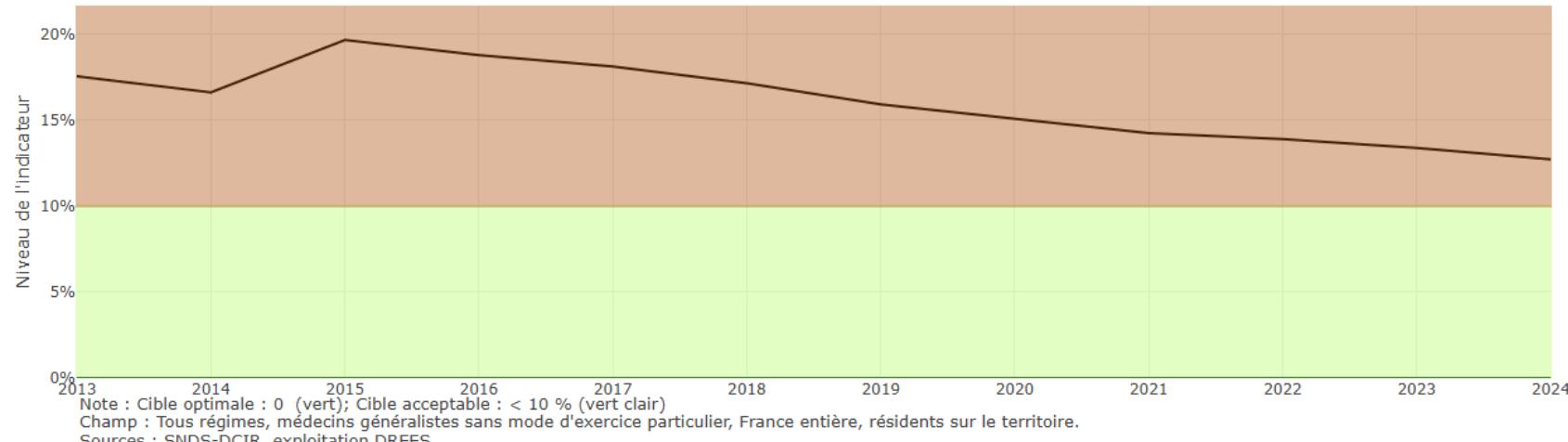
Type de graphique

Ligne

Barres

Graphiques Carte Tableau

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

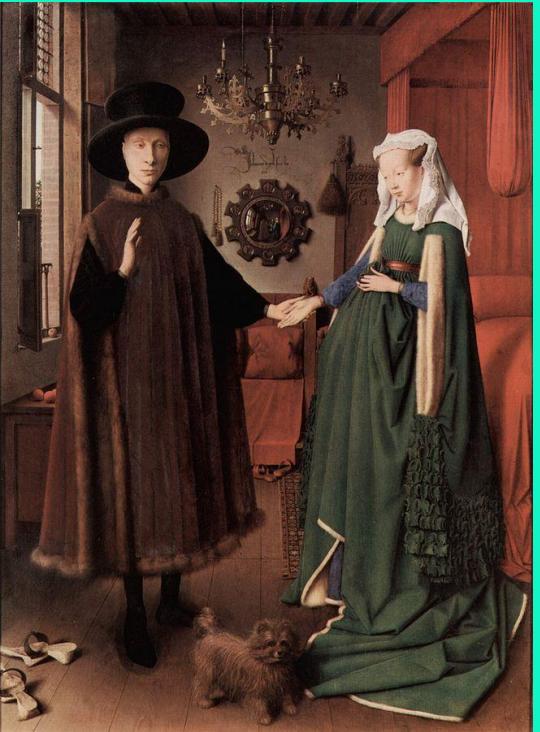


Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques

Ministère des Solidarités et de la Santé - 14 avenue Duquesne - 75 350 Paris 07 SP

Retrouvez toutes nos publications sur drees.solidarites-sante.gouv.fr et nos données sur data.drees.sante.gouv.fr

Contact



Une histoire de famille

Historique

1

1960 : acide nalidixique

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

Historique

1

1960 : acide nalidixique

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

1984 : Péfloxacine

1985 : Norfloxacine

1986 : ofloxacine

1987 : ciprofloxacine



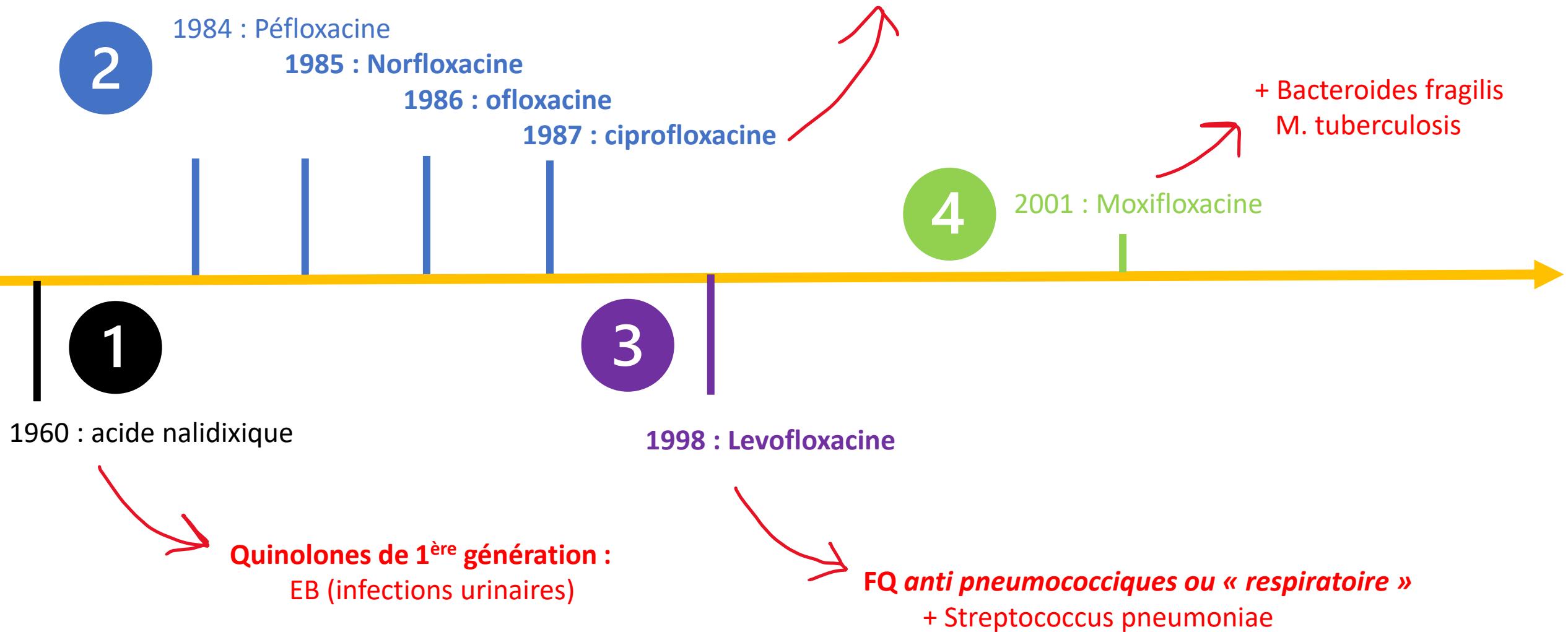
2

Fluoro quinolones :

staphylococcus aureus et SCN
Pseudomonas aeruginosa
Intracellulaires



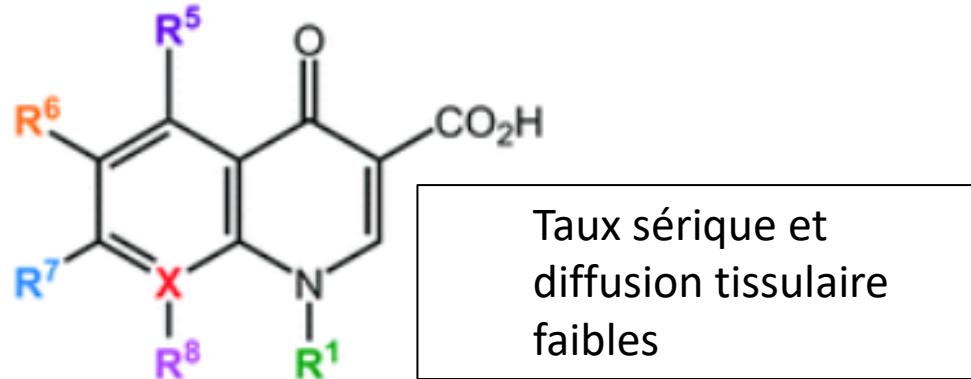
Historique



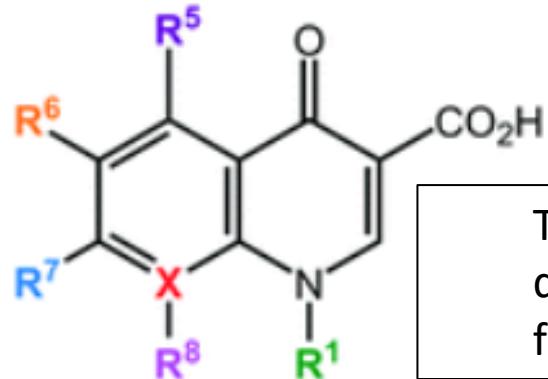
- **Quinolones de 1^{ère} génération:** essentiellement entérobactéries
 - Acide Nalidixique NEGRAM®
 - Fluméquine APURONE®
 - Acide pipémidiique PIPRAM®
- **Fluoroquinolones (2^{nde} génération):** élargissement vers SAMS, pyo, intraç®
 - FQ urinaires
 - Norfloxacine NOROXINE®
 - Enoxacine ENOXOR®
 - Loméfloxacine LOGIFLOX®
 - FQ systémiques:
 - Ofloxacine OFLOCET®
 - Ciprofloxacine CIFLOX®
 - Péfloxacine PEFLACINE®
- **FQ anti-pneumococciques (3^{ème} et 4^{èmes} générations):** élargissement vers streptocoques, anaérobies
 - Levofloxacine TAVANIC®
 - Moxifloxacine IZILOX®
 - Sparfloxacine ZAGAM®
 - Gémifloxacine FACTIVE®

Plus de 10 000 dérivés synthétisés!

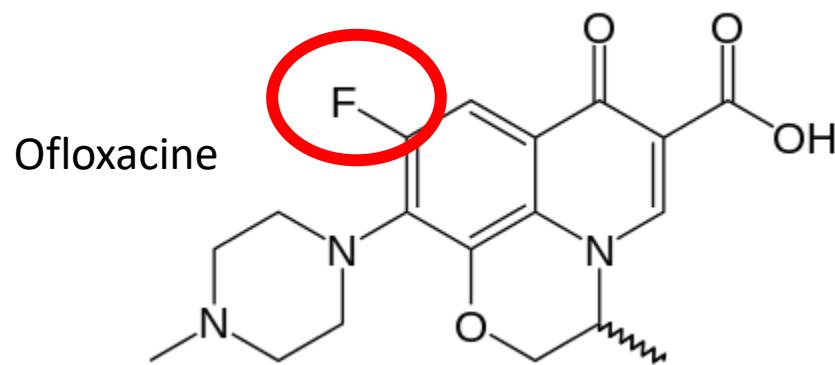
Structure commune aux quinolones



Structure commune aux quinolones

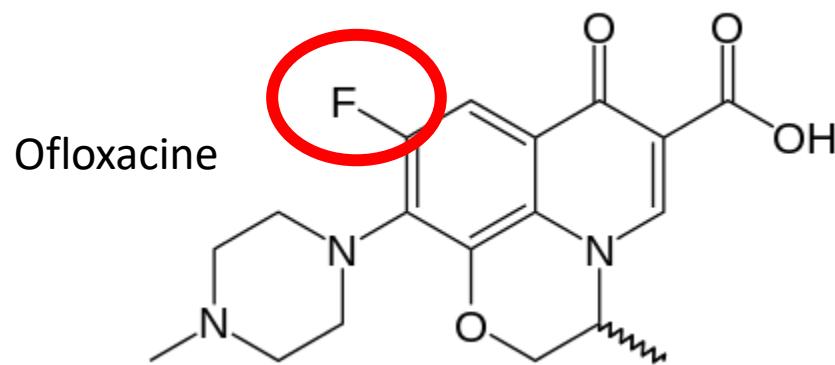
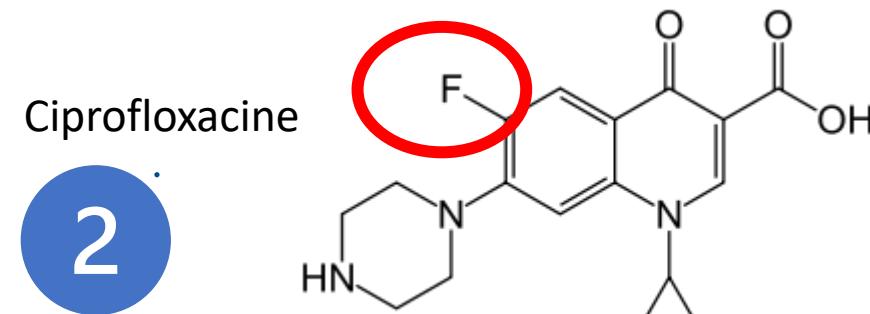
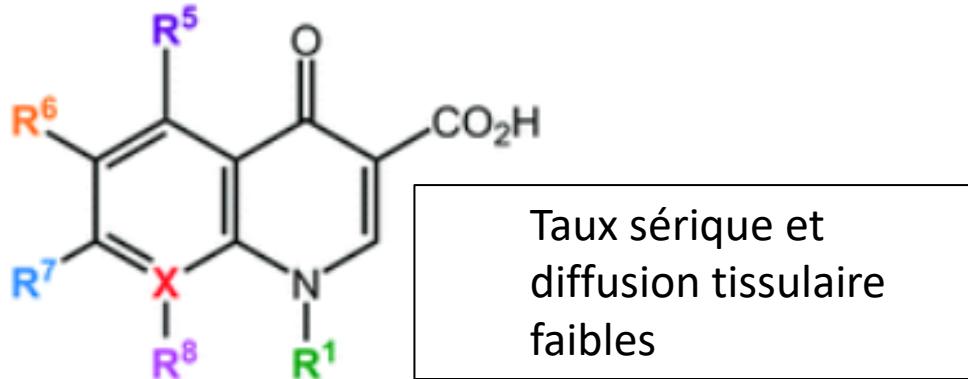


Taux sérique et diffusion tissulaire faibles



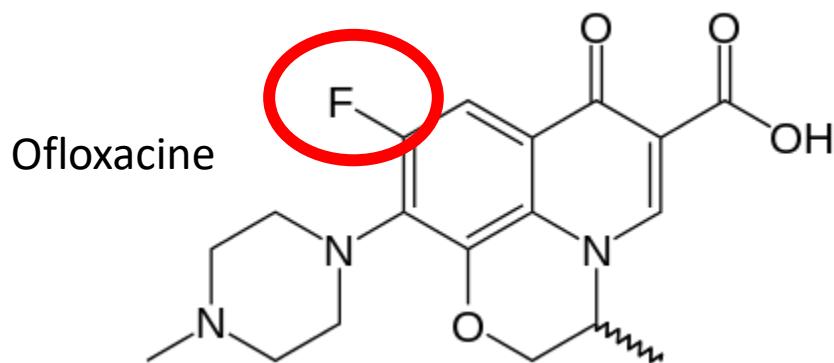
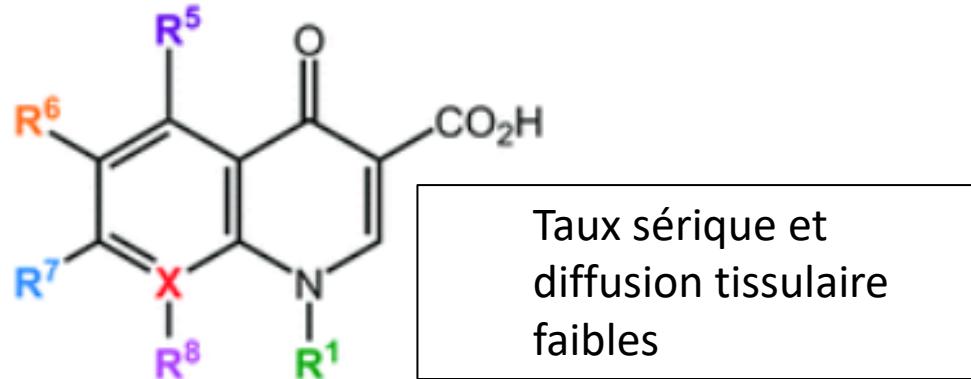
Ajout de l'atome de fluor = plus de pénétration dans les cellules

Structure commune aux quinolones

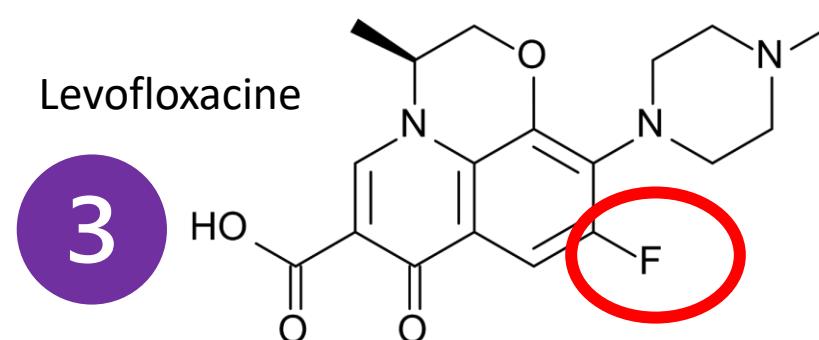
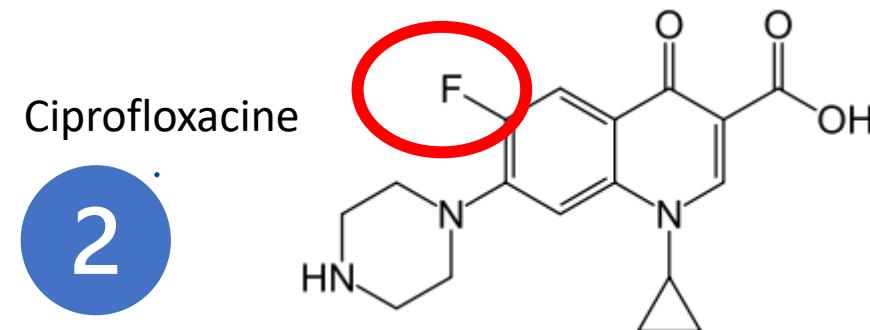


Ajout de l'atome de fluor = plus de pénétration dans les cellules

Structure commune aux quinolones

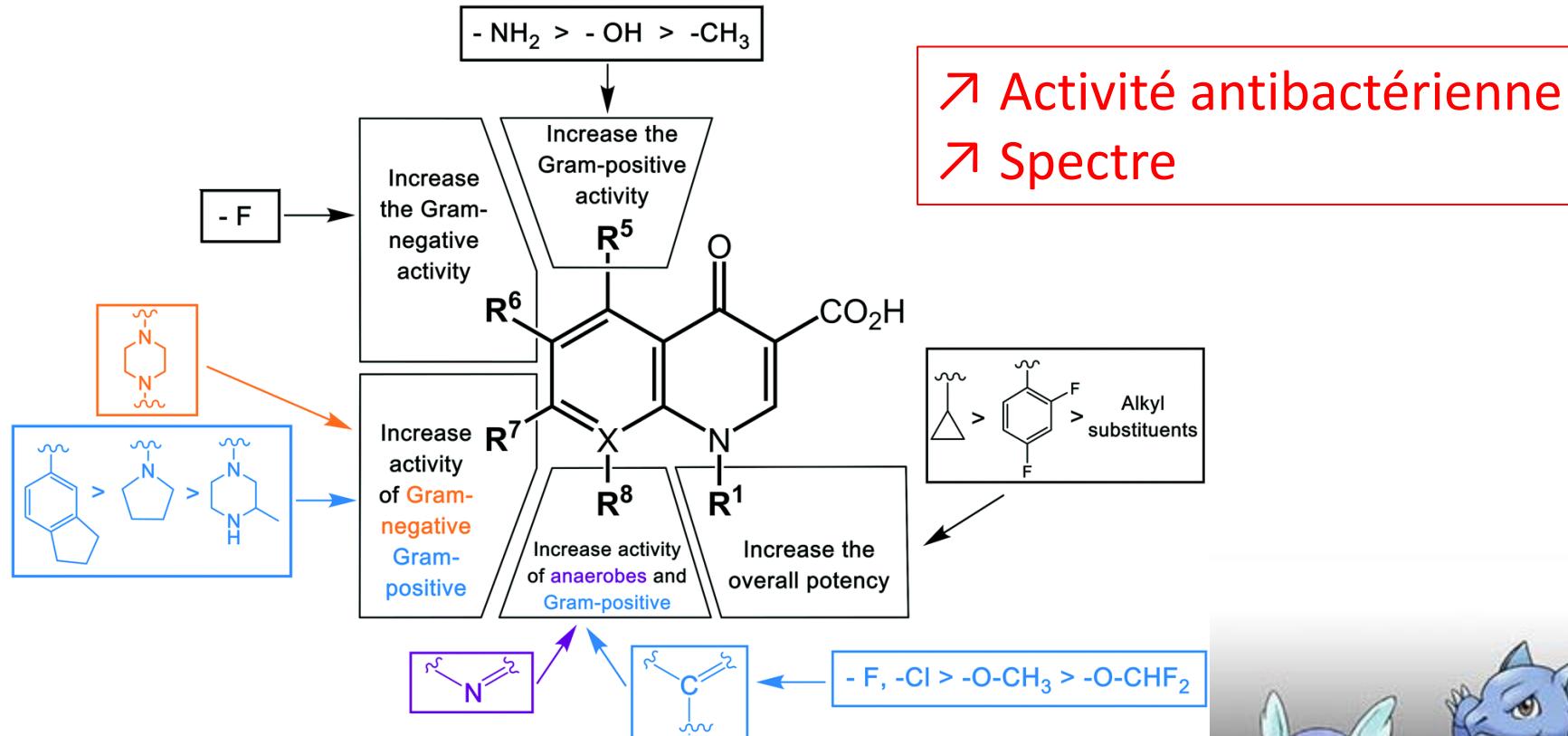


Ajout de l'atome de fluor = plus de pénétration dans les cellules



Mêmes caractéristiques Pharmaco-cinétiques
CMI 2 fois plus basses
Concentrations sériques plus élevées

Activité antibactérienne déterminée par la position des substituants



Et la petite dernière

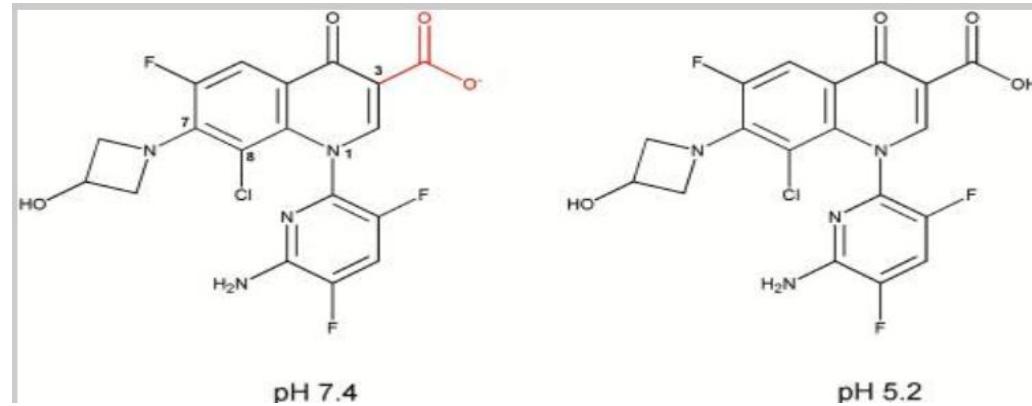


Fluoroquinolones	Posologie standard	Forte posologie	Infections urinaires non compliquées	Situations particulières
Ciprofloxacine	0,5 g x 2 oral ou 0,4 g x 2 IV	0,75 g x 2 oral ou 0,4 g x 3 IV		
Délafloxacine	0,45 g x 2 oral ou 0,3 g x 2 IV	-		
Lévofloxacine	0,5 g x 1 oral ou 0,5 g x 1 IV	0,5 g x 2 oral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

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

DELAFLOXACINE

- Structure:



- Disponible depuis été 2021
- Structure anionique à pH physiologique permet une activité renforcée en milieu acide, caractéristiques des sites infectieux
- Double mécanisme d'action
 - Inhibition de la topoisomérase 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 $\text{Cl} < 30 \text{ l/min}$
- Pas d'adaptation pour les insuffisances hépatique ou patients agés
- CI chez l'enfant et l'adolescent, grossesse, allaitement, allergie, ATCD tendinopathies



Spectre

Spectre

1

Quinolones de 1^{ère} génération :

Entérobactéries (infections urinaires)

2

Fluoroquinolones 2^{ème} génération :

staphylococcus aureus et SCN

Pseudomonas aeruginosa

Intracellulaires

3

Fluoroquinolones 3^{ème} génération :

Streptococcus

Bacteroides fragilis

M. tuberculosis

Gram -

- Entérobactéries
 - *E. coli*,
 - *Klebsiella*,
 - *Proteus*, *Providencia*,
 - *Enterobacter*, *Serratia*,
 - *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*,
- +
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Helicobacter*, *Campylobacter*
 - *Brucella*, *Pasteurella*
 - *Bordetella pertussis*
 - *Neisseria meningitis et gonorrhoeae*,
 - *Moraxella catarrhalis*
 - *Acinetobacter* spp
 - *Pseudomonas aeruginosa*

Gram +

2

- **Staphylocoques**
 - *SAMS*, *SCN*
- ***B. anthracis***
- **Anaérobies**
 - *Propionibacterium acnes*

3

Récupèrent:

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

Et n'oublions pas

- **Intracellulaires ++**
 - *L. pneumophila*,
 - Mycoplasmes,
 - *Chlamydia spp.*,
 - *Coxiella burnetii*
- **Mycobactéries:**
 - *M. tuberculosis* (Moxiflo ++)
 - Certaines mycobactéries atypiques (Cipro ++)
- ***Francisella tularensis***

Activité *in vitro*

- *Staphylocoques, pneumocoque et streptocoques :*
Lévofloxacine, moxifloxacine ++
- *Gram négatif :*
Ciprofloxacine, lévofloxacine ++
- *Mycobacterium tuberculosis*
Moxifloxacine ++
- *Pseudomonas aeruginosa*
Résistance à la Moxifloxacine
- Peu d'activité de Q sur les entérocoques





Paramètres PK/PD

Cas clinique 1

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

ATCD :

- Sarcoidose sans traitement
- IRC sur néphropathie diabétique

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

S'en suivent 8 chirurgies pour reconstruction osseuse puis pseudarthrose



Cas clinique 1



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

Cas clinique 1

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



Cas clinique 1

Antibiothérapie post-opératoire par PIPERACILLINE TAZOBACTAM

Résultats des prélèvements à J5 : 5/5

Tests de sensibilité :	
Staphylococcus aureus	
Oxacilline (D)	Sensible
Kanamycine	Sensible
Tobramycine	Sensible
Gentamicine	Sensible
Tétracycline	Sensible
Tigécycline	Sensible
Chloramphénicol	Sensible
Erythromycine	Résistant
Clindamycine	Sensible
Daptomycine	Sensible
Vancomycine	Sensible
Rifampicine (D)	Sensible
Trimétoprime sulfaméthoxazole	Sensible
Linézolide	Sensible
Ciprofloxacine	Sensible à forte
posologie	
Moxifloxacine	Sensible
Lévofoxacine	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

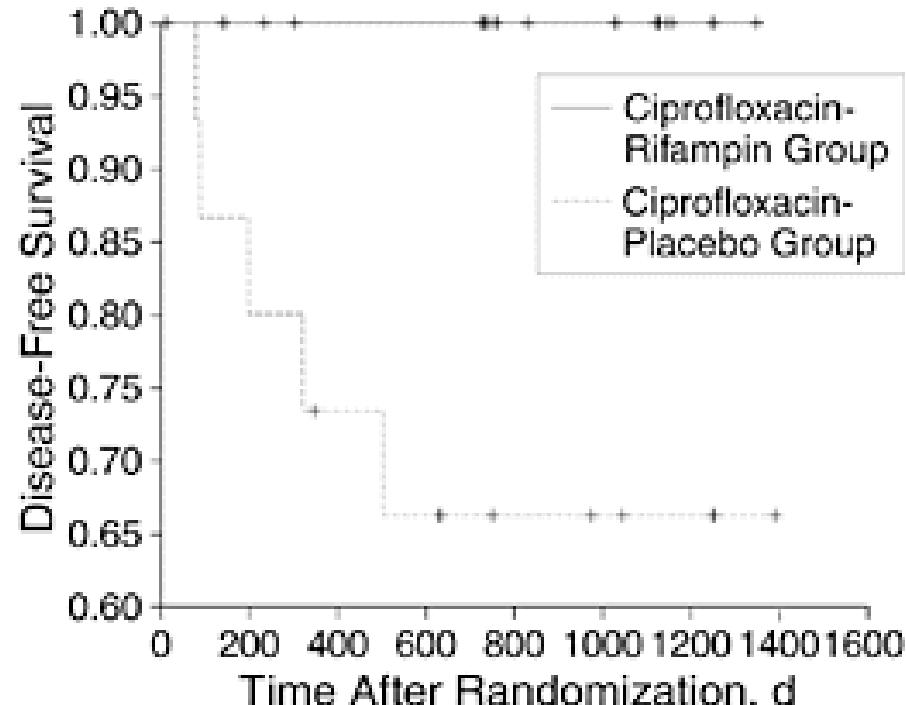
A Randomized Controlled Trial

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 Péni M ou vanco +
Rif ou placebo

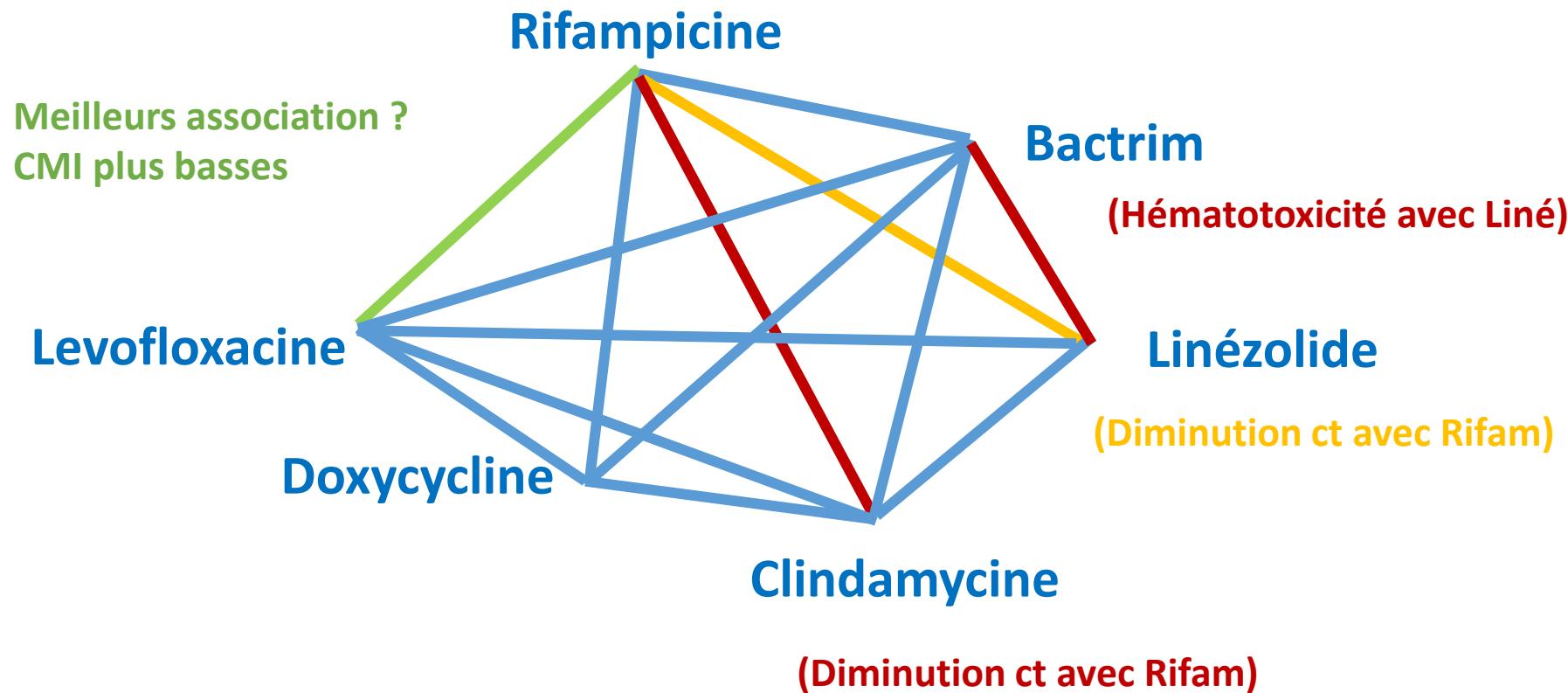
Relai Cipro rifampicine (n18) guérison 100%
ou cipro placebo (n15) guérison 58%



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

levofloxacin

LEVOFLOXACINE ALMUS 500 mg cp pellic séc

per os

DCI Lévoftloxacin [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

Âge * Créatininémie *

63 180 $\mu\text{mol/l}$ mg/l mg/dl

Sexe * Poids (kg) Taille (cm)

Homme 160 170

Origine ethnique * [Visiter le site GPR](#)

Afro-Américain Non Afro-Américain

* champs obligatoires

Calculer

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

e.

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

Paramètres PK

- Effet de l'organisme sur l'antibiotique

- ADME

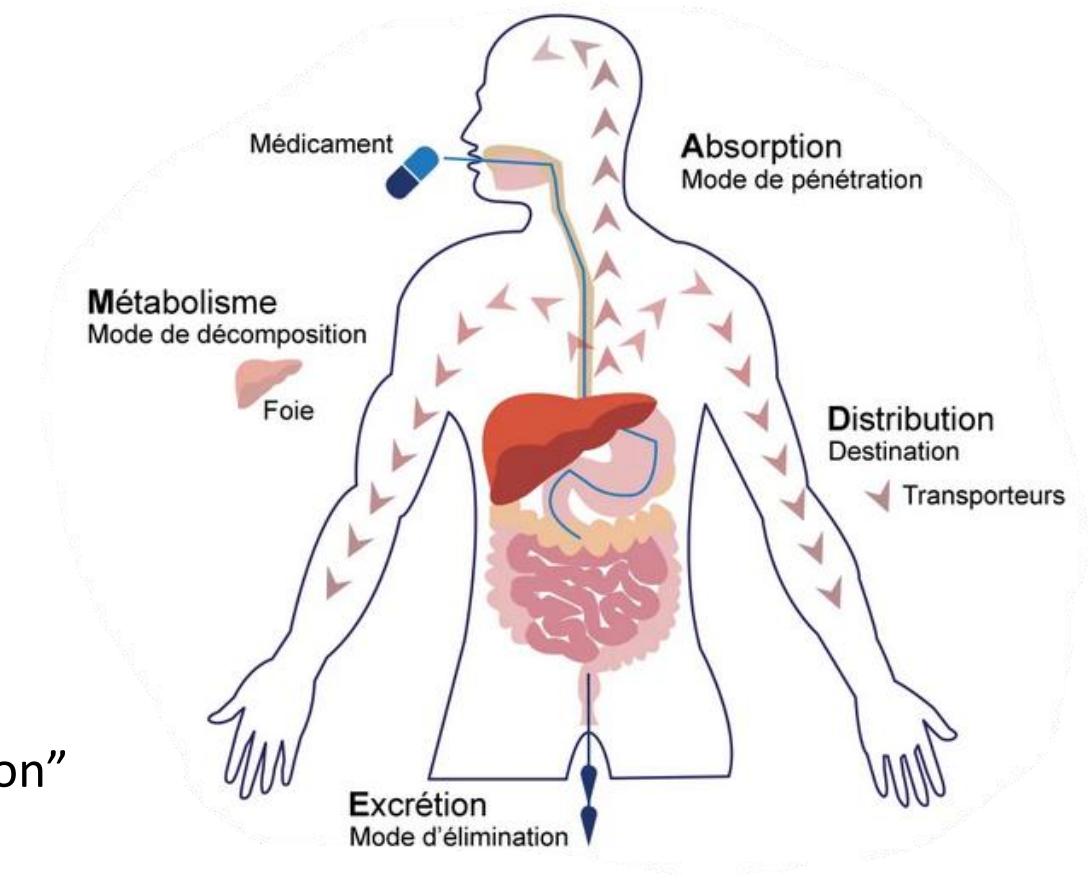
= "absorption, distribution, metabolism et excretion"

- Biodisponibilité

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

- $\frac{1}{2}$ vie sérique

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



Biodisponibilité

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

=> Excellente !

Diffusion

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

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

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

Grand volume de distribution

= \rightarrow *diffusion*

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

Elimination

Hépatique et/ou rénale :

- Ofloxacin, Ciprofloxacine, Levofloxacine : Rénale ++
- Norfloxacine, Moxifloxacine : Hépatique et rénale



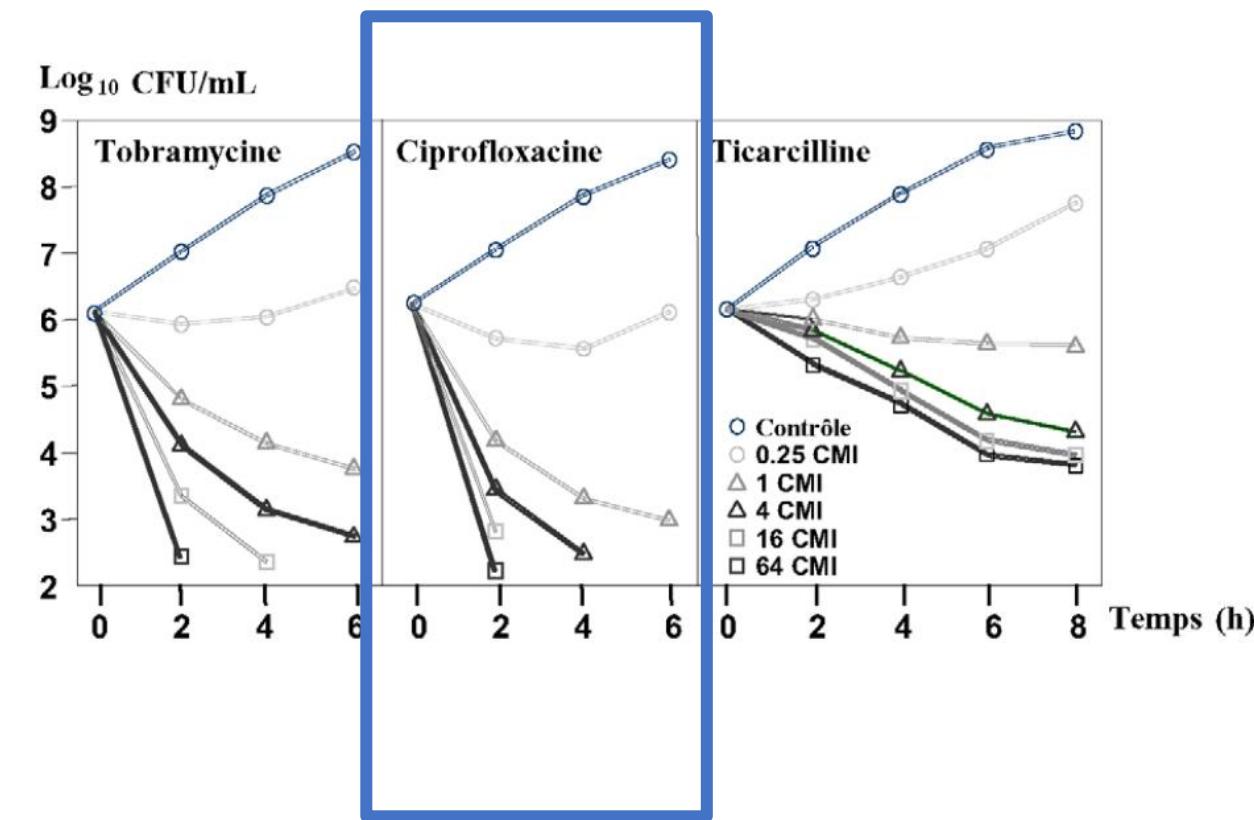
Adaptations
posologiques

Paramètres PD

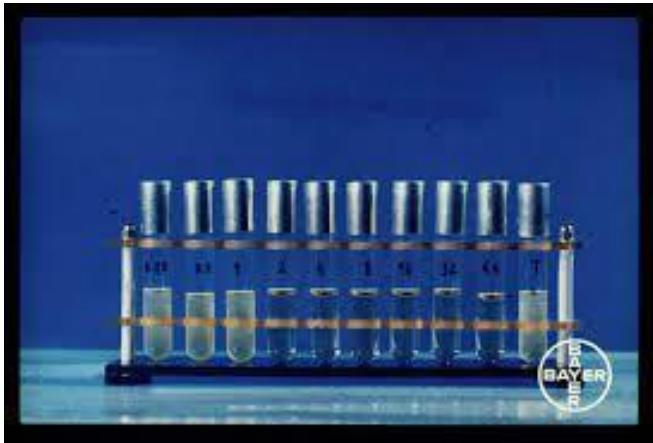


- Effet de l'antibiotique sur l'organisme (et la bactérie)

1- Bactéricide



Définitions



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

CMI cibles



Lévofloxacine = forme levogyre de l'ofloxacine

Avantage :

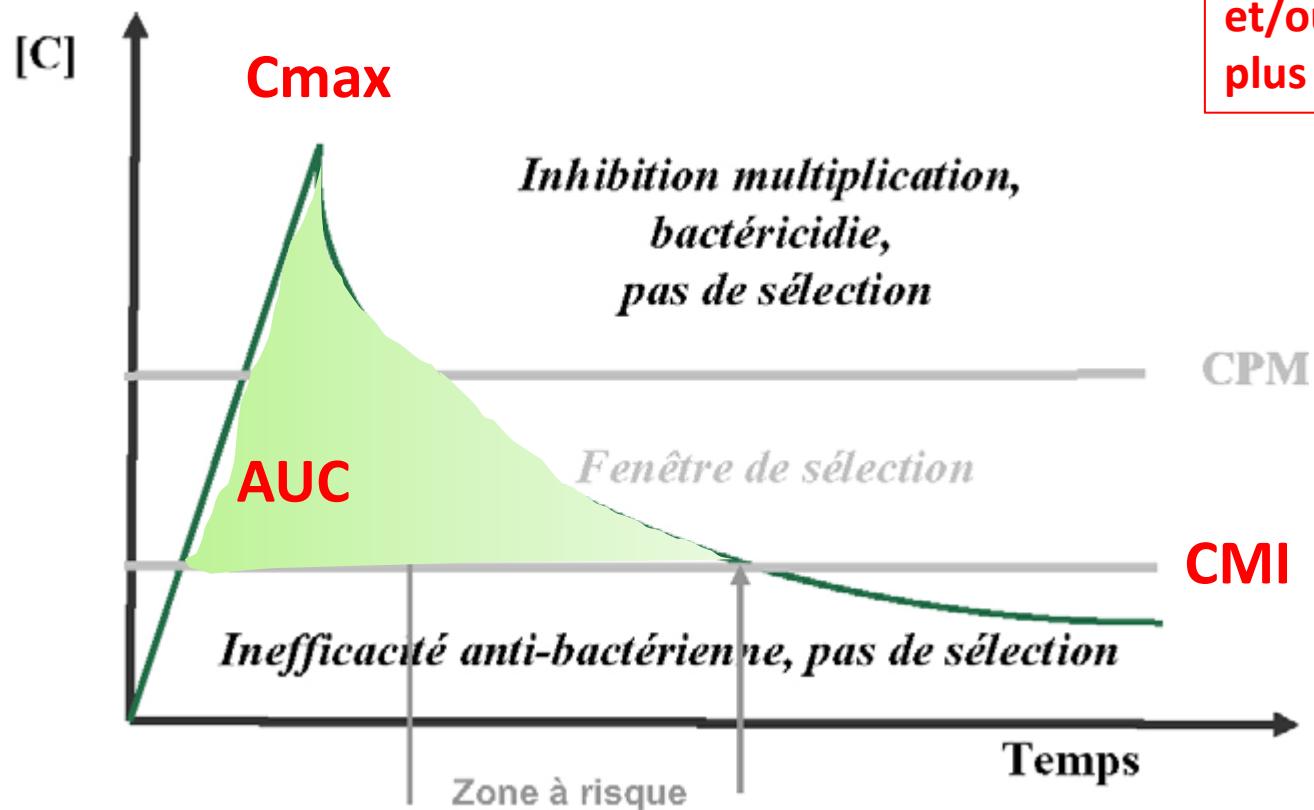
- CMI lévofloxacine < CMI ofloxacine (une dilution)
 - Concentrations sériques lévofloxacine > ofloxacine (X2)
- Mais** balance bénéfice/risque si profils PK/PD suffisants parfois plus en faveur de l'ofloxacine

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 _{24h} (mg/LX h)	CMI cibles pour un AUIC (AUC _{24h} / CMI) (mg/L)		CMI ₉₀ des souches sauvages dans l'espèce (mg/L)		
					= 125*	= 35*	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. aureus</i>
Ciprofloxacine	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			
Lévofloxacine	1500 mg po	3,5	0,25	39	0,3	1	2	1	0,25
	500 mg IV ou po	8	0,5	49	0,4	1,4			
Moxifloxacine	750 mg IV	9,5	1	61	0,5	1,7	4	0,12	0,06
	400 mg IV	4,5	0,25	40	0,3	1,2			
	400 mg po	4	0,25	35	0,3	1			

Pharmacodynamie

2- Concentration-dépendant



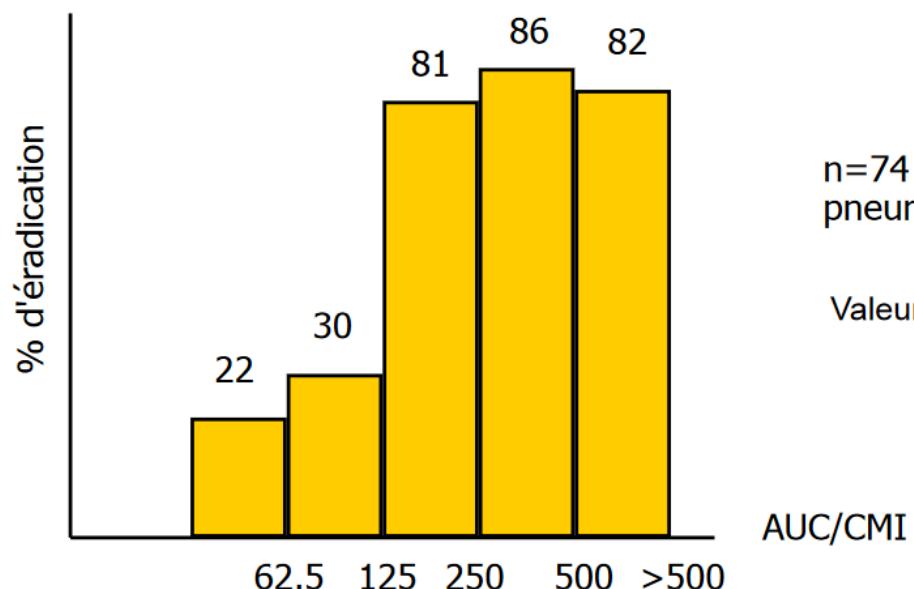
Plus les rapports Cmax/CMI et/ou AUC/CMI sont élevés, plus l'éradication bactérienne est intense

Pharmacodynamie

Paramètre pertinent
d'efficacité = AUC

ciprofloxacine et infection pulmonaire à pyo en
réa

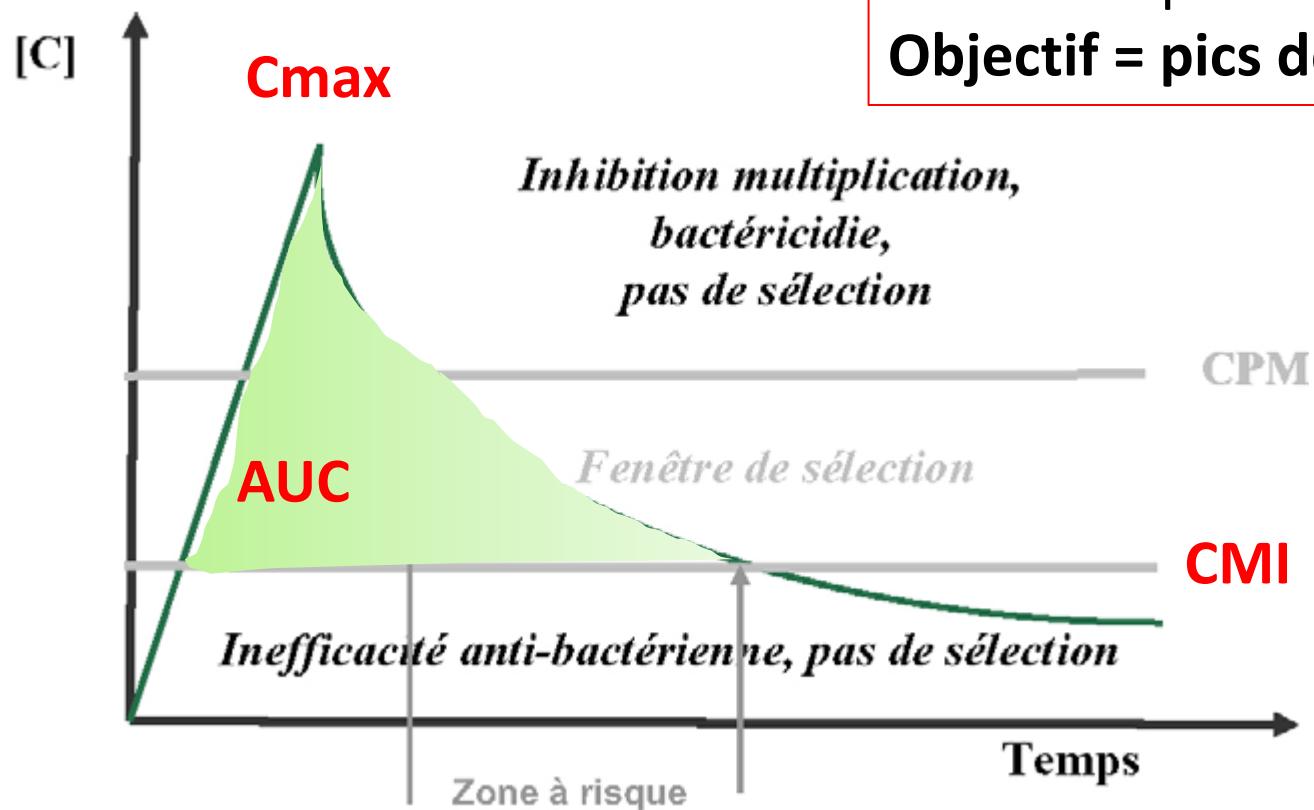
(Forrest et al, AAC 1993)



n=74 patients avec une
pneumonie nosocomiale

Valeur Cible = 125

Pharmacodynamie

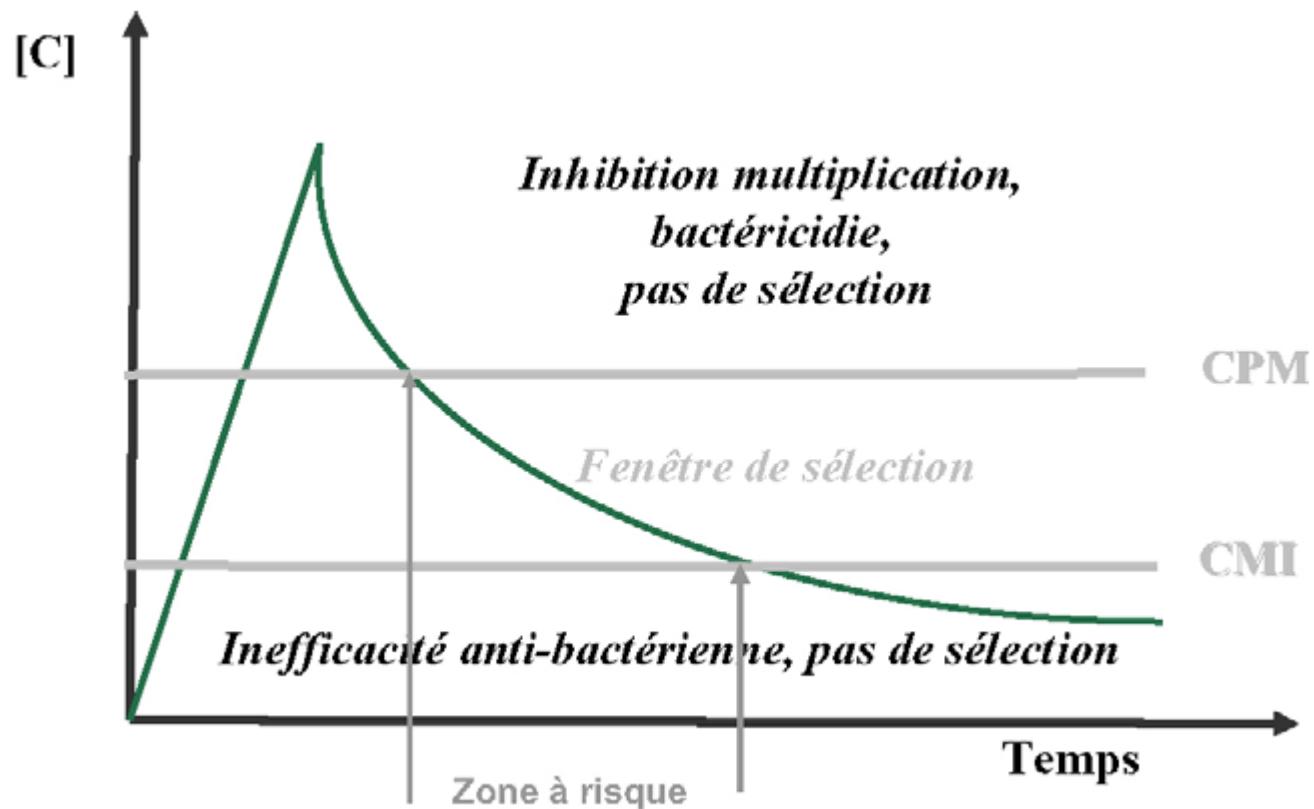


Evolution favorable + éradication microbiologique
= corrélée à Cmax/ CMI (QI) et/ou AUC/CMI (AUIC)
Effet thérapeutique maximal si QI ≥ 8 à 12
Objectif = pics de C° plasmatique $\geq 8-12 \times$ CMI

Pharmacodynamie

3- Grande fenêtre de sélection de mutants résistants

= Émergence de résistance fréquente sous la pression de sélection



CPM

Concentration prévenant les mutations :

- Concentration d'ATB à laquelle aucun mutant n'apparaît pour une souche 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 résistant

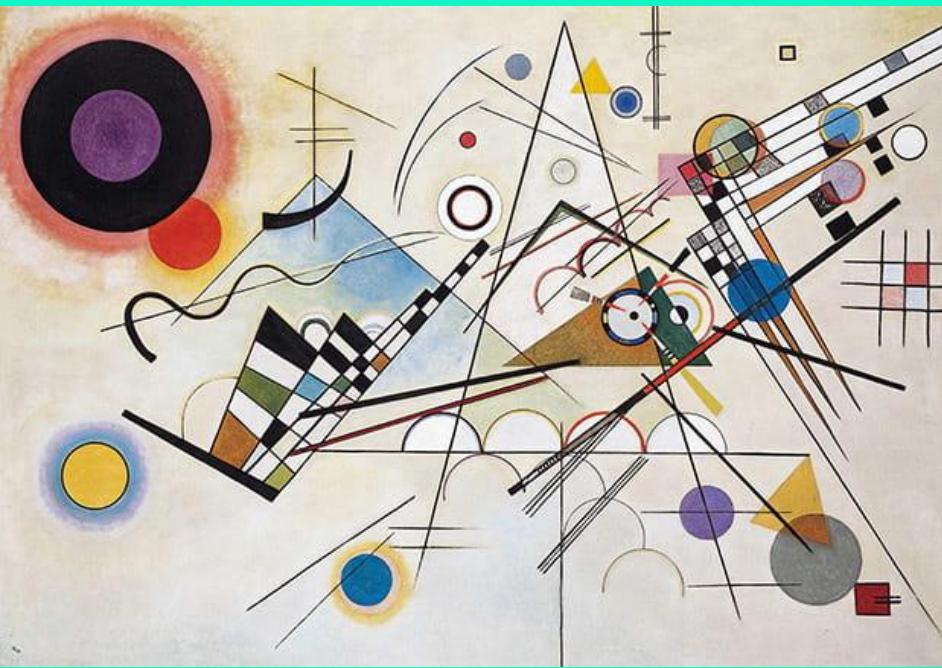
Pharmacodynamie

4- Effet post antibiotique prolongé

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

→ Conditionne rythme administration

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



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*.

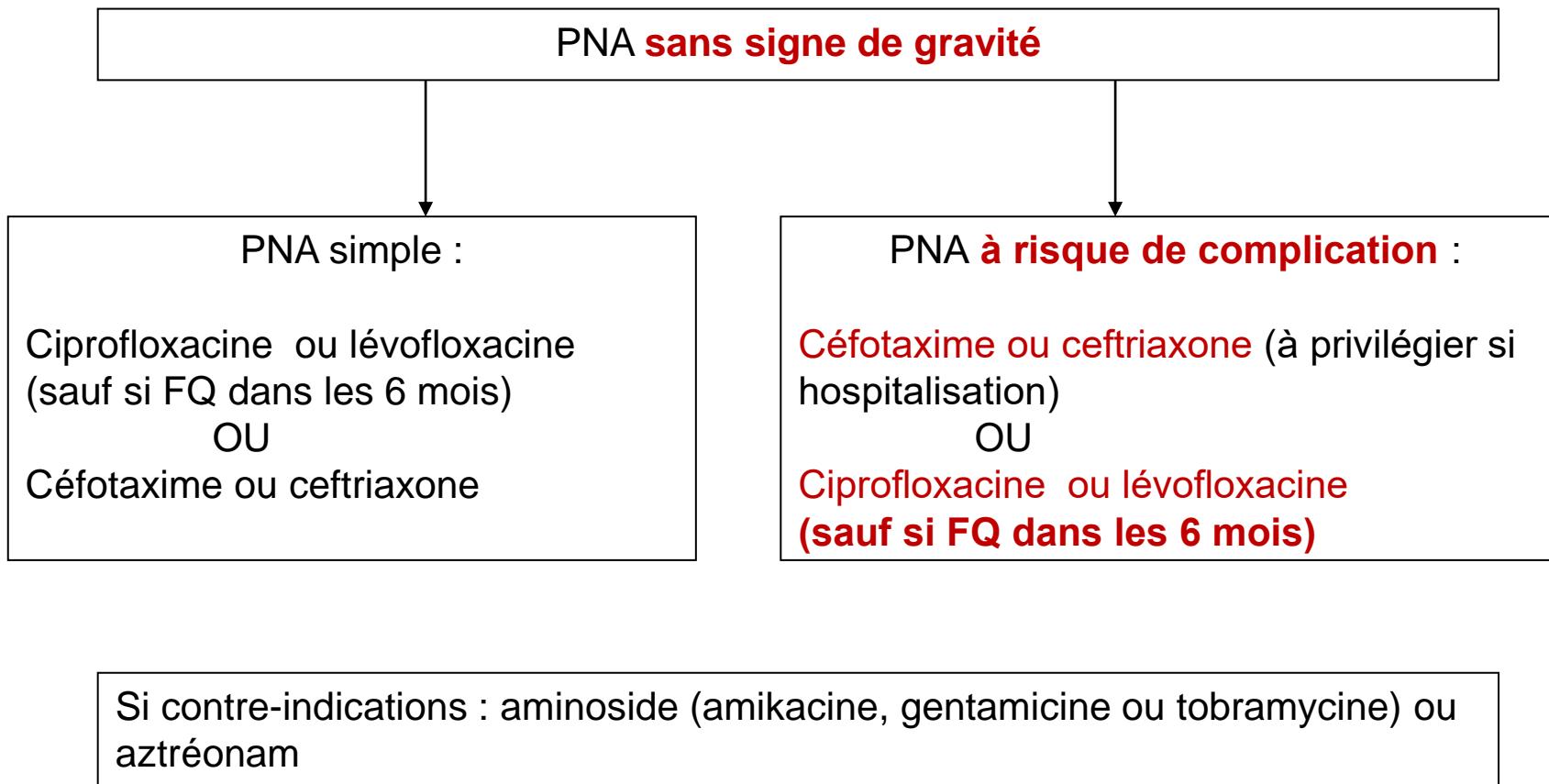
Le 01/01/25, elle se présente au cabinet dans un contexte de douleurs lombaires fébriles avec syndrome inflammatoire biologique sans signe de gravité

Cas clinique 2

- Quel antibiotique proposez vous ?

- Céphalosporine 3^e génération
- Cotrimoxazole
- Amoxicilline
- Levofloxacine
- Ofloxacine

PNA - stratégie probabiliste (1)



Cas clinique 2

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

Examen cytobactériologique des urines #

Localisation : Mi-jet/sondage aller-retour

Cytologie (UF4000 - Sysmex) :

Hématies/ml:11 600

Leucocytes/ml:911 300

Cellules épithéliales :Quelques

Examen direct - Coloration de Gram :

Quelques

Bacilles Gram négatif

10⁶ UFC/ml

Klebsiella aerogenes (Ex *Enterobacter aerogenes*)

Tests de sensibilité :

Klebsiella aerogenes (Ex *Enterobacter aerogenes*)

Ampicilline 10 µg	Résistant
Amoxicilline/acide clavulanique	Résistant
Ticarcilline	Sensible
Pipéracilline/tazobactam	Sensible
Céfalexine	Résistant
Céfoxidine	Résistant
Céfixime	Sensible
Céfotaxime	Sensible
Céf épime	Sensible
Ertapénème	Sensible
Imipénème	Sensible
Gentamicine	Sensible
Amikacine	Sensible
Trimétoprime sulfaméthoxazole	Sensible
Acide nalidixique	Résistant
Norfloxacine	Sensible
Ciprofloxacine	Sensible
Fosfomycine	Sensible
Nitrofurantoïne(Cystite)	Sensible

Commentaire(s) :

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

Cas clinique 2

- Quel antibiotique proposez vous ?

- Céphalosporine 3^e génération
- Cotrimoxazole
- Amoxicilline
- Levofloxacine
- Ofloxacine

Cas clinique 2

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

Examen cytobactériologique des urines #

Localisation : Mi-jet/sondage aller-retour

Cytologie (UF4000 - Sysmex) :

Hématies/ml:11 600

Leucocytes/ml:911 300

Cellules épithéliales :Quelques

Examen direct - Coloration de Gram :

Quelques

Bacilles Gram négatif

10⁶ UFC/ml

Klebsiella aerogenes (Ex Enterobacter aerogenes)

Tests de sensibilité :

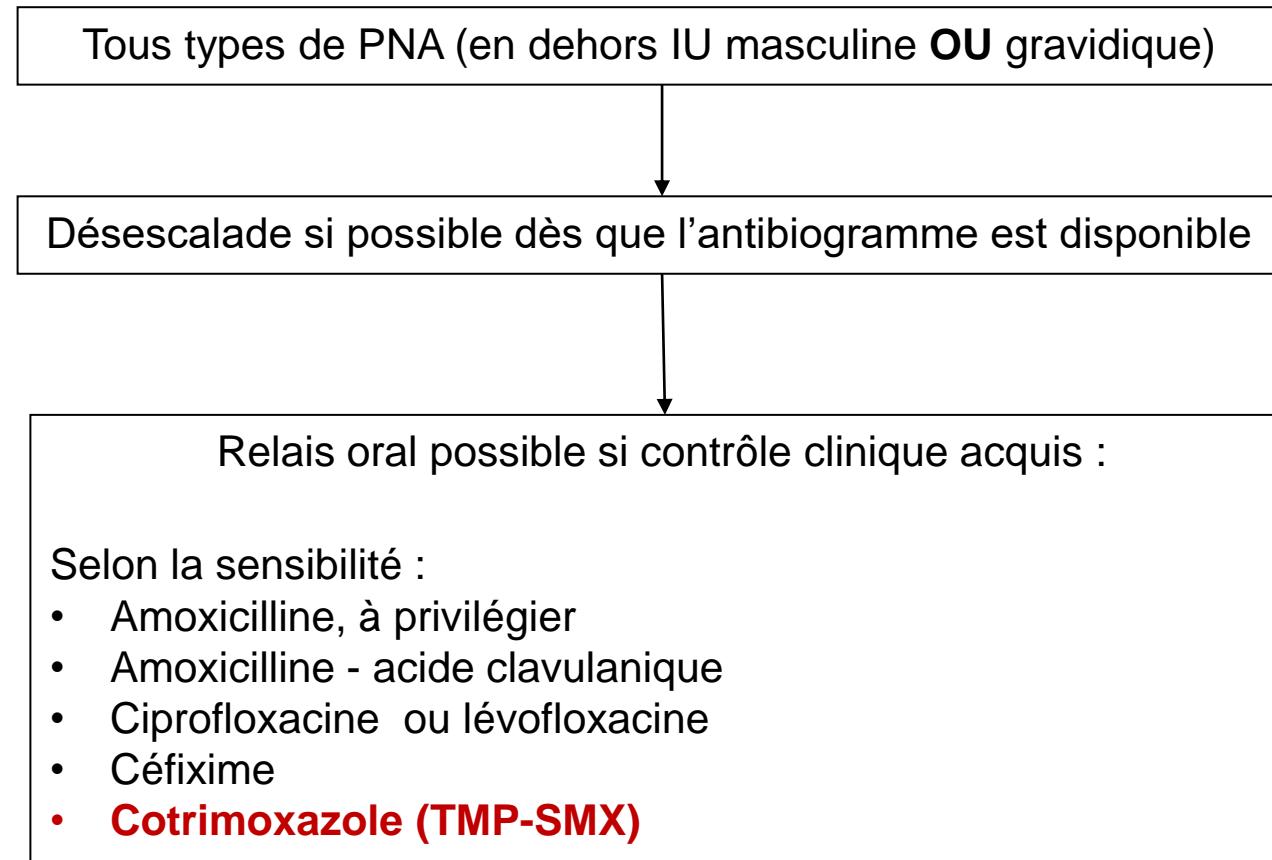
Klebsiella aerogenes (Ex Enterobacter aerogenes)

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

Commentaire(s) :

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

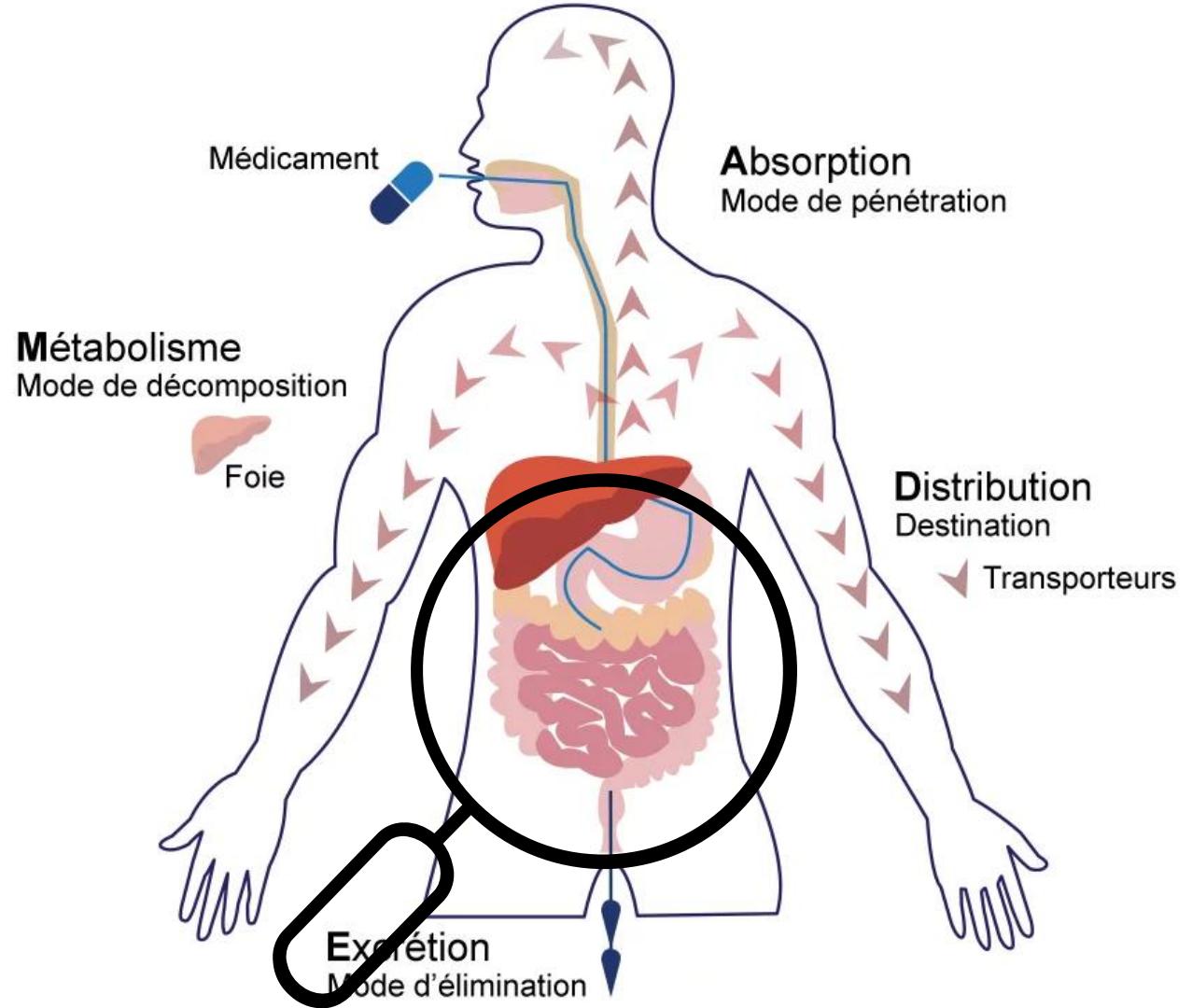
PNA - antibiothérapie de relais



PNA - durée de traitement

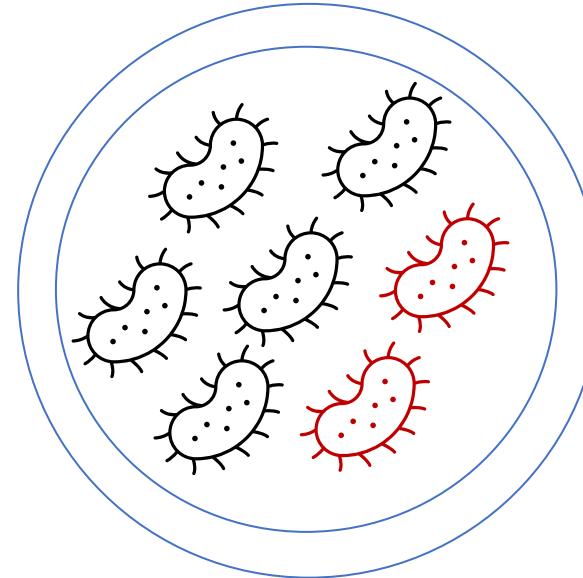
- PNA simple
 - 7 j si β -lactamine parentérale **OU** fluoro-quinolone
 - 5 j si aminoside en monothérapie
 - 10 j dans les autres cas
- **PNA à risque de complication**
 - **10 j si évolution rapidement résolutive**
 - 14 j autres situations
 - Au cas par cas, rares indications de traitement plus prolongé.

Apparition de Résistance



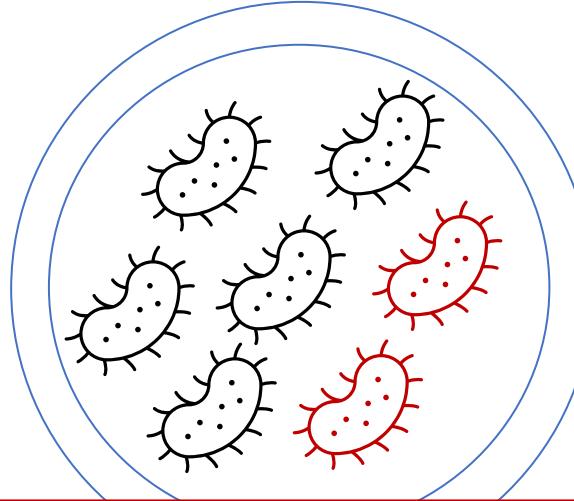
Résistance

Microbiote
= Réservoir de souches résistantes



Résistance

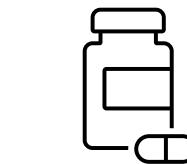
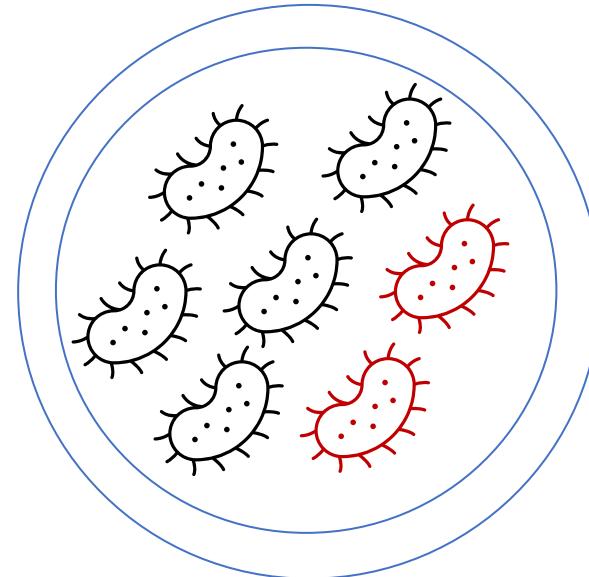
Microbiote
= Réservoir de souches résistantes



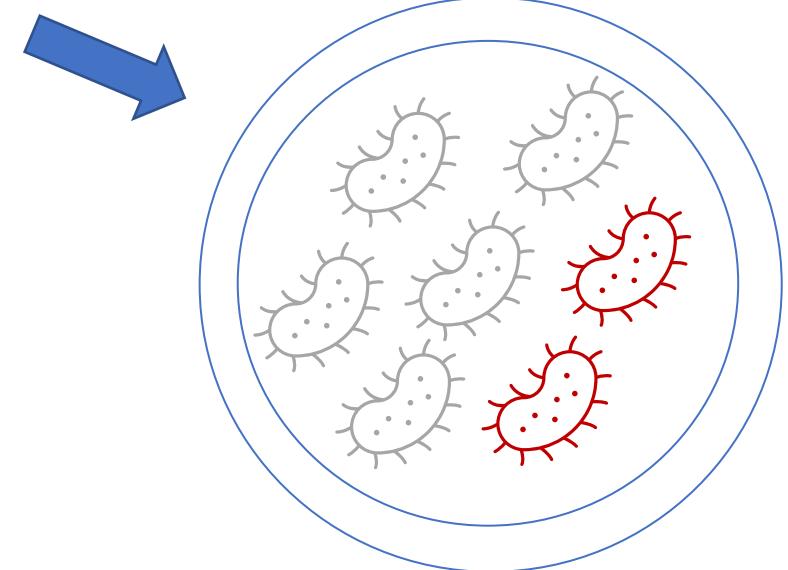
- Plus de bactéries : 10^{14} vs 10^{8-9} dans les foyers infectieux
- Diversité génétique
- « Pression de sélection » à chaque antibiothérapie
- Pharmacocinétique des ABT non contrôlée dans le microbiote = concentration d'ABT qui sélectionneront les souches résistantes

Résistance

Microbiote
= Réservoir de souches résistantes

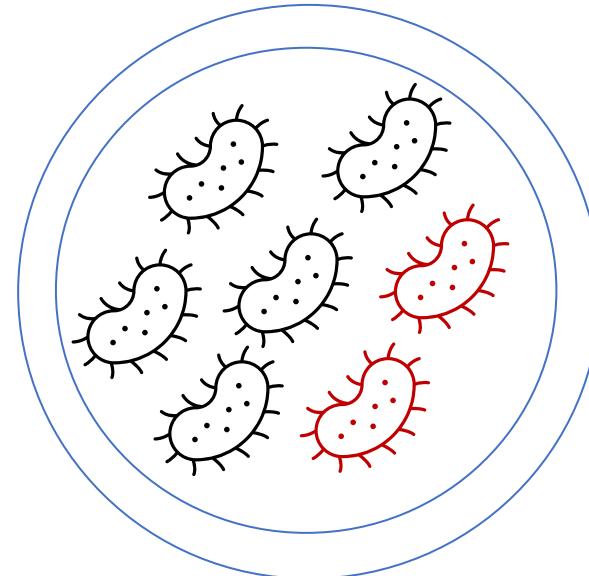


Antibiothérapie
= Tue les souches S

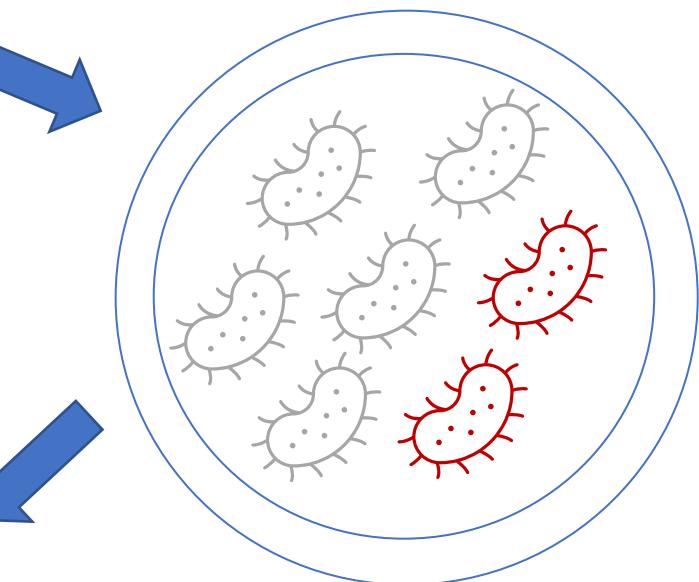
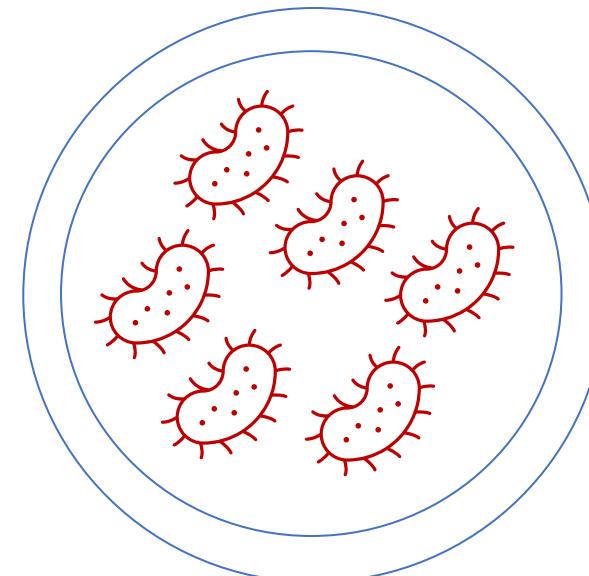


Résistance

Microbiote
= Réservoir de souches résistantes

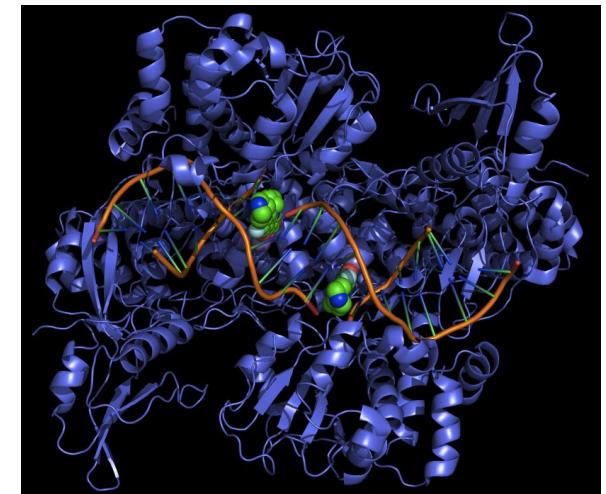
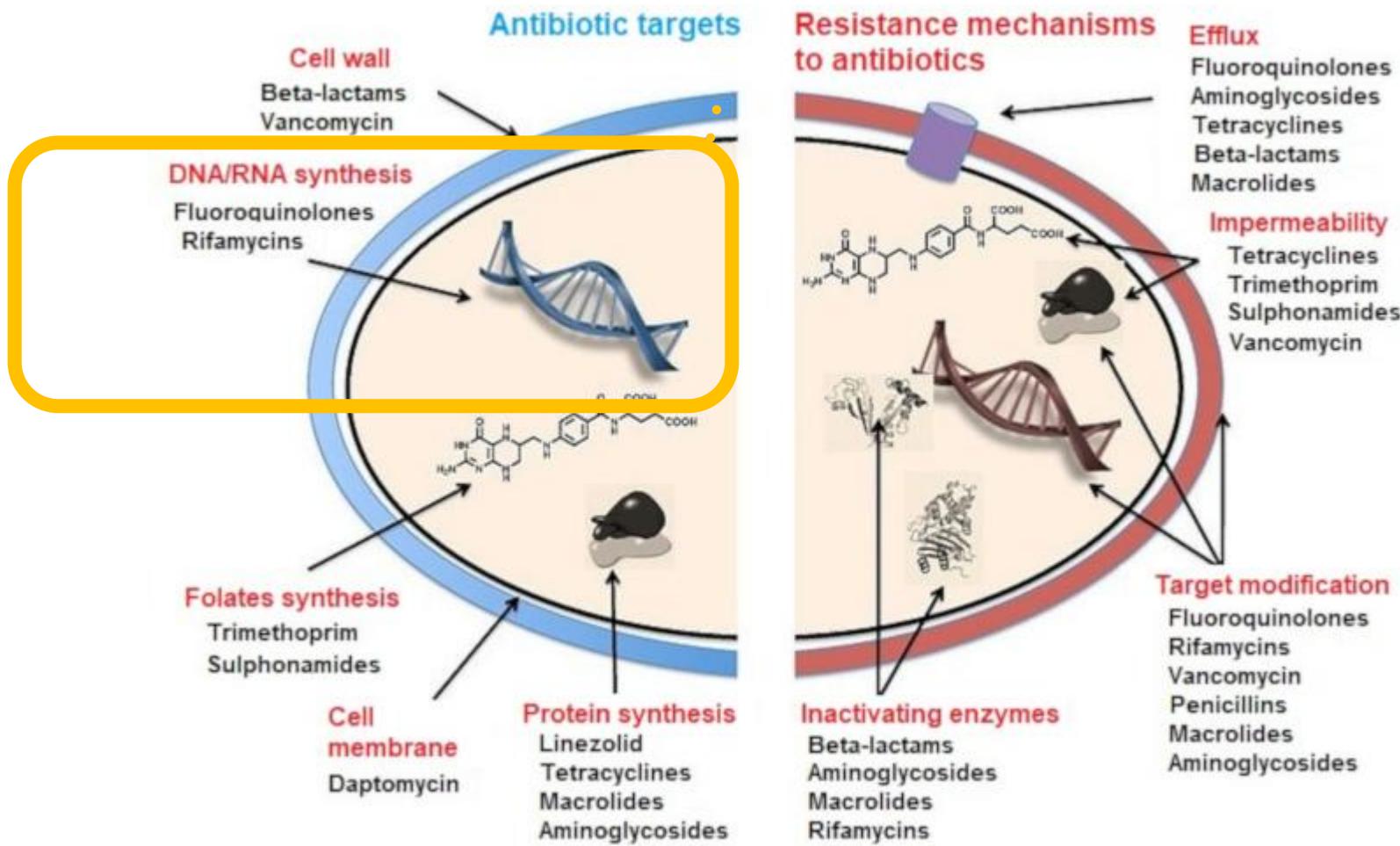


Antibiothérapie
= Tue les souches S

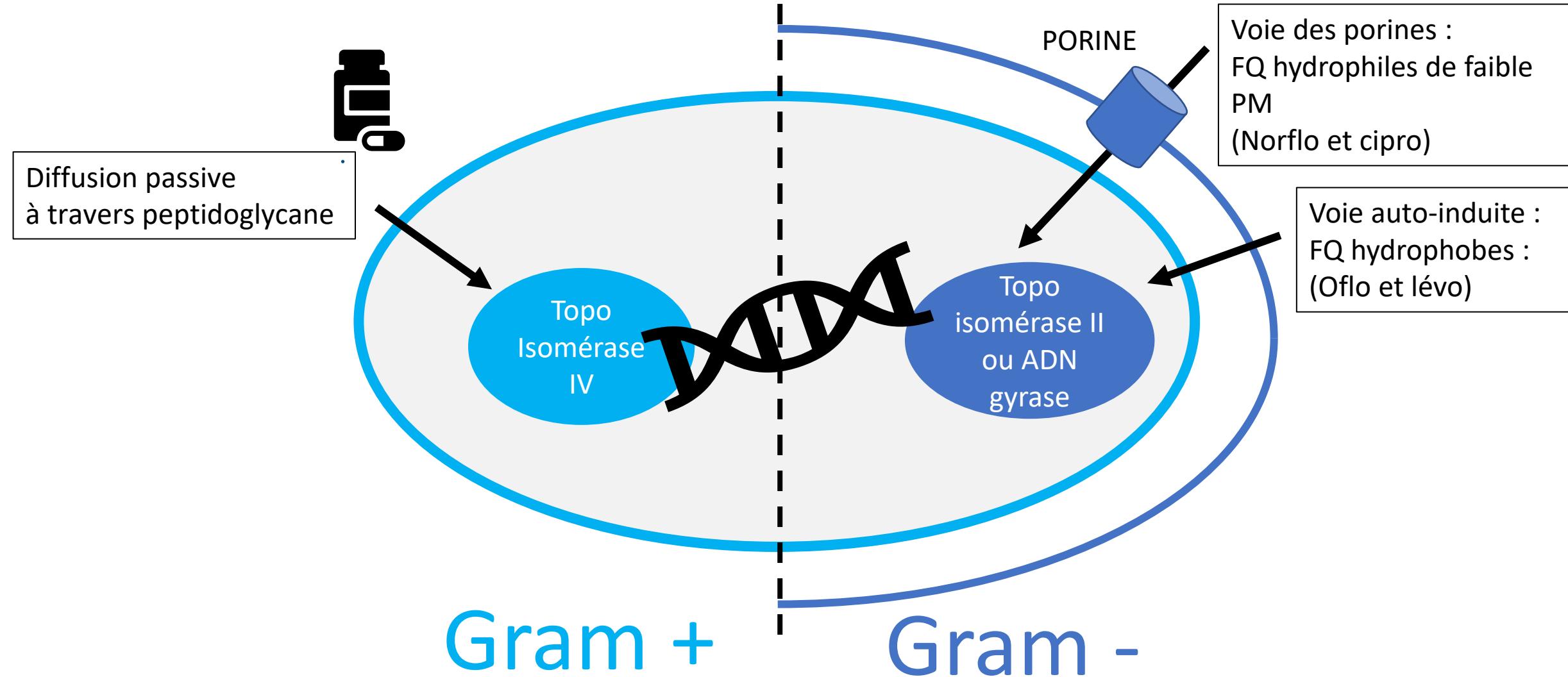


et sélectionne les souches R ...

Mécanismes d'action des FQ sur la bactérie

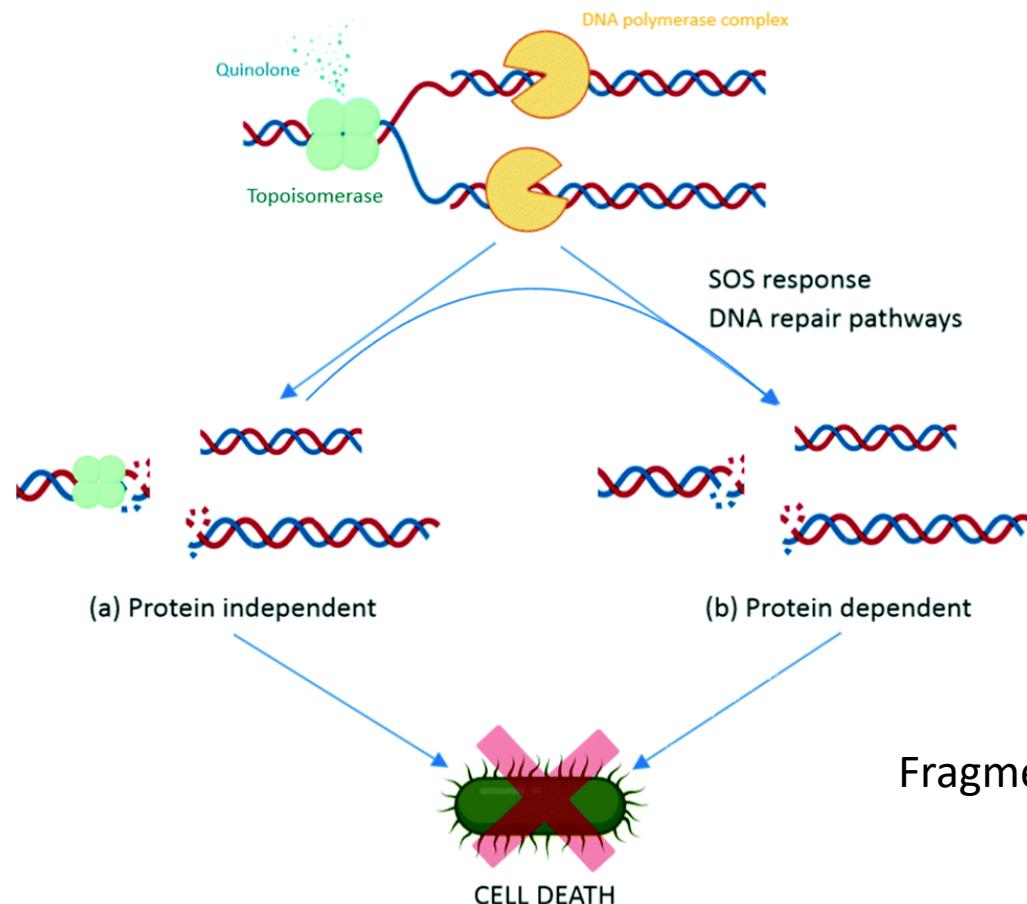


Mécanismes d'action des FQ sur la bactérie



Mécanismes d'action des FQ sur la bactérie

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



- **ADN gyrase (topoisomérase II)**

2 sous-unités Gyr A et Gyr B

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

- **Topoisomérase IV**

2 sous-unités Par C et Par E

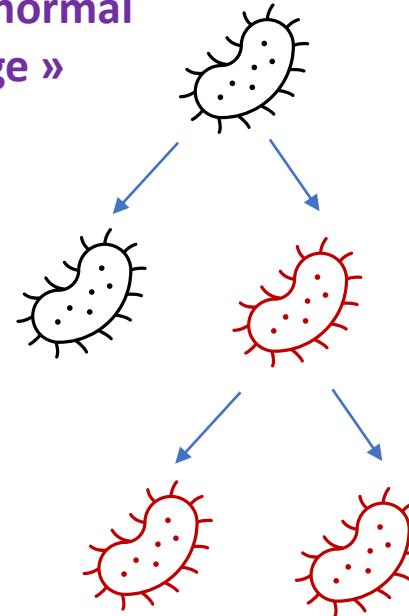
→ Détache les structures de l'ADN nouvellement synthétisé

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

Apparition de Résistance

Résistances NATURELLES :

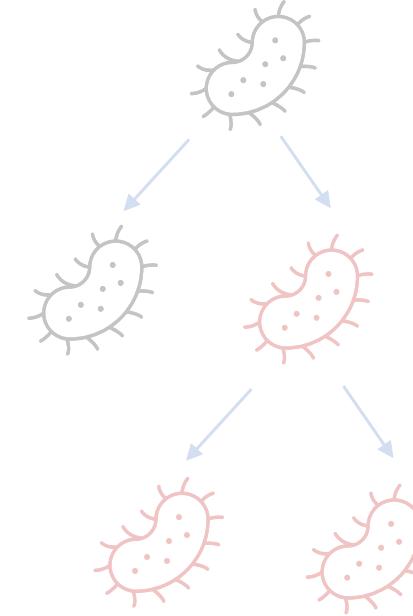
Phénotype normal
« sauvage »



- 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

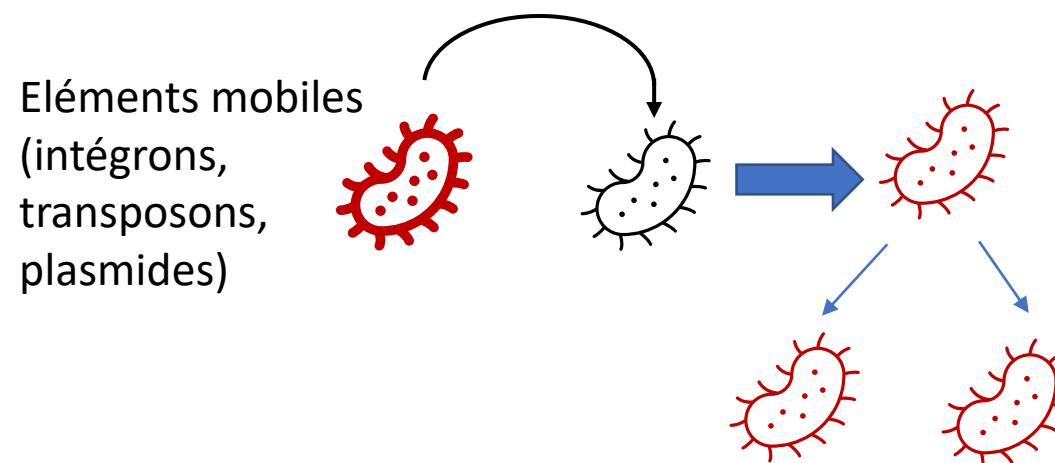
Apparition de Résistance

Résistances NATURELLES :



Résistances ACQUISES :

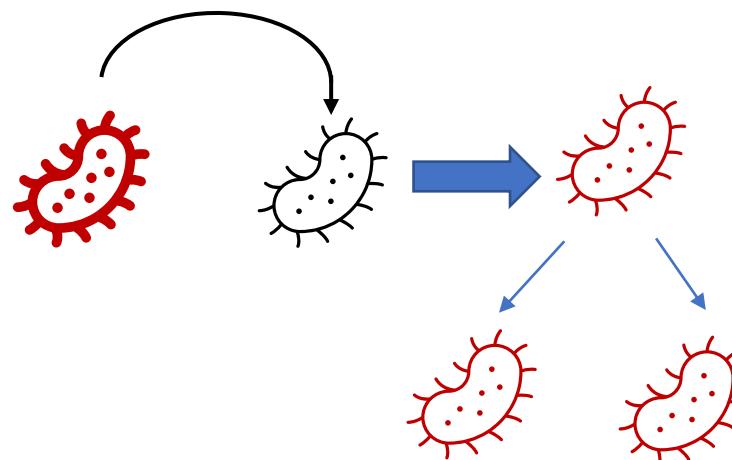
Phénotype « résistant »



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 ++**

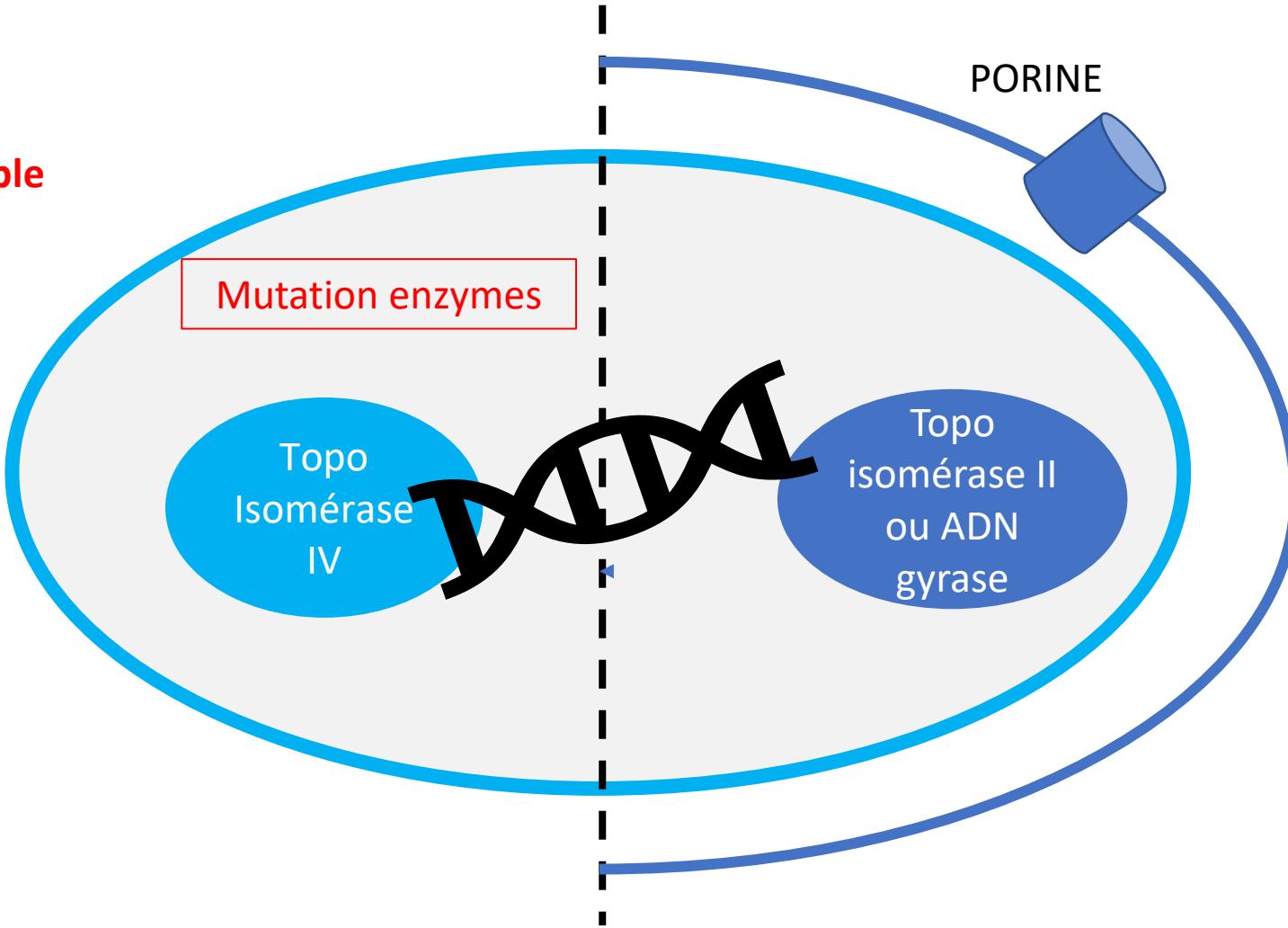
Résistances ACQUISES :



Mécanismes de résistance

1

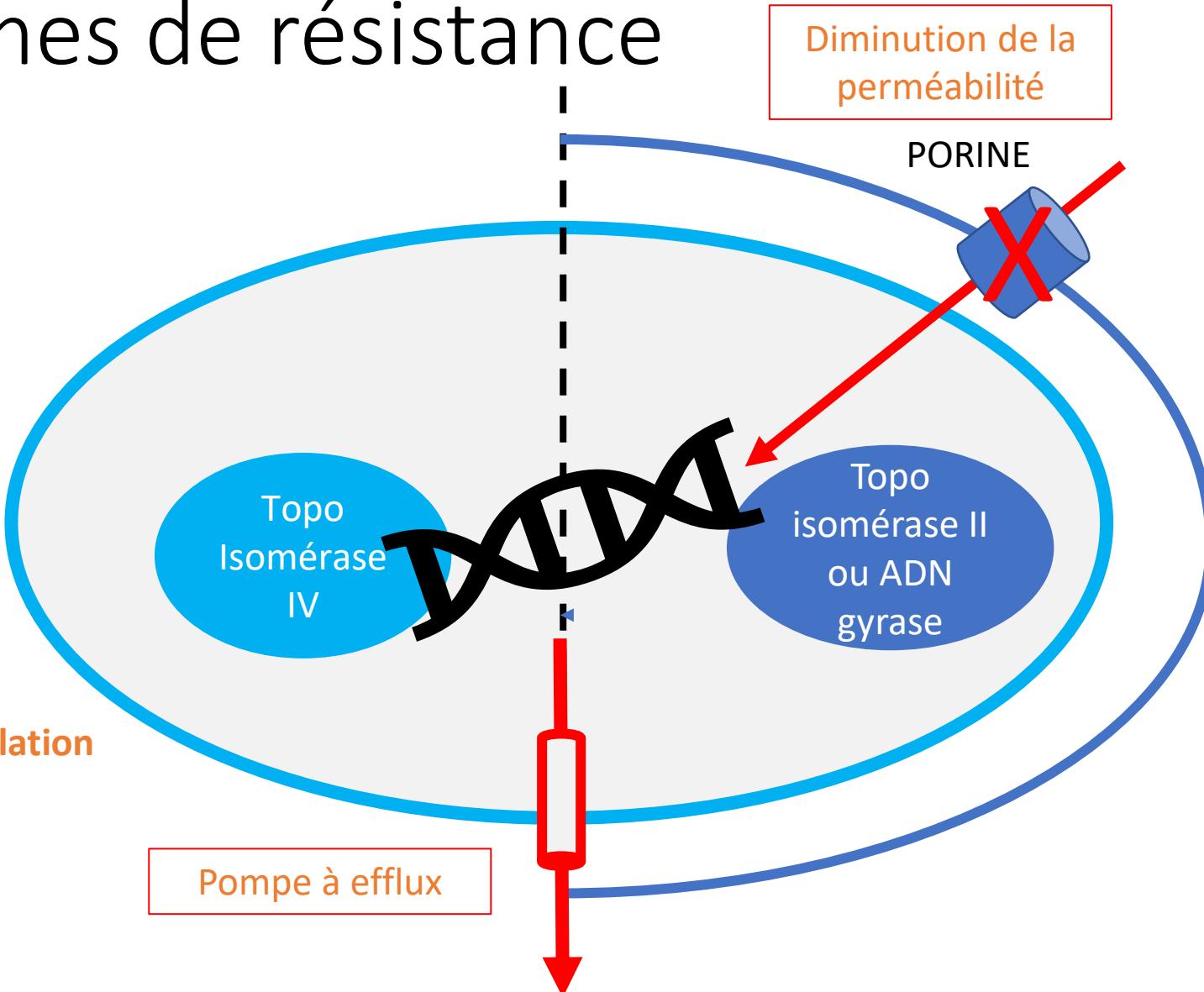
Mutation de la cible



Mécanismes de résistance

2

Défaut d'accumulation



Mécanismes de résistance

1

Mutation de la cible

Mutation enzymes

Topo
Isomérase
IV

Diminution de la
perméabilité

PORINE

Topo
isomérase II
ou ADN
gyrase

2

Défaut d'accumulation

Pompe à efflux



Résistances chromosomiques : + fréquentes
Résistances plasmidique : + récentes

Mécanismes par mutations chromosomiques



1

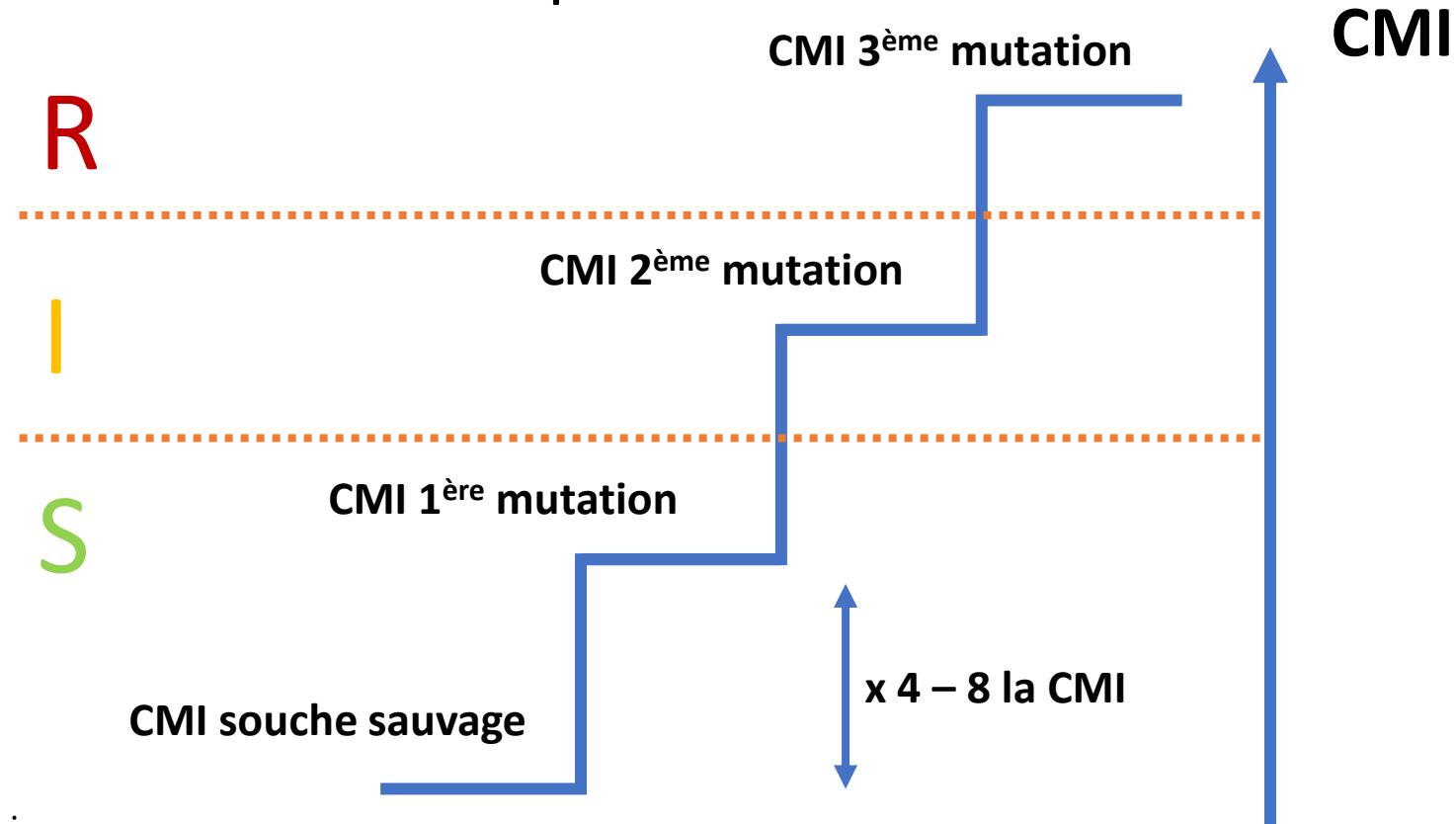
- Mutation de la cible :
gyrA de l'ADN-gyrase (Gram-) et parC de la topoisomérase IV (Gram+), parfois gyrB, parE
Accumulation de mutations => haut niveau de R

2

- Imperméabilité de la paroi :
Réduction de l'expression du gène codant pour les porines (GN),
Résistance de bas niveau
- Surexpression d'une pompe à efflux :
Réduction de la concentration d'ATB intra bactérienne (GN)
Résistance de bas niveau, mais à plusieurs ATB

Résistance chromosomique en « pallier » sur les entérobactéries

- Mutation en série sur les topoisomérases



Resistance clinique
= association de plusieurs mutations

Varon, antimicorb agent chemother, 2006

Mutation de la cible

Amikacine (D)	S
Netilmicine (D)	S
Trimétoprime sulfaméthoxazole (D)	R
Acide nalidixique (D)	R
Norfloxacine (D)	R
Ciprofloxacine (D)	S
Fosfomycine (D)	S

2 Mutations GyrA
+ 1 mutation parC

Gentamicine (D)	R
Amikacine (D)	S
Netilmicine (D)	S
Trimétoprime sulfaméthoxazole (D)	R
Acide nalidixique (D)	R
Norfloxacine (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
Méillinam	S
Céfalexine	S
Céfoxitine	S
Céfotaxime	S
Céfémide	S
Ertapénème	S
Imipénème	S
Gentamicine	S
Amikacine	S
Trimétoprime sulfaméthoxazole	S
Acide nalidixique	S
Norfloxacine	S
Ciprofloxacine	S
Fosfomycine	S
Nitrofurantoïne (Cystite)	S

Phénotype sauvage

Mécanismes de résistance plasmidiques

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

CASFM

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



Résistance

Prévention +++ :

- **Posologie** correcte
- **Durée** de traitement adaptée
- **Moindre utilisation** : toujours penser aux alternatives





Effets indésirables

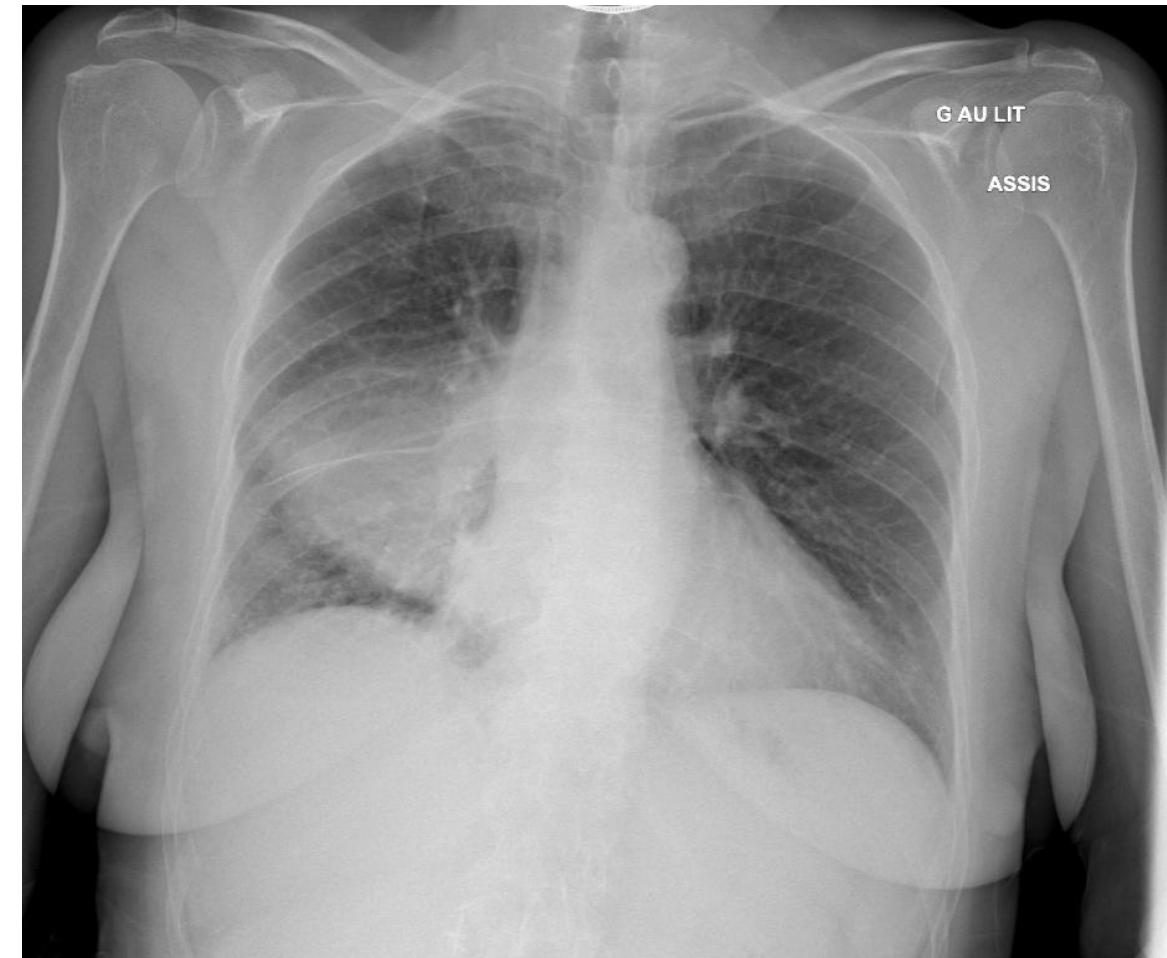
Cas clinique 3

- Patient âgée 63 ans

ATCD :

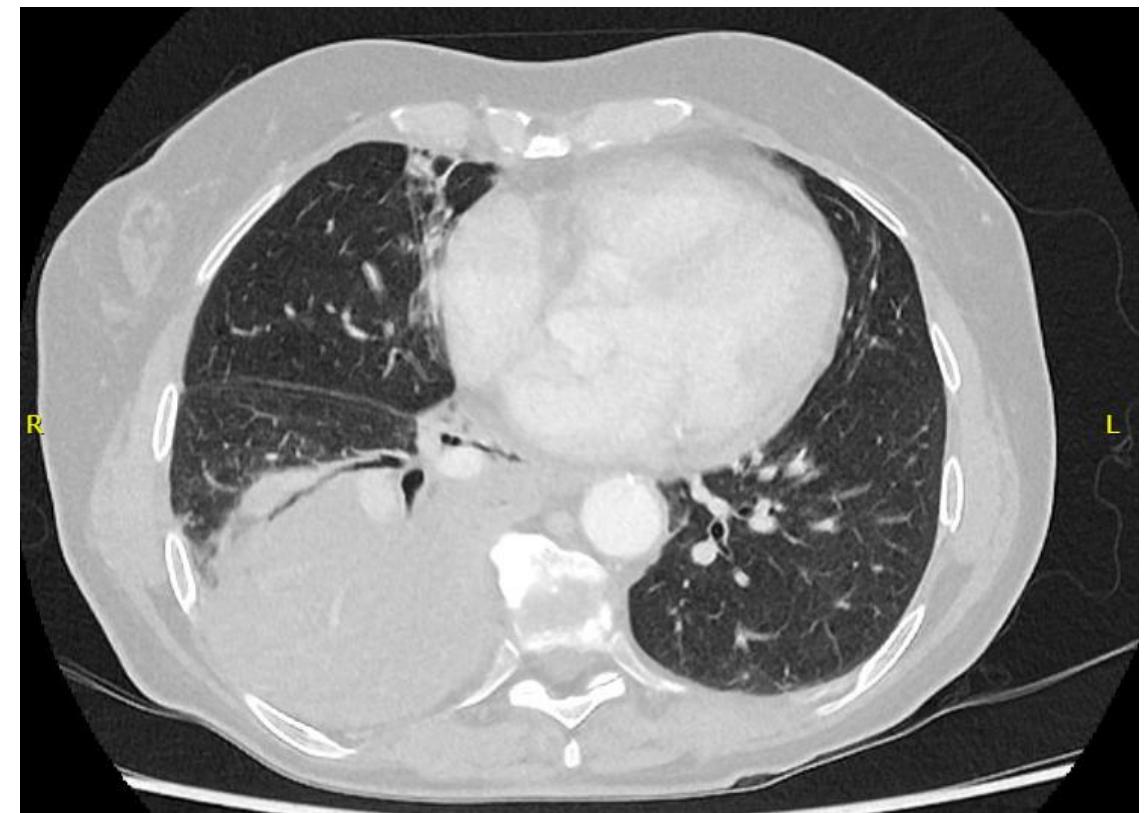
- Dyslipidémie
- Diabète
- Cholécystectomie
- Éveinage bilatéral
- Méralgie paresthésique droite
- Épilepsie cryptogénique sous VIMPAT
- Transplanté rénale en 2020 sous TACROLIMUS LP

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



Cas clinique 3

- LIAT Grippe et COVID –
- AgU légionelle +



Cas clinique 3

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

Cas clinique 3

VIDAL Hoptimal

Médicaments Dispositifs médicaux, parapharmacie Interactions, équivalences

Analyse d'ordonnance

Ordonnance virtuelle

Ajouter un nouveau médicament

Tout supprimer

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

Interactions

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

TACROLIMUS 0,5 mg gel
CLARITHROMYCINE 250 mg cp
LEVOFLOXACINE 500 mg cp

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

TACROLIMUS 0,5 mg gel CLARITHROMYCINE 250 mg cp

Tableau 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
Légionellose	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 moxifloxacine (2008)
- Anévrisme et de dissection aortique (2018)

Précautions



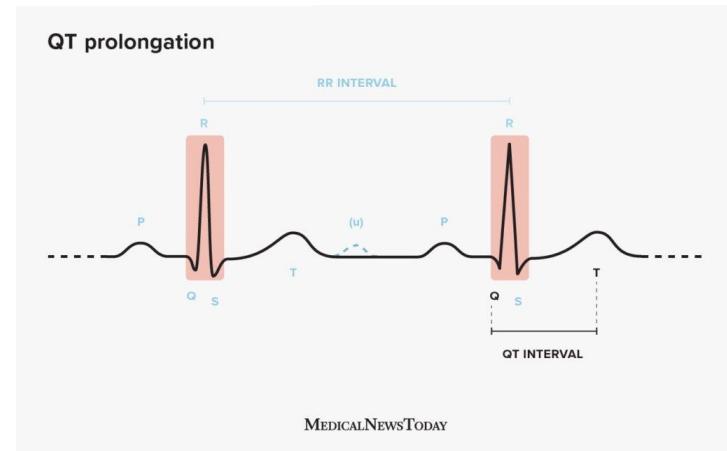
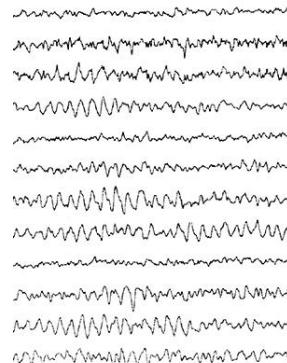
Prudence

- 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



Interactions médicamenteuses

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

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

EN PRATIQUE

- **Grossesse :**

- **Dans la cystite aiguë et la colonisation urinaire gravidique :**

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

- **Dans les autres indications, par voie orale ou injectable :**

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

- **Par voie oculaire ou auriculaire :**

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

- **Allaitement :**

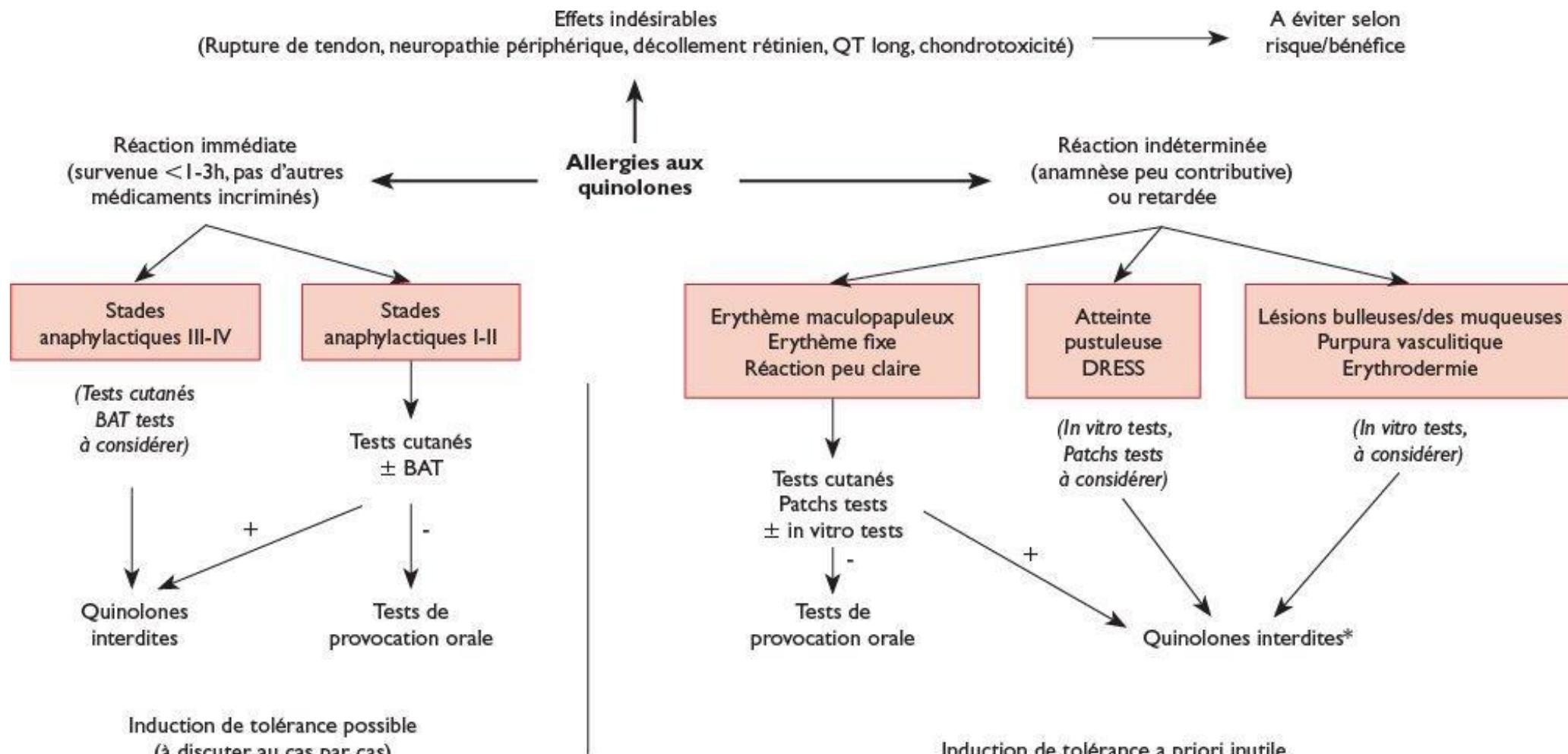
- **Par voie orale ou injectable**

- Au vu des données disponibles, l'utilisation des fluoroquinolones suivantes est envisageable chez une femme qui allait (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
 - Legionellose → 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 bétalactamines contre indiquant leur utilisation)
 - Sur documentation microbiologie +++
 - Ex : Infection à *Helicobacter pylori* résistante
 - Ex : Diarrhées aigües bactérienne Fièvre typhoïde → Traitement empirique = ceftriaxone, azithromycine, FQ?
! *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile* = R aux FQ
! Retour d'Asie = privilégier Azithromycine

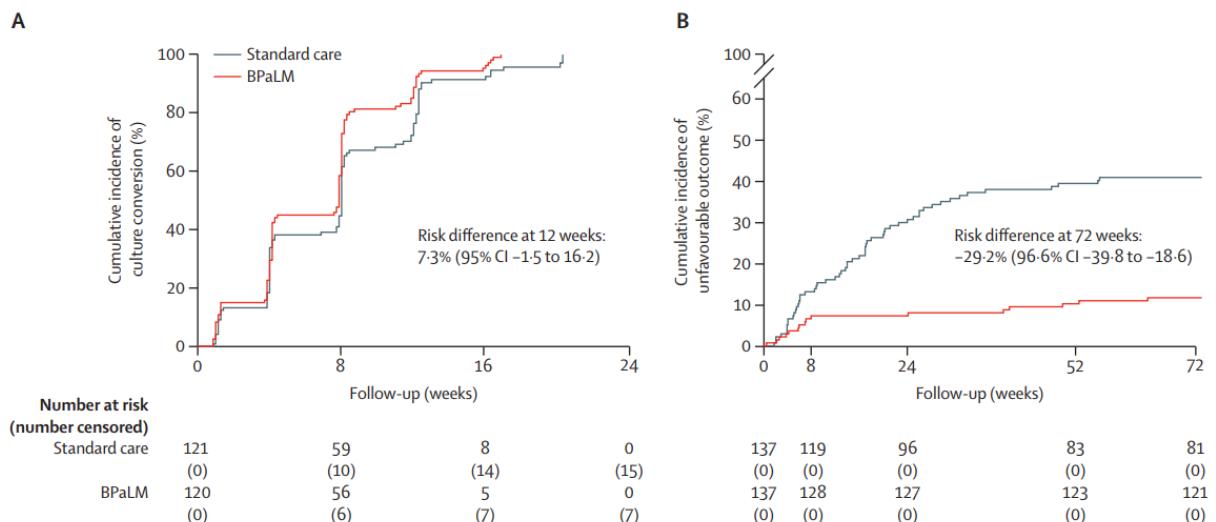
Short oral regimens for pulmonary rifampicin-resistant tuberculosis (TB-PRACTECAL): an open-label, randomised, controlled, phase 2B-3, multi-arm, multicentre, non-inferiority trial

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, **Moxifloxacine**) (n=151) comparé à 18 mois de traitement standard (n=152)
- Meilleur tolérance (EI 23% vs 48%)
- Confirme les recommandations de l'OMS 2022
- En France , pas de Pretomanide, remplacée par Delamanide (BDLM)



Utiliser les bonnes posologies

ANNEXE 7

A. Posologie standard et forte posologie : propositions européennes

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

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

S SFP

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

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 GPIP French guidelines and recommendations

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

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



Données de consommations et de résistances

Résistances

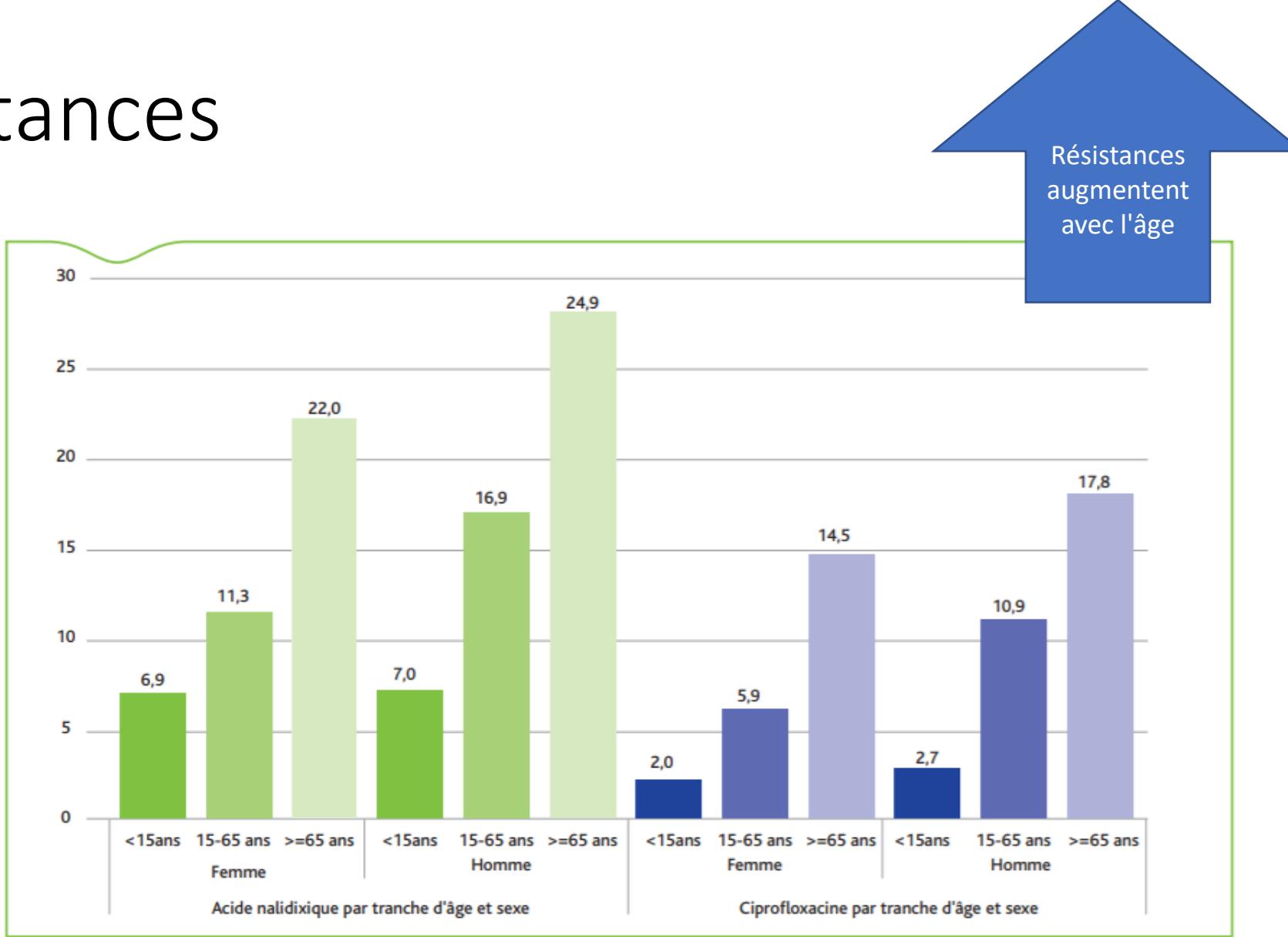


Figure 4. Résistance (I+R, %) aux quinolones en 2011 des souches d'*Escherichia coli* selon le sexe et les tranches d'âge

Résistances

Rapport d'activité ONERBA

2018

SAMS	5%
SARM	communautaire <5% nosocomial 90%
Streptococcus pneumoniae	<3%
K. pneumoniae	24%
P. mirabilis	13%
K.aerogenes	6%
E. cloacae	22%
S. marcescens	6%
E. coli	Hôpital 13% Ville 11% EPAHD 19%
Haemophilus influenzae	
Neisseria gonorrhoeae	35%
Neisseria meningitidis	ND
Pseudomonas aeruginosa	17%
Acinetobacter baumannii	40-60%
Campylobacter jejuni	42%
Campylobacter coli	71%
Legionella pneumophila	ND
Mycoplasmes	ND
Chlamydophila	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
Escherichia coli				8.3	78.0	27.0
	<i>Acide nalidixique</i>	19.0	20.2			
	<i>Ofloxacine</i>	18.1	19.5			
	<i>Ofloxacine/Lévofoxacine</i>	17.6	18.7			
	<i>Ciprofloxacine</i>	13.3	14.9			
Klebsiella pneumoniae				10.3	86.0	64.0
	<i>Acide nalidixique</i>	29.2	31.0			
	<i>Ofloxacine</i>	30.1	33.0			
	<i>Ofloxacine/Lévofoxacine</i>	29.7	32.4			
	<i>Ciprofloxacine</i>	28.3	29.7			
Enterobacter cloacae				9.1	90.0	53.0
	<i>Acide nalidixique</i>	31.8	28.4			
	<i>Ofloxacine</i>	32.7	30.2			
	<i>Ofloxacine/Lévofoxacine</i>	31.7	29.6			
	<i>Ciprofloxacine</i>	26.2	26.6			
Pseudomonas aeruginosa	<i>Ciprofloxacine</i>	18.3	16.2			
SAMS	<i>Fluoroquinolones</i>	6.9	7.0			
SARM	<i>Fluoroquinolones</i>	73.7	79.2			

Données de résistance en France 2020

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

Données de résistance en France 2020

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

Votre épidémiologie locale à connaître

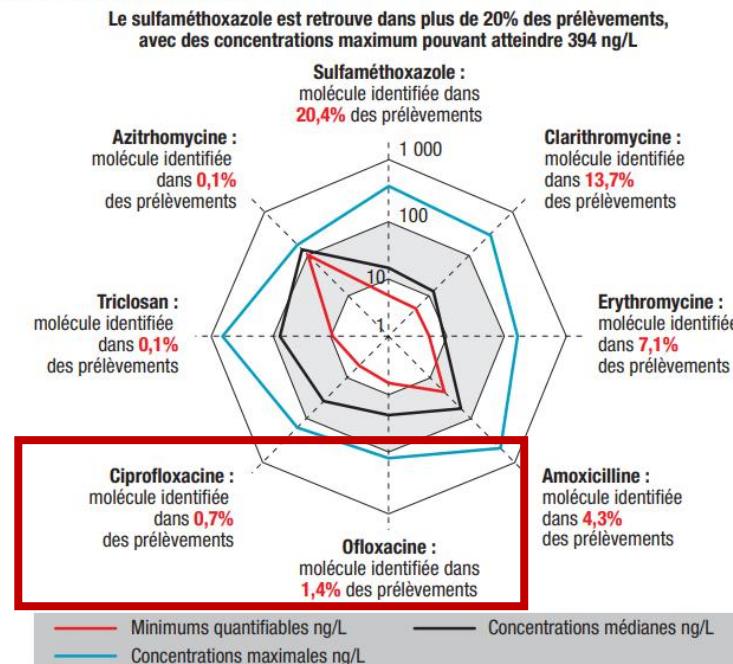
	Voiron 2022 (1160 souches)	Grenoble 2022 (4833 souches)
Amox/ampi	44,3	52
AMX+AC	30,7	38
Ticarcilline	43,5	49,6
TIC+AC	20,7	27,2
PIP+TZP	3,3	5
Ertapénème	0,09	0,06
Imipénème	0	0,02
Céfotaxime	3,5	5,9
Gentamicine	2,5	5,2
Tobramycine	2,5	5,6
Amikacine	0,4	0,8
Cotrimoxazole	17,4	26,3
A. Nalidixique	10,5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

Epidémiologie de la résistance de *E. coli*
(dont BLSE) Voiron2019-202/ 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 Naïade, Office français de la biodiversité

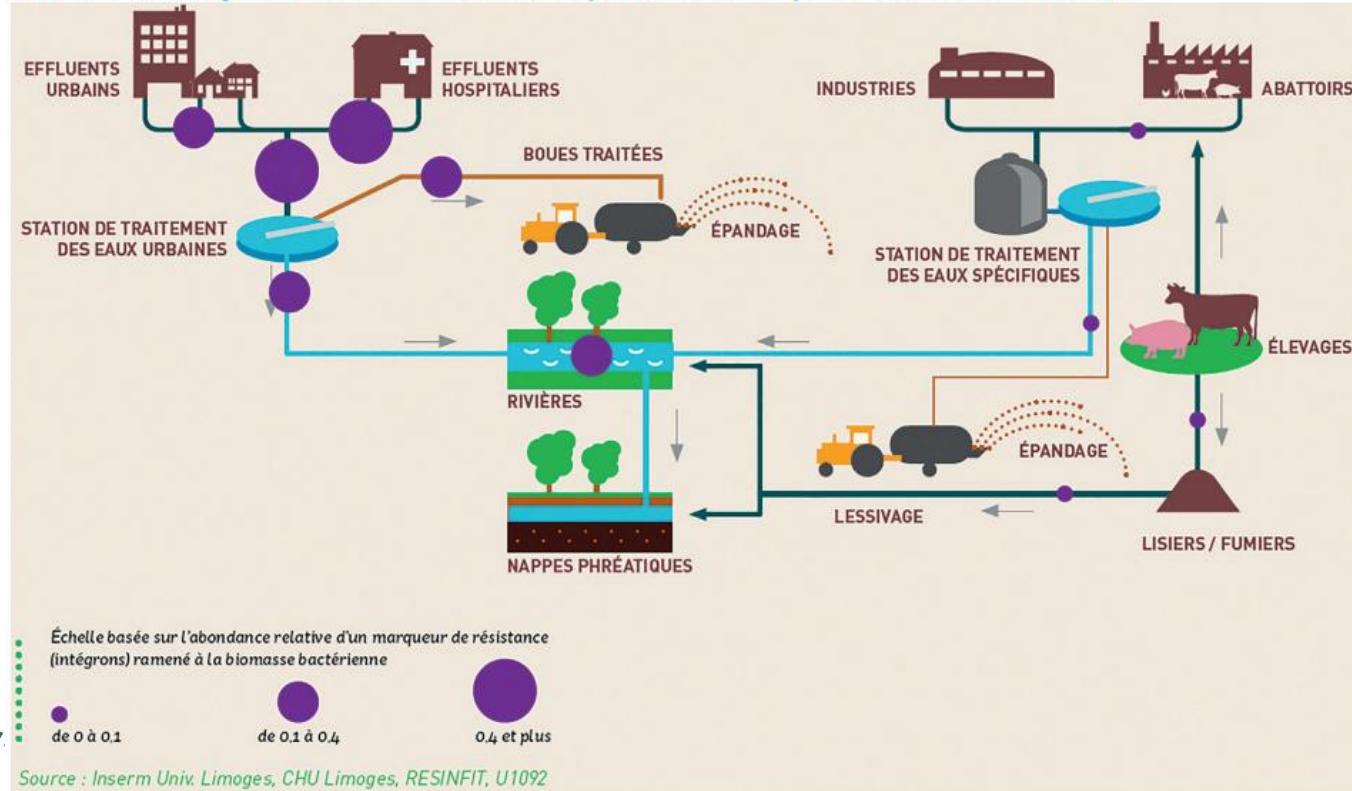


Source : Agence française de la biodiversité.

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

Figure 5

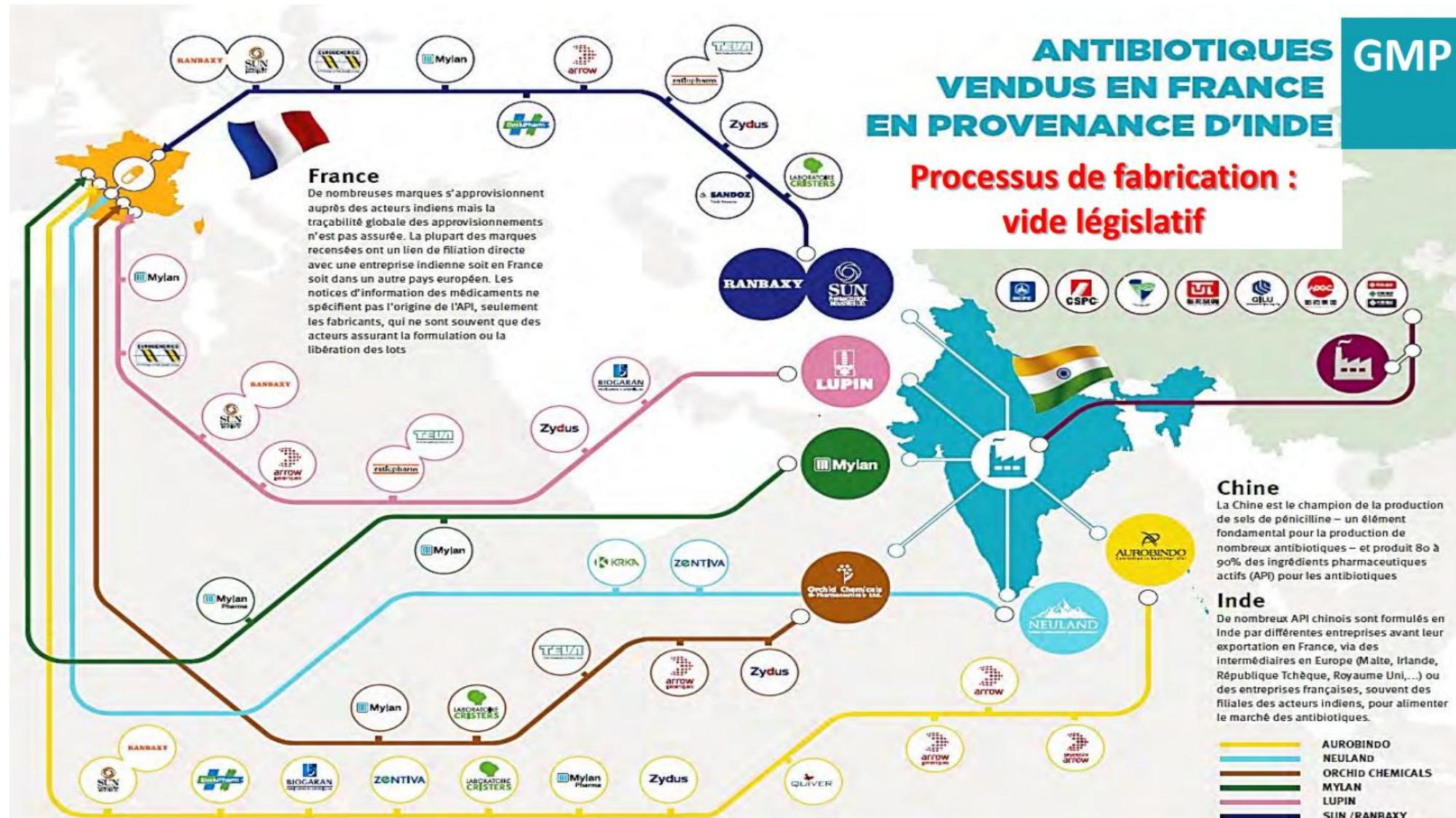
Dissémination des gènes de résistance aux antibiotiques des bactéries présentes dans l'environnement



Source : Inserm Univ. Limoges, CHU Limoges, RESINFIT, U1092

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/sciences/article/2018/12/11/enquete-sur-les-usines-d-antibiotiques-indiennes-fabriques-d-antibioresistance_5304442_3244.html)

La production pharmaceutique

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



ORIGINAL PAPER

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

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

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

- Hautes concentration de moxifloxacine, 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 prélevements 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')-Id</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/dfrA 14/dfrA25/dfrA30</i>	0	20
<i>OX4-2</i>	2	19
<i>cmlA</i>	0	18
<i>tetB91</i>	0	18

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^{1,2}, Marie Joelle JABAGI¹, Marion BERTRAND¹, Karima HIDER-MLYNARZ¹, Lamiae GRIMALDI², Mahmoud ZUREIK^{1,2}

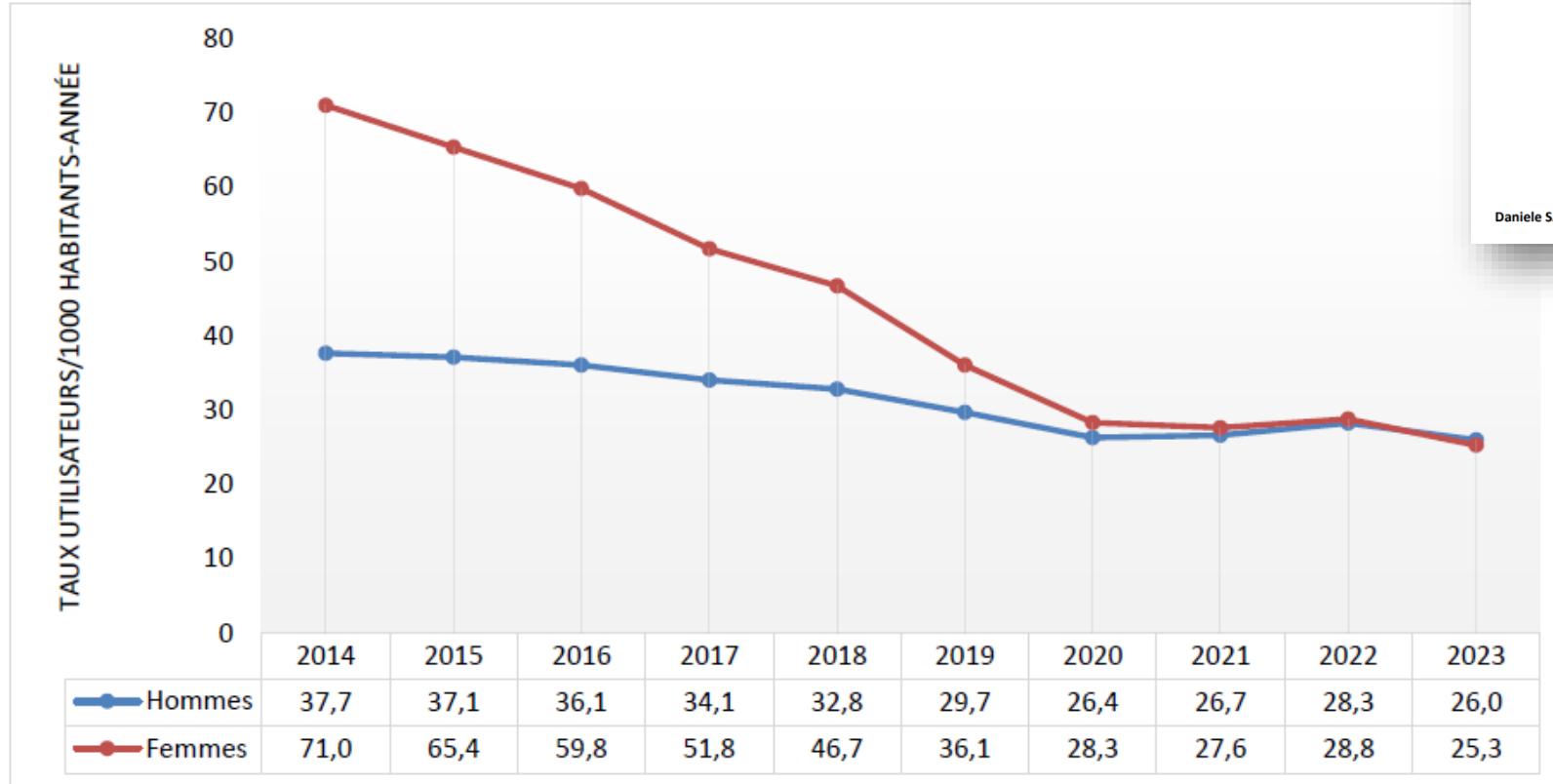


Figure 4: Evolution des taux d'incidence standardisés sur l'âge selon le sexe des utilisateurs de fluoroquinolones par voie orale de 2014 à 2023

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^{1,2}, Marie Joelle JABAGI¹, Marion BERTRAND¹, Karima HIDER-MLYNARZ¹, Lamiae GRIMALDI², Mahmoud ZUREIK^{1,2}

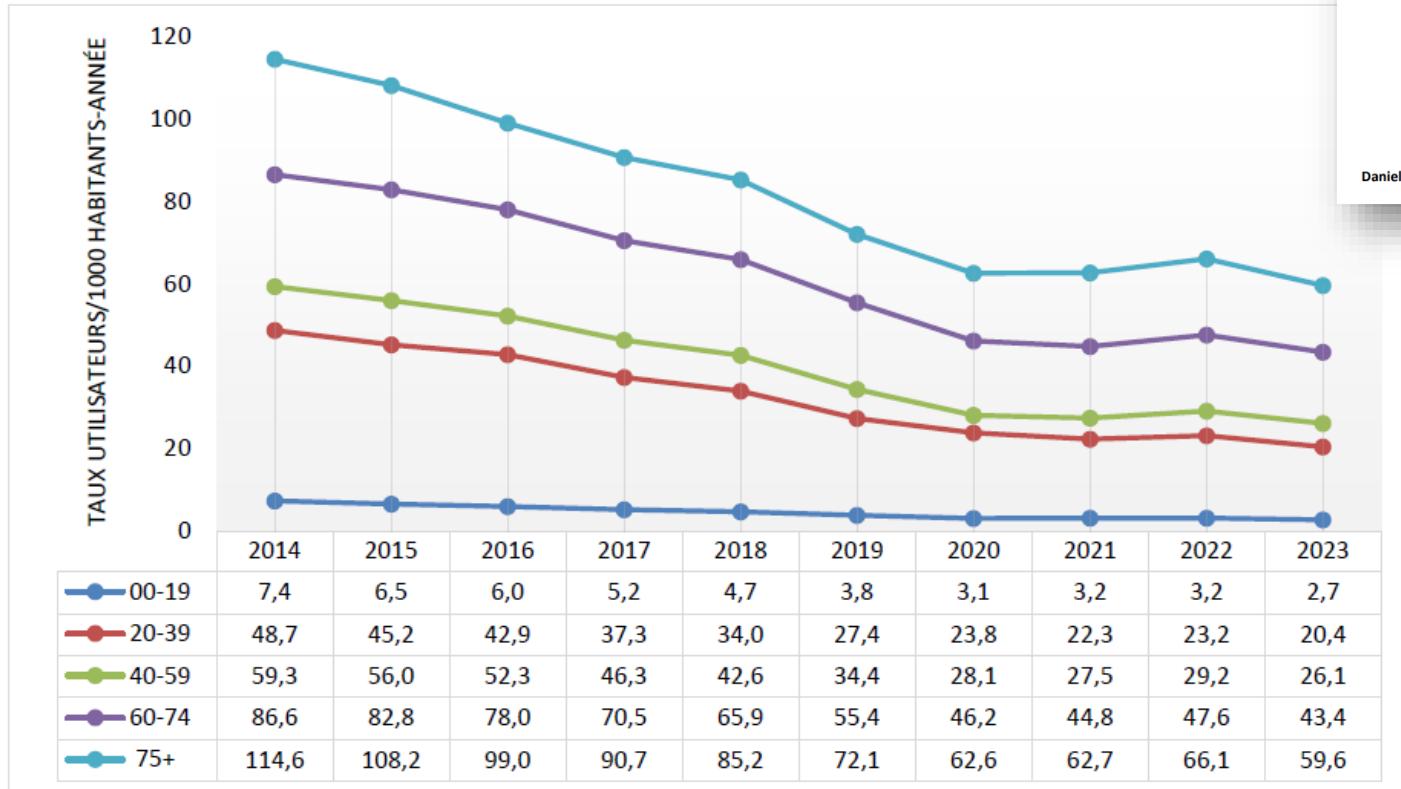


Figure 6: Evolution des taux standardisés sur le sexe selon les catégories d'âge des utilisateurs de fluoroquinolones par voie orale de 2014 à 2023

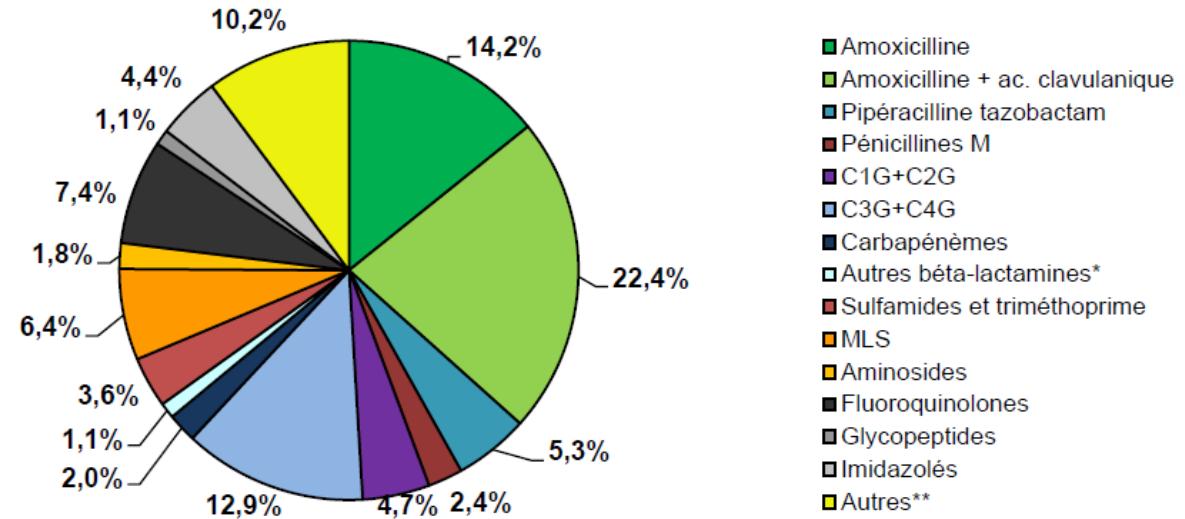
DONNÉES DE SURVEILLANCE

**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)

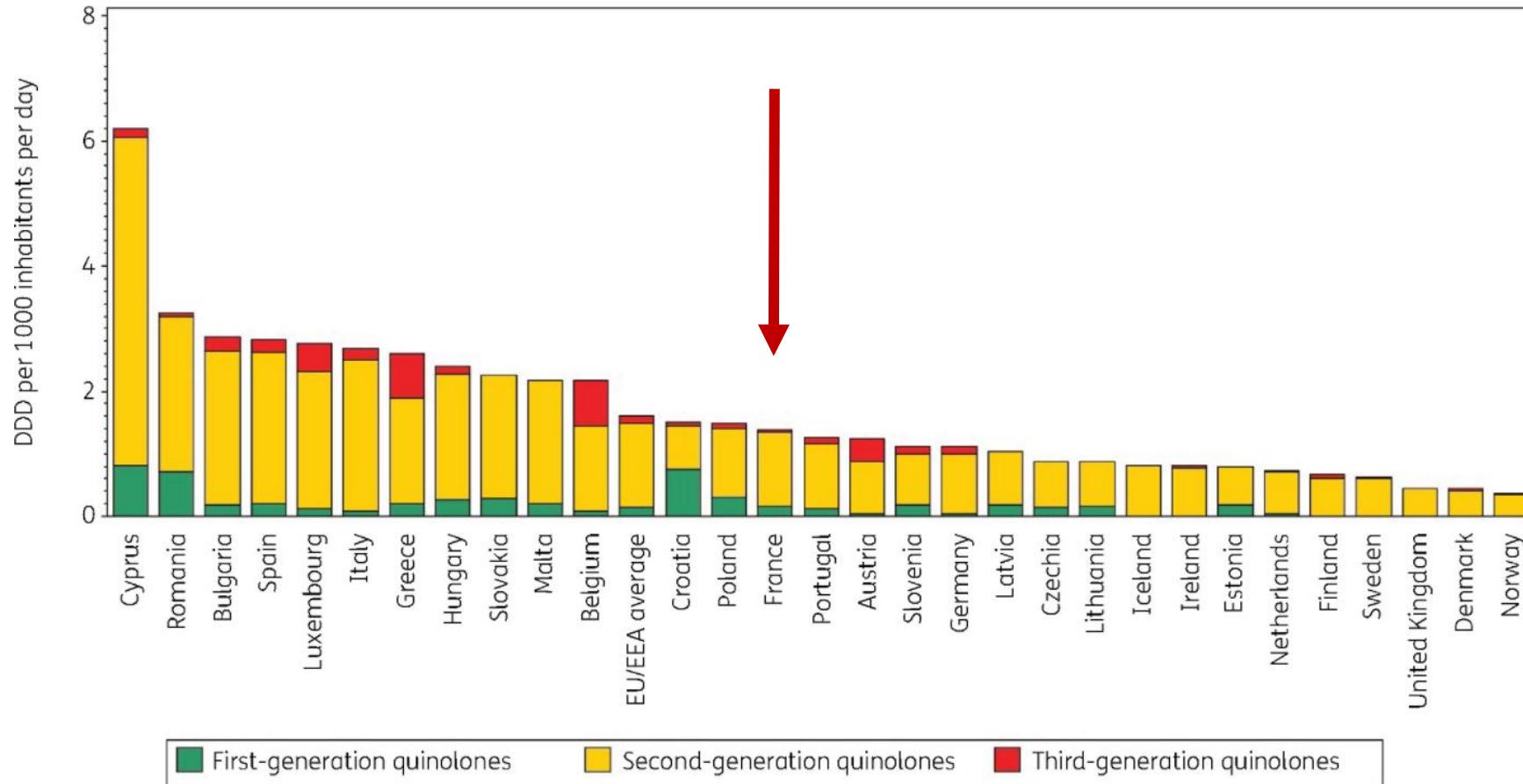


*Autres bêta-lactamines : Pénicillines G, V, ampicilline, ampicilline sulbactam, pivmécillinam, ceftaroline, ceftobiprole, cefiderocol, pipéracilline, ticarcilline, témocilline et aztréonam.

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

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

Consommations



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

Danièle SAADE^{1,2}, Marie Joelle JABAGI¹, Marion BERTRAND¹, Karima HIDER-MLYNARZ¹, Lamiae GRIMALDI², Mahmoud ZUREIK^{1,2}

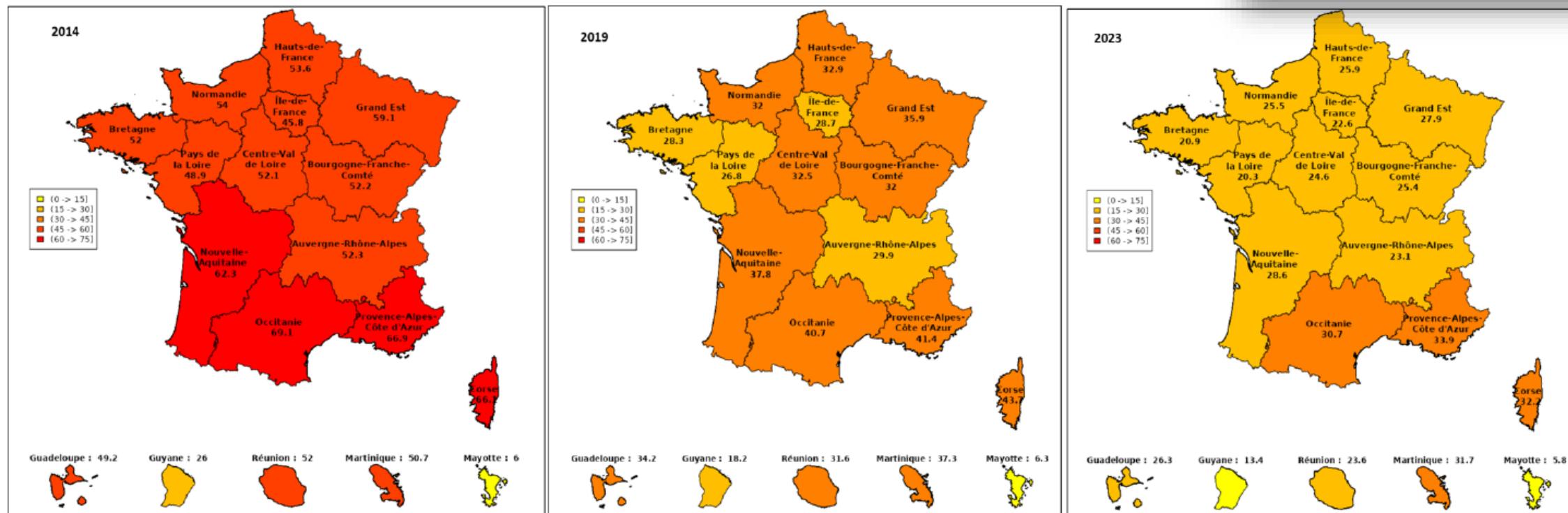


Figure 9: Taux standardisés sur le sexe et l'âge des utilisateurs de fluoroquinolones par voie orale par région pour 1 000 personnes-années pour les années 2014, 2019 et 2023

Données sur la prescription d'antibiotiques chez les médecins généralistes

Présentation

Proxy-indicateurs

Méthodologie

Mentions légales

Type de visualisation :

Niveau de l'indicateur

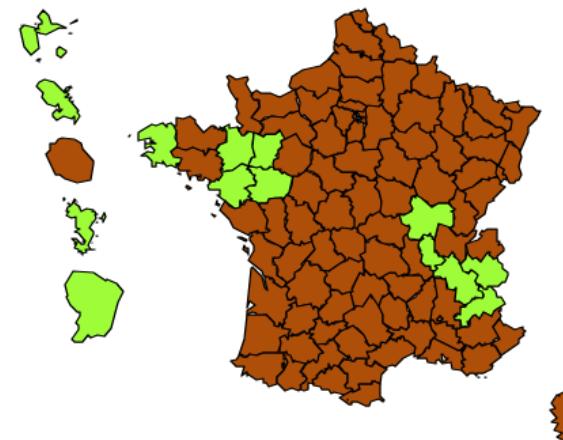
Graphiques

Carte

Tableau



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



Proxy-indicateur :

Indicateur 5 : Prescriptions répétées de quinolones

Année :

2024

Caractéristiques des patients:

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

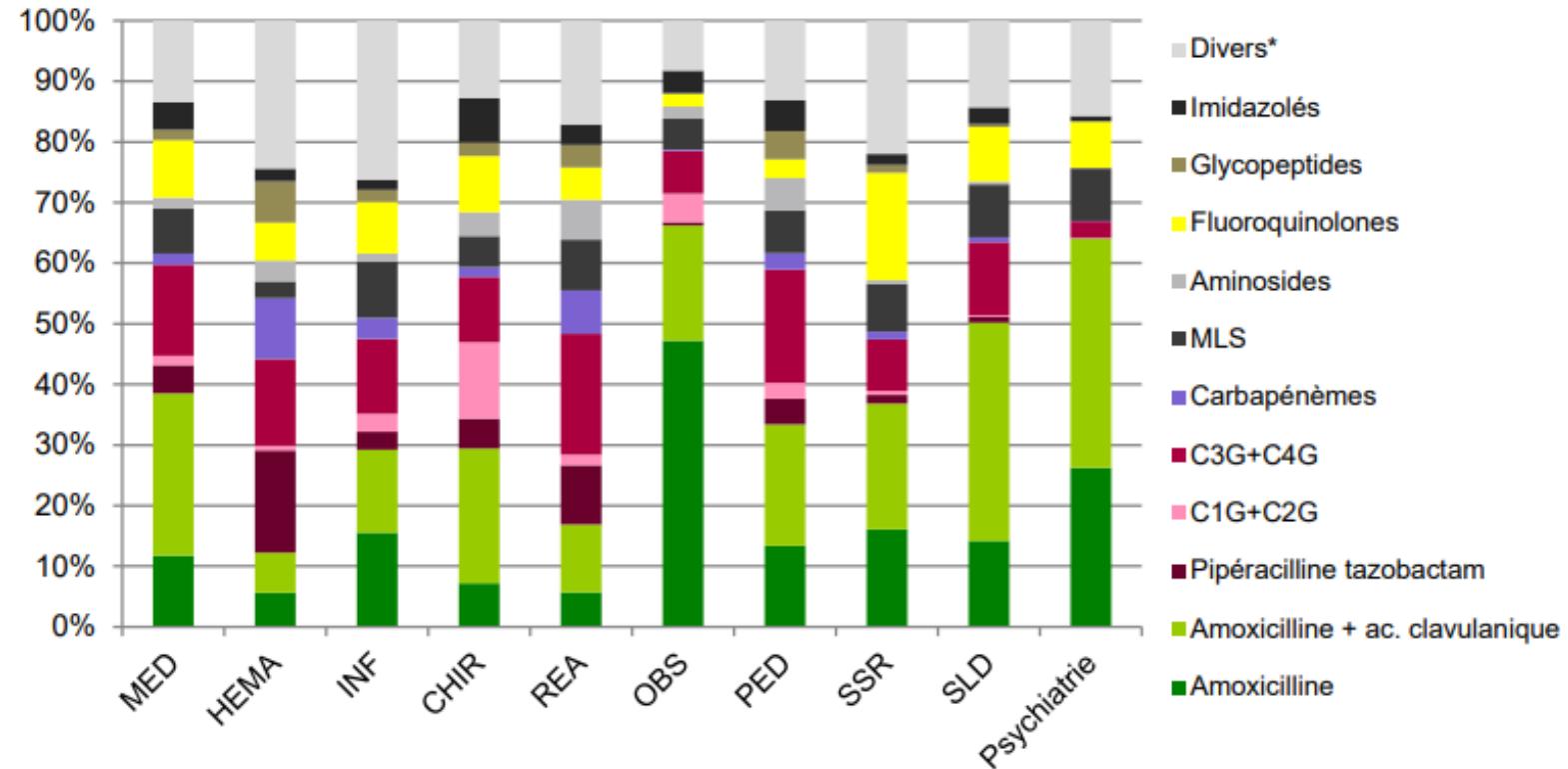
Télécharger la carte

Télécharger les données

Télécharger les données de 2013 à 2024

Secteurs et consommations

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



*Divers : Pénicillines G, M, V, ampicilline, ampicilline subbactam, 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

Danièle SAADE^{1,2}, Marie Joelle JABAGI¹, Marion BERTRAND¹, Karima HIDER-MLYNARZ¹, Lamiae GRIMALDI², Mahmoud ZUREIK^{1,2}

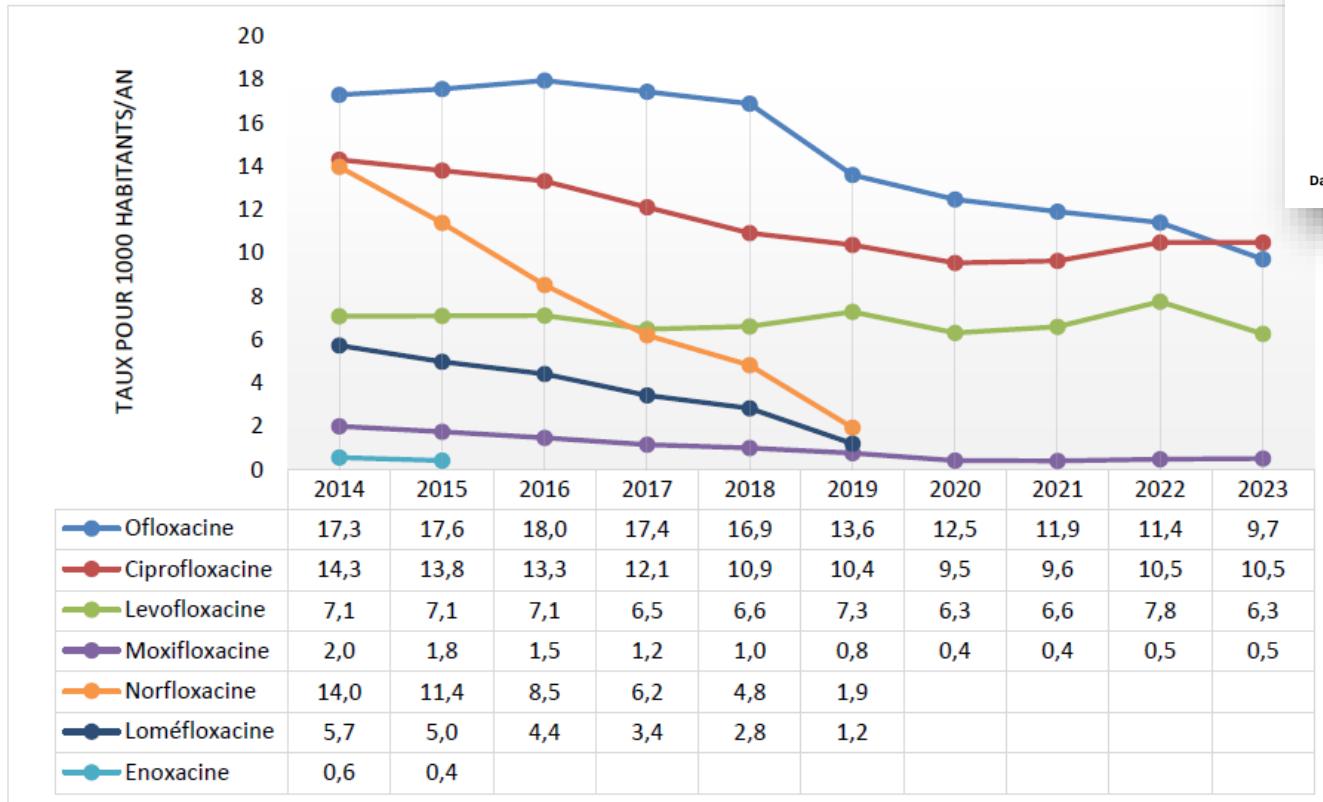


Figure 12: Evolution du taux standardisés sur le sexe et l'âge des utilisateurs de fluoroquinolones par voie orale de 2014 à 2023 par type de molécule

* Les taux des utilisateurs d'enoxacine, de norfloxacine et de loméfloxacine, 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^{1,2}, Marie Joelle JABAGI¹, Marion BERTRAND¹, Karima HIDER-MLYNARZ¹, Lamiae GRIMALDI¹, Mahmoud ZUREIK^{1,2}

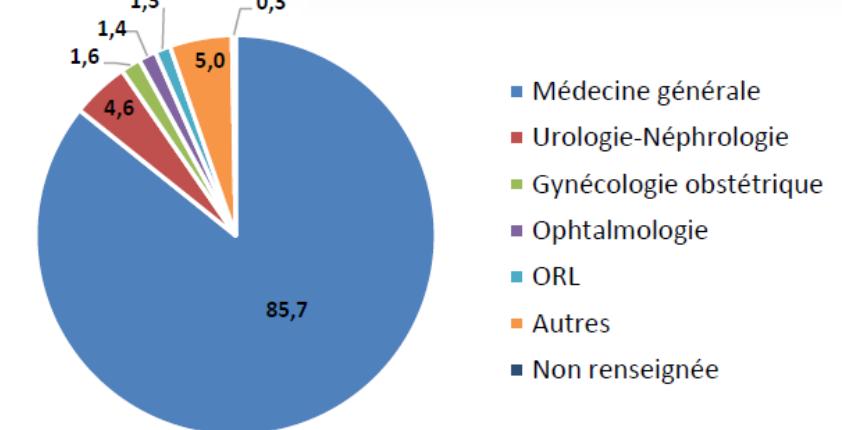
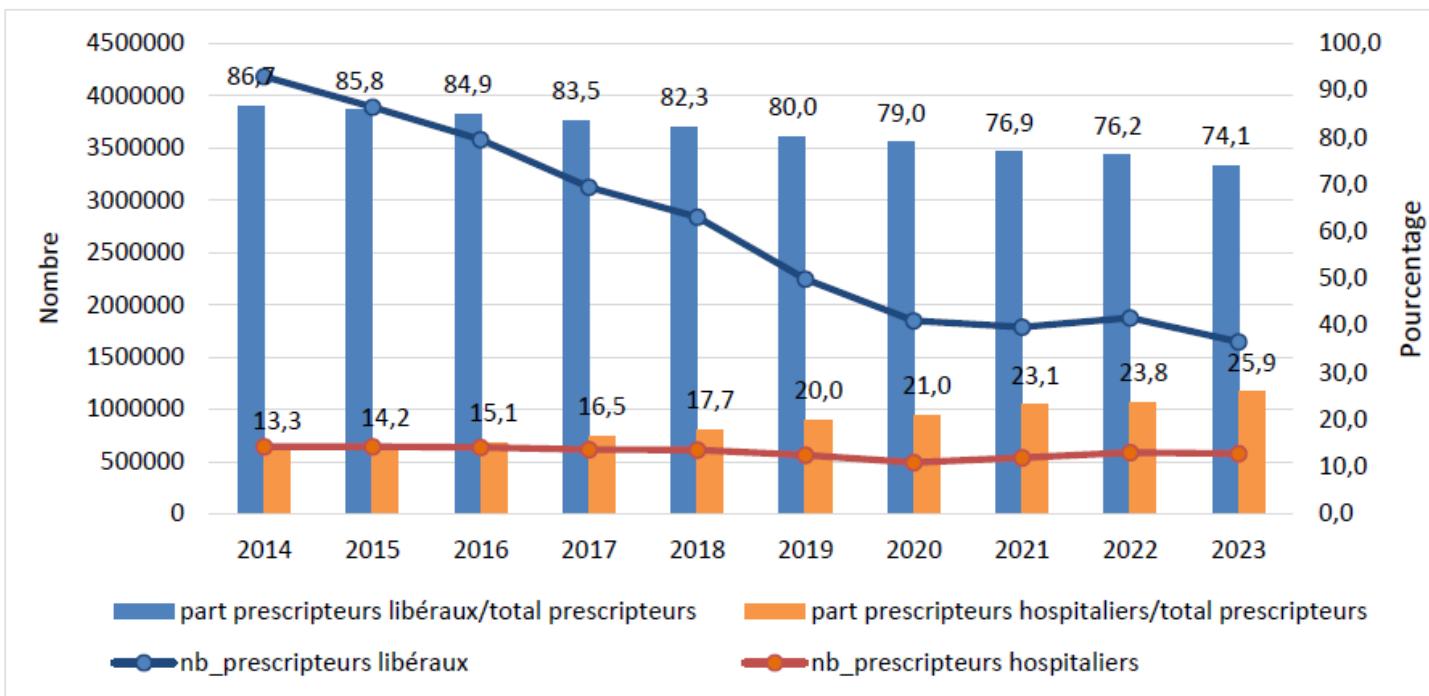


Figure 13: Répartition des délivrances de fluoroquinolones par voie orale selon leur statut des prescripteurs (Libéraux versus Hospitaliers) de 2014 à 2023

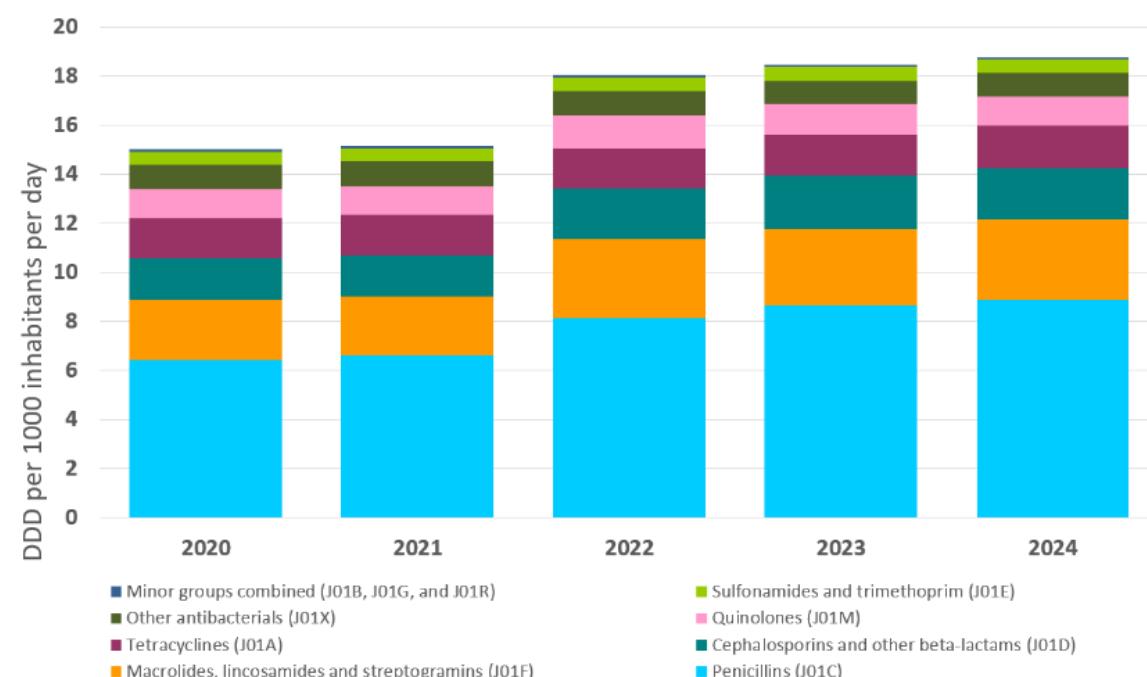


SURVEILLANCE AND MONITORING

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

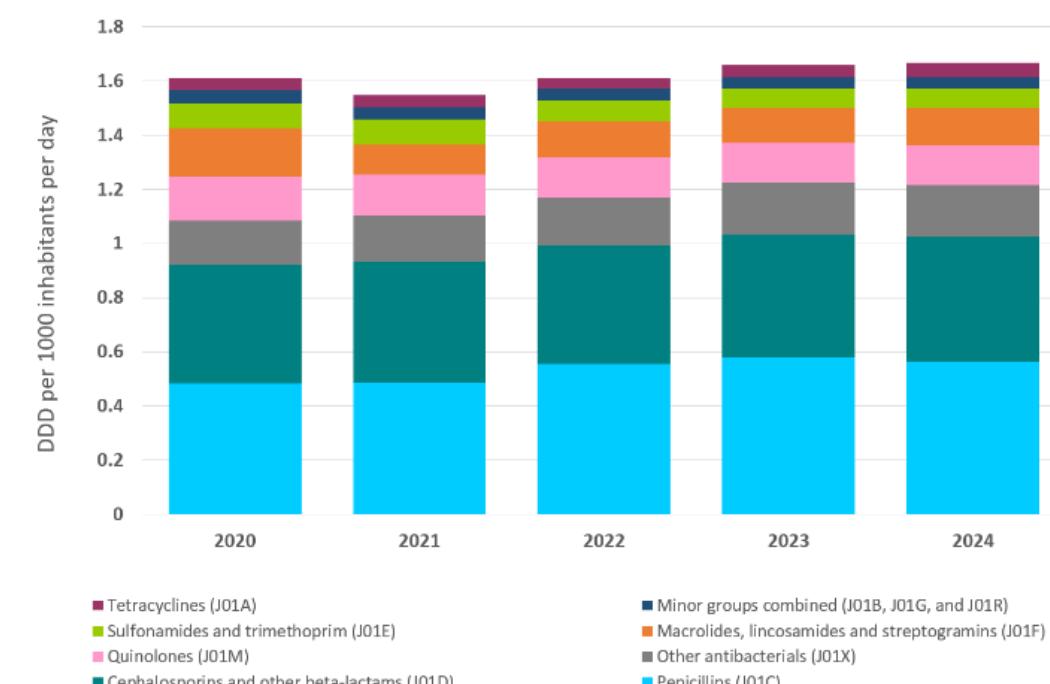
Annual Epidemiological Report for 2024

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

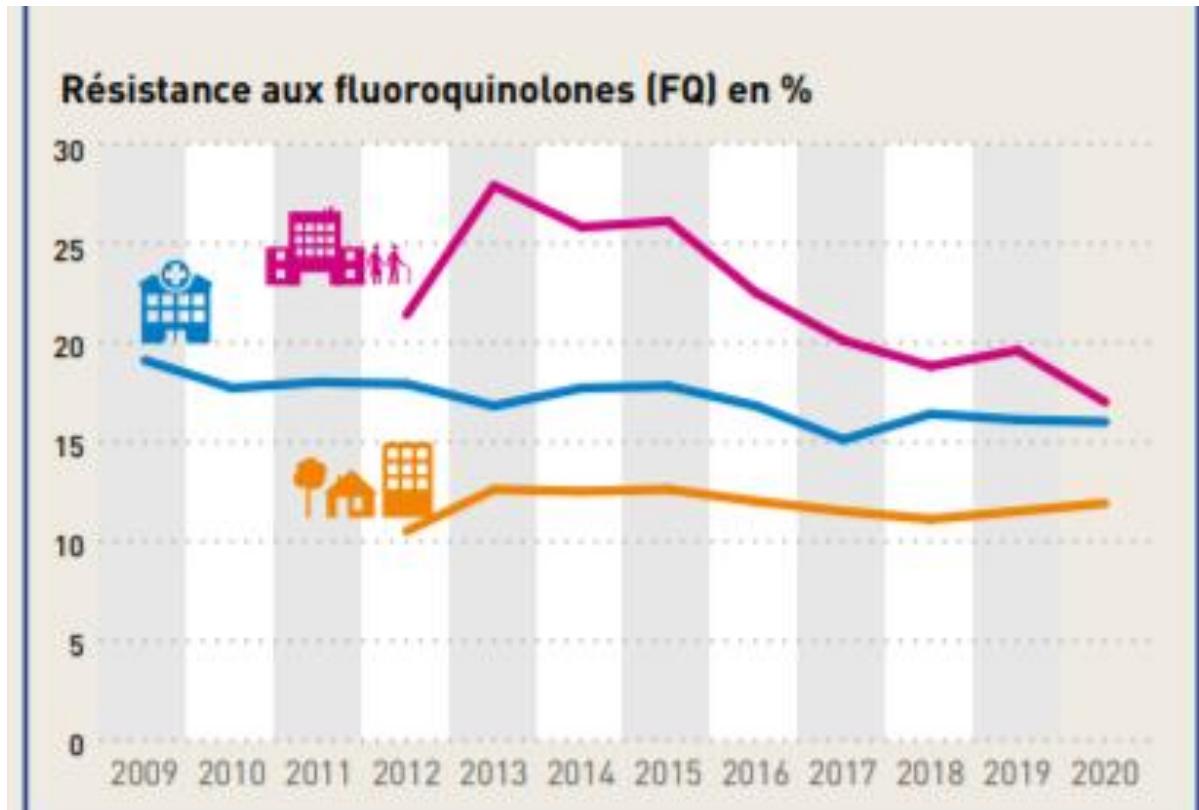
Figure 2. Hospital sector consumption of antibacterials for systemic use (ATC group J01) by subgroup (ATC level 3), EU/EEA population-weighted mean*, 2020–2024 (expressed as DDD per 1 000 inhabitants per day)



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



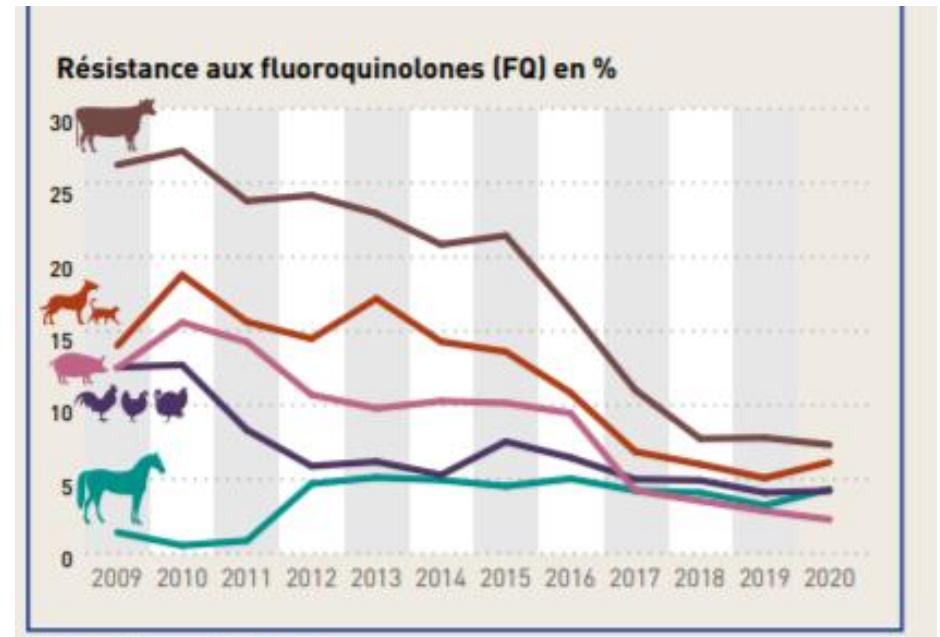
Chez l'homme



Source : Missions nationales Primo et Spares via RéPIas /
Santé publique France



Chez l'animal

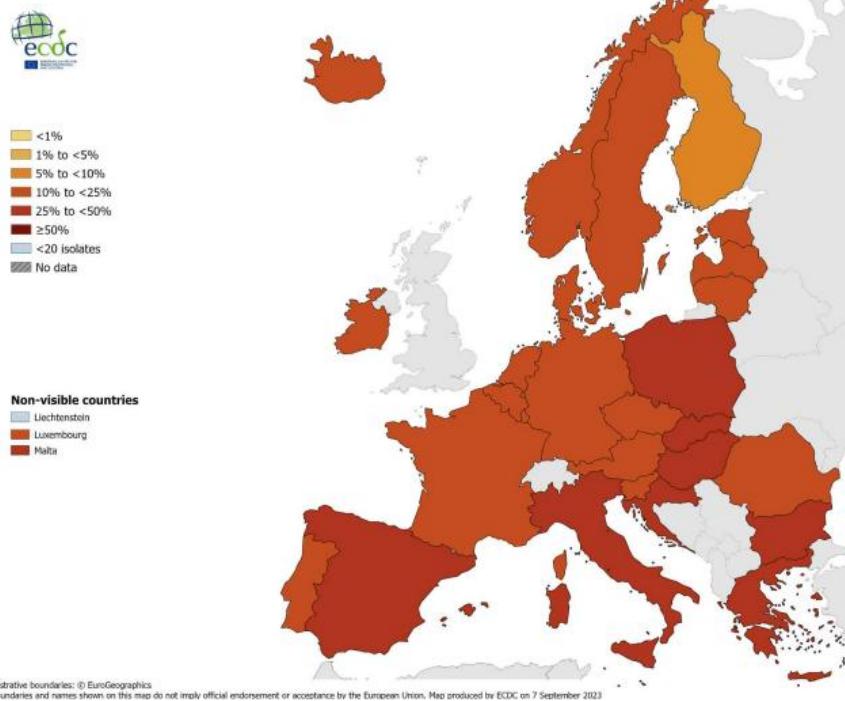


Source : Résapath via Anses

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

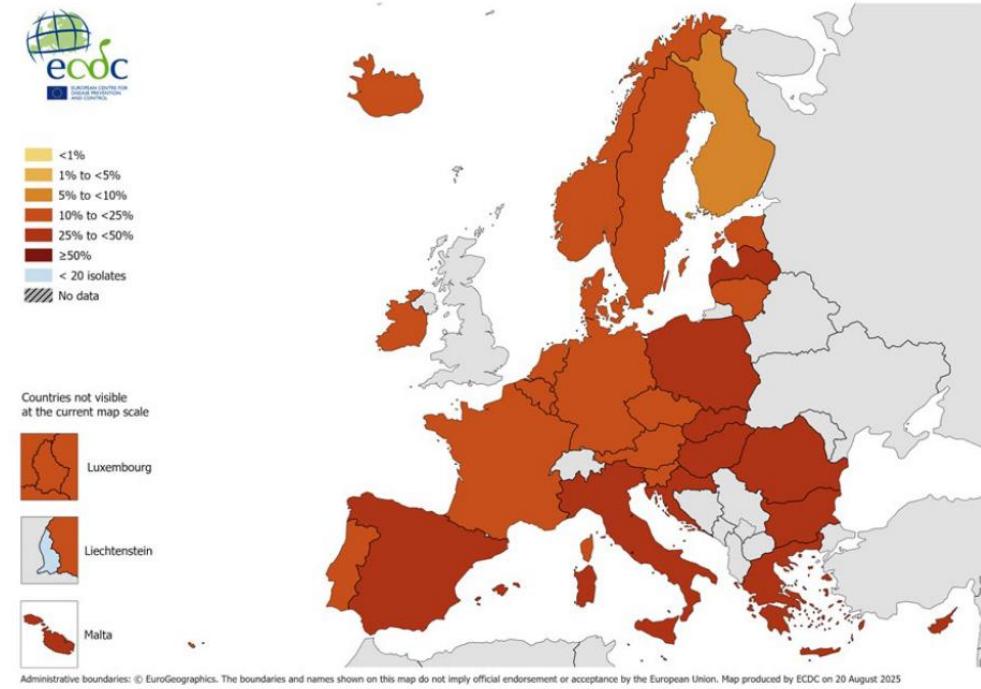
Antibiotique/Antibiotic	Année																											
	2003		2004		2005		2006		2007		2008		2009		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018					
	n	%S	n	%S	n	%S	n	%S	n	%S	n	%S	n	%S	n	%S	n	%S	n	%S	n	%S	n	%S				
Acide nalidixique	916	61,6	1143	58,9	965	60,2	837	58,9	952	58,6	1434	58,8	1011	61,1	1847	56,6	923	60,3	2961	58,3	2649	59,3	2617	63,0	3552	62,0	4622	66,8
Fluméquine	940	59,3	726	57,4	691	59,6	994	57,2	934	57,9	1367	57,3	991	55,2	1972	54,8	1080	59,1	2169	58,0	2416	60,3	2312	61,8	2164	59,1	2064	65,6
Acide oxolinique	625	57,3	430	52,8	409	56,7	445	56,6	510	55,5	981	57,1	567	56,6	1180	55,6	1259	56,3	1238	57,4	1354	58,3	1433	59,9	1325	56,0	1316	65,0
Enrofloxacine	1801	75,2	1838	72,8	1747	75,2	2112	72,0	2199	72,8	2960	73,0	2272	72,3	3223	71,3	1568	75,2	4517	75,0	4444	76,3	4547	78,5	5117	78,4	6327	83,0
Marbofloxacine	1562	80,0	1888	78,5	1734	80,1	2083	76,7	2308	78,7	3022	78,4	2386	78,3	3327	77,4	1490	79,0	4282	79,3	4064	80,2	4050	82,0	4916	81,7	5859	85,5
Danofloxacine	1002	67,0	1472	64,7	1428	67,6	1784	68,6	1540	69,0	1722	69,3	1609	70,3	1843	69,1	134	72,9	2114	71,5	2156	71,6	2147	76,5	2540	78,3	2858	82,4

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