

# Place des fluoroquinolones en 2023 ?

*Journée sur le bon usage des antibiotiques et l'antibiorésistance – 23/11/23*

Sandrine Roux, infectiologie HCL et CRATB ARA

Marion Lepelley, pharmacovigilance CHU Grenoble-Alpes

**HCL**  
HOSPICES CIVILS  
DE LYON



# LES FLUOROQUINOLONES

## SPECTRE UTILE

Ofloxacin  
Ciprofloxacin  
Levofloxacin  
Norfloxacin  
Moxifloxacin  
*Delafloxacin*

Staphylocoques

Entérobactéries (mais augmentation *E. coli* résistants ++)

*H. influenzae, Moraxella*

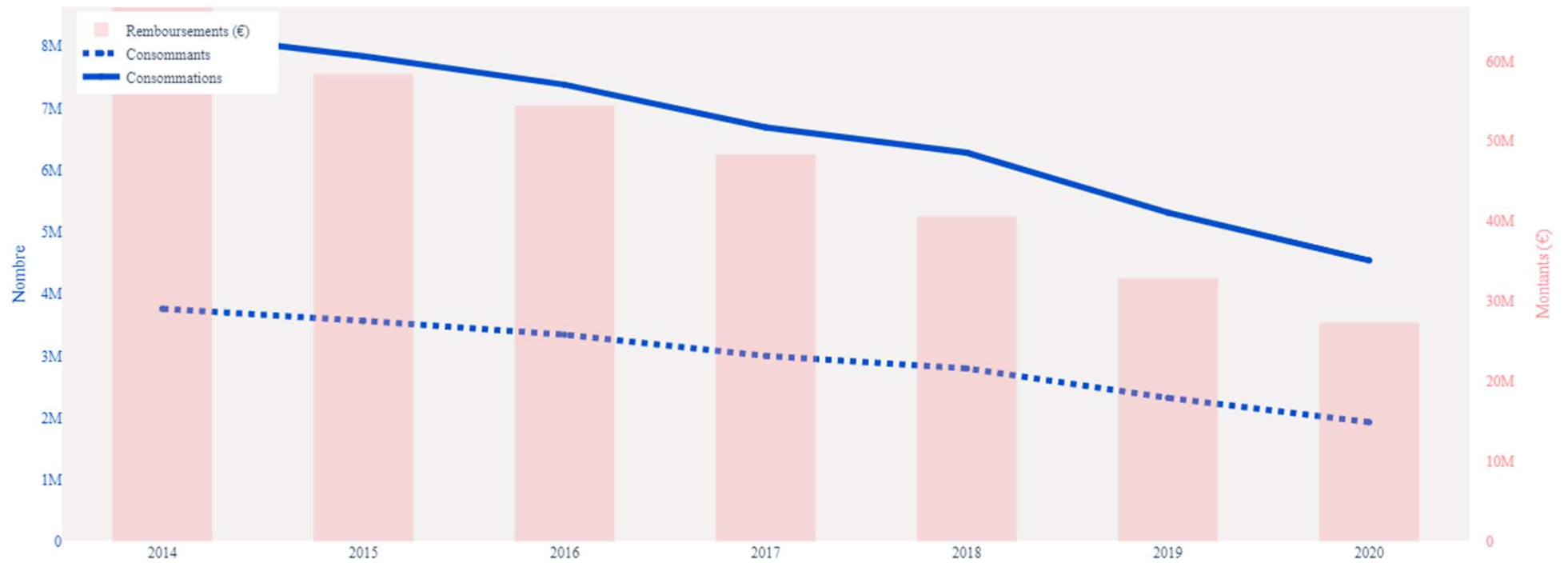
Bactéries intracellulaire: *Legionella, Mycoplasma, Chlamydia*

BK

*Bacillus anthracis*

*Levofloxacin* (spécificité par rapport à la ciprofloxacin et l'ofloxacin): *Streptococcus pneumoniae, Stenotrophomonas maltophilia*

# Données de remboursement en France



Classe ATC Fluoroquinolones (J01MA)

Source : Open SNDS (HAS)

# Rapport consommation des antibiotiques 2000-2020

- **Ville** : baisse de la consommation des FQ (50%)
  - 2,14 DDJ/1000 H/J → 1,09
  - Part 2005-2016 : -20% ; puis 2016-2019 : -30%
- **Etablissements de santé** : en augmentation
  - 0,08 DDJ/1000 H/J → 0,17
  - Part 2,4% → 9,8%
  - 3<sup>ème</sup> classe la plus utilisée en 2019, après les pénicillines et les autres bêtalactamines

Tableau 1 : Antibiotiques pouvant être prescrit par des professionnels exerçant en dehors d'un établissement de santé

<b>Groupe I</b> <b>Molécules à utilisation préférentielle</b>	<b>Groupe II</b> <b>Molécules à indication restreintes</b>
<b>Pénicillines</b> - Benzathine-benzylpénicilline, Benzylpénicilline, Phénoxyéthylpénicilline, Procaine-benzylpénicilline - Amoxicilline - Pivmécillinam - Cloxacilline - Oxacilline	<b>Pénicillines</b> - Amoxicilline/ac. clavulanique
<b>Macrolides et apparentés</b> - Clarithromycine, Erythromycine, Josamycine, Roxithromycine - Spiramycine, Spiramycine/métronidazole - Clindamycine - Pristinamycine	<b>Céphalosporines</b> - Céfadroxil, céfalexine - Céfaclor, Céfuroxime-axétil - Cefixime, Cefpodoxime-proxétil - Ceftriaxone
<b>Cyclines</b> - Doxycycline, Tétracycline, Minocycline	<b>Fluoroquinolones</b> - Ciprofloxacine, lévofloxacine, Loméfloxacine, Moxifloxacine, Norfloxacine, Ofloxacine
<b>Aminoglycosides</b> • Gentamicine, Tobramycine	<b>Macrolides et apparentés</b> • Azithromycine
<b>Anti-anaérobies</b> - Métronidazole, Ornidazole, Tinidazole	<b>Divers</b> - Acide fusidique - Thiamphénicol - Rifabutine, Rifampicine
<b>Divers</b> - Fosfomycine-trométamol - Nitrofurantoïne - Sulfadiazine - Cotrimoxazole, Triméthoprime	

## Antibiotiques critiques

= antibiotiques particulièrement générateurs de résistances, ou de dernier recours

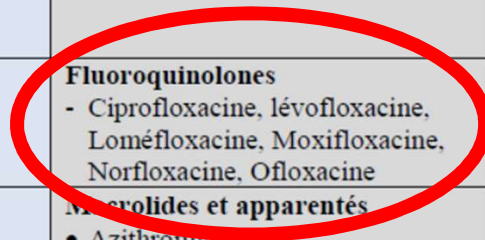
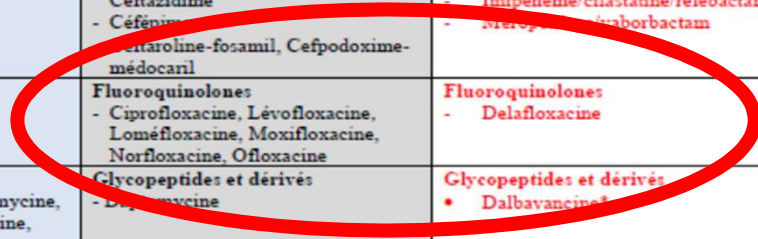


Tableau 2 : Antibiotiques pouvant être prescrits par des professionnels exerçant dans un établissement de santé

Groupe I Molécules à utilisation préférentielle	Groupe II Molécules à indication restreintes	Groupe III Molécules réservées
<b>Pénicillines</b> - Benzathine-benzylpénicilline, Benzylpénicilline, Phénoxyéthylpénicilline, Procaine-benzylpénicilline - Amoxicilline - Amoxicilline/ac clavulanique - Pivmécillinam - Témocilline - Piperacilline - Cloxacilline - Oxacilline	<b>Pénicillines</b> - Ticarcilline /ac clavulanique - Piperacilline/tazobactam	<b>Céphalosporines</b> - Ceftazidime/avibactam - Ceftolozane/tazobactam - Céfiderocol
<b>Céphalosporines</b> - Céfadroxil, céfalexine - Céfaclor, céfuroxime-axétil - Cefixime, cefpodoxime-proxétil	<b>Céphalosporines</b> - Céfoxitine - Cefixime, Cefpodoxime-proxétil - Céfotaxime, Ceftriaxone, Ceftazidime - Céfépime - Mértaroline-fosamil, Cefpodoxime-médocaril	<b>Carbapénèmes</b> - Ertapénème, Imipénème/cilastatine, Méropénème - Imipénème/cilastatine/rélébactam - Méropénème/étaborbactam
<b>Monabactam</b> - Aztréonam	<b>Fluoroquinolones</b> - Ciprofloxacine, Lévofloxacine, Loméfloxacine, Moxifloxacine, Norfloxacine, Ofloxacine	<b>Fluoroquinolones</b> - Delafloxacine
<b>Macrolides et apparentés</b> - Clarithromycine, Erythromycine, Josamycine, Roxithromycine, Spiramycine - Spiramycine/métronidazole - Azithromycine - Clindamycine - Pristinamycine	<b>Glycopeptides et dérivés</b> - Dalbavancine	<b>Glycopeptides et dérivés</b> • Dalbavancine
<b>Cyclines</b> • Doxycycline, Tétracycline, Minocycline	<b>Oxazolidinones</b> - Linezolid, Tedioleide	<b>Cyclines</b> - Tygécycline
<b>Aminoglycosides</b> - Amikacine, Gentamicine, Tobramycine	<b>Divers</b> - Acide fusidique - Thiamphénicol - Rifabutine, Rifampicine	<b>Divers</b> - Colistine - Fosfomycine - Streptomycine
<b>Glycopeptides et dérivés</b> - Teicoplanine, vancomycine		
<b>Anti-anaérobies</b> - Métronidazole, Omidazole, Tinidazole		
<b>Divers</b> - Fosfomycine-trométamol - Nitrofurantoïne - Sulfadiazine - Cotrimoxazole, Triméthoprime - Fidaxomicine		



Antibiotiques critiques

# TOLERANCE

## DOSSIER THÉMATIQUE ANSM FÉVRIER 2023 / ALERTE SAM

- Risques d'effets indésirables graves invalidants, durables et irréversibles : troubles musculo-squelettiques, neuropathies périphériques, anévrisme et dissection aortique, régurgitation/insuffisance des valves cardiaques.
- Ne pas utiliser pour des infections non sévères.
- A éviter si antécédents d'effets indésirables graves avec les fluoroquinolones ou les quinolones.
- Prudence chez les **sujets âgés, insuffisants rénaux, ou traités par corticoïdes.**

**Toute personne ayant pris une fluoroquinolone doit contacter rapidement son médecin dès l'apparition des symptômes suivants :**

- Gonflement douloureux des tendons ou articulations
- Douleurs et/ou faiblesse inhabituelles au niveau des bras ou des jambes
- Palpitations ou sensations de battements du cœur irréguliers ou rapides
- Difficultés à respirer, gonflement des jambes
- Baisse de la vision ou apparition de tout autre trouble oculaire,
- Rougeurs, irritations ou démangeaisons au niveau de la peau, notamment suite à une exposition au soleil ou aux rayonnements UV artificiels (lampe à bronzer, solarium, etc.).

**L'apparition de douleurs abdominales, thoraciques ou dorsales soudaines et intenses impose de se rendre immédiatement au service d'urgence d'un hôpital.**



1. Tous les antibiotiques, et de façon générale tous les médicaments, ne doivent être prescrits que pour les indications qui les justifient, après évaluation de la balance bénéfices/risques. Les fluoroquinolones n'échappent pas à cette règle d'or du bon usage des antibiotiques.

Les effets indésirables graves des fluoroquinolones existent et sont rares. Il s'agit :

- d'arthralgies et de tendinopathies ;
- de neuropathies périphériques ou de troubles neuropsychiques ;
- d'anévrismes vasculaires, de dissections aortiques et d'atteintes valvulaires.
  - Le risque de survenue d'une complication cardio vasculaire est inférieur à 30/100 000 prescriptions.





3. Les molécules qui peuvent être proposées en alternative aux fluoroquinolones présentent toutes des risques d'effets indésirables graves.
4. Dans certaines situations les fluoroquinolones sont le meilleur choix thérapeutique :
  - soit parce qu'elles apportent un 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.
  - soit en termes de confort et d'acceptabilité, la seule alternative étant un traitement injectable.

Il faut continuer à promouvoir le bon usage et le moindre usage des fluoroquinolones.

Mais il ne faut pas inciter les prescripteurs à utiliser d'autres molécules dans les indications privilégiées des fluoroquinolones ni les patients à refuser un traitement, sous peine d'une perte de chance de guérison.

# Cas clinique n°1

# Cas clinique n°1

Vous recevez en consultation de médecine générale Angèle, 30 ans, qui consulte pour brûlures urinaires depuis 24H.

Elle présente une sarcoïdose avec atteinte rénale, et a été transplantée rénale il y a 5 ans. Son traitement comporte ADVAGRAF LP et PREDNISONNE 7,5 mg/j. Sa clairance de base est à 40 ml/min.

Elle se plaint de pollakiurie et de dysurie depuis hier. A l'examen, il n'y a ni fièvre ni douleurs lombaires. Vous évoquez une cystite à risque de complications.

# Cas clinique n°1

Après réalisation d'une BU (positive) et de l'ECBU, vous proposez une antibiothérapie probabiliste:

- A. Nitrofurantoïne 100 mg trois fois par jour pendant 7 jours
- B. Fosfomycine trométamol 1 sachet
- C. Ofloxacine 200 mg trois fois par jour pendant 7 jours
- D. Cotrimoxazole 800/160 mg 1 comprimé matin et soir pendant 7 jours

# Cas clinique n°1

Vous proposez une antibiothérapie probabiliste:

- A. Nitrofurantoïne 100 mg trois fois par jour pendant 7 jours
- B. Fosfomycine trométamol 1 sachet
- C. Ofloxacine 200 mg trois fois par jour pendant 7 jours
- D. Cotrimoxazole 800/160 mg 1 comprimé matin et soir pendant 7 jours

# Cas clinique n°1

Hélas la patiente ne suit pas vos conseils, préférant attendre un peu... Elle revient une semaine plus tard avec de la fièvre, et un choc lombaire gauche. Il n'y a pas de signes cliniques de gravité. Vous proposez, après l'ECBU:

- A. Fluoroquinolones en 1<sup>ère</sup> intention, si pas de prise dans les 6 derniers mois
- B. Cotrimoxazole en 1<sup>ère</sup> intention
- C. Une injection IM de ceftriaxone
- D. Un sachet de fosfomycine trométamol

# Cas clinique n°1

Hélas la patiente ne suit pas vos conseils, préférant attendre un peu... Elle revient une semaine plus tard avec de la fièvre, et un choc lombaire gauche. Il n'y a pas de signes cliniques de gravité. Vous proposez, après l'ECBU:

- A. Fluoroquinolones en 1ere intention, si pas de prise dans les 6 derniers mois
- B. Cotrimoxazole en 1ere intention
- C. Une injection IM de ceftriaxone
- D. Un sachet de fosfomycine trométamol

# Cas clinique n°1

L'ECBU réalisé objective  $10^7$  E Coli sauvage.  
Vous adaptez votre traitement:

- A. Relais par Amoxicilline
- B. Maintien de la fluoroquinolone
- C. Relais par cotrimoxazole
- D. Relais par Amoxicilline acide clavulanique



# Cas clinique n°1

L'ECBU réalisé objective  $10^7$  E Coli sauvage.  
Vous adaptez votre traitement:

- A. Relais par Amoxicilline
- B. Maintien de la fluoroquinolone
- C. Relais par cotrimoxazole
- D. Relais par Amoxicilline acide clavulanique

# Cas clinique n°1

Grâce à vos bons soins, Angèle guérit. Trois mois plus tard, elle revient pour des brûlures mictionnelles, sans fièvre, mais cette fois, elle est enceinte à 8 semaine d'aménorrhée. Vous proposez une antibiothérapie probabiliste par:

- A. Nitrofurantoïne 100 mg trois fois par jour pendant 7 jours
- B. Fosfomycine trométamol 1 sachet
- C. Ofloxacine 200 mg trois fois par jour pendant 7 jours
- D. Cotrimoxazole 800/160 mg 1 comprimé matin et soir pendant 7 jours

# Cas clinique n°1

Grâce à vos bons soins, Angèle guérit. Trois mois plus tard, elle revient pour des brûlures mictionnelles, sans fièvre, mais cette fois, elle est enceinte à 8 semaine d'aménorrhée. Vous proposez une antibiothérapie probabiliste par:

- A. Nitrofurantoïne 100 mg trois fois par jour pendant 7 jours
- B. Fosfomycine trométamol 1 sachet
- C. Ofloxacine 200 mg trois fois par jour pendant 7 jours
- D. Cotrimoxazole 800/160 mg 1 comprimé matin et soir pendant 7 jours

# Indications des fluoroquinolones

Infection urinaire:

Chez la femme: **aucune place dans les cystites** (même chez la femme enceinte, même chez la femme à risque de complications), reste utile dans la prise en charge des **pyélonéphrites**

## Colonisation versus infection: choix et durée des molécules chez la femme

	Cystite aigue simple	Cystite a risque de complications	Colonisation urinaire femme enceinte	Cystite femme enceinte	PNA
fosfomycine-trométamol	PU (P)	PU (P)	PU (D)	PU (P)	
pivmécillinam	3j (P)	7j (D)	7j (D)	7j (P)	
nitrofurantoïne		7j (P) / 7j (D)	7j (D)	7j (D)	
amoxicilline		7j (D)	7j (D)	7j (D)	10j (D)
triméthoprime			7j (D)	7j (D)	
Triméthoprime sulfaméthoxazole			7j (D)	7j (D)	10j (D)
Amox -AC			7j (D)	7j (D)	10j (D)
FQ					P / 7j (D)
cefixime					10 j (D)
ceftriaxone					P / 7j (D)

	1 <sup>er</sup> intention
	2 <sup>e</sup> intention
	3 <sup>e</sup> intention
	4 <sup>e</sup> intention
	5 <sup>e</sup> , 6 <sup>e</sup> intention

P: probabiliste  
D: sur documentation, en relais

Peut-on utiliser les FQ au cours de la grossesse et de l'allaitement ?

# Les FQ pendant la grossesse ?

- Recours possible à la **ciprofloxacine**, si nécessaire
- **Contre-indication** au cours de la grossesse & allaitement (RCP) pour les autres
- Données animales : atteinte fœtale du cartilage et des os
- Cas d'arthropathie chez les **jeunes enfants** traités par FQ
  - Proportionnel à la dose, la durée de traitement et la concentration locale
- Données cliniques : anomalies non retrouvées, non tératog au 1er T
- Etudes pharmaco-épidémiologiques (2019, 2022) **rassurantes**
  - Pas d'augmentation du risque d'arthropathie après exposition in utero aux FQ

# Indications des fluoroquinolones: infection urinaire masculine

AVANT:  
Recommandation  
2017:

	Choix antibiotique selon la sensibilité
1 <sup>er</sup> choix	Ciprofloxacine, lévofloxacine
2 <sup>ème</sup> choix	Cotrimoxazole (SMX-TMP)
3 <sup>ème</sup> choix	Céfotaxime, ceftriaxone
4 <sup>ème</sup> choix	Céfoxitine ( <i>E. coli</i> ), pipéracilline-tazobactam, témocilline
5 <sup>ème</sup> choix	Imipénème, méropénème Ertapénème (si ≥ 80 kg : 1 g x 2)

- Durée de traitement:
  - 14 j si ciprofloxacine, lévofloxacine, cotrimoxazole,  $\beta$ -lactamines injectables
  - 21 j pour les autres molécules OU si uropathie sous jacente non corrigée





# Indications des fluoroquinolones: infection urinaire masculine

2023:

Prostatite:

- En probabiliste: C3G, FQ en 2e intention SI pas de prise dans les 6 mois
- Sur documentation: balance bénéfice/risque à évaluer (versus cotrimoxazole++)

# Indications des fluoroquinolones: Cystite masculine?

> En Grande Bretagne <https://www.nice.org.uk/guidance/ng109>

> En Suède *Nederlands Huisartsen Genootschap Urineweginfecties NHG 2013* <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/urineweginfecties>

> Aux Pays bas *Läkemedelsverket Läkemedelsbehandling av urinvägsinfektioner i öppenvård behandlingsrekommendation 2017* Available from <https://lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso>



Pas de fièvre = pas d'infection tissulaire = pas d'infection prostatique

Réduction de la durée de traitement?

# Indications des fluoroquinolones: Cystite masculine?



Effect of 7 vs 14 Days of Antibiotic Therapy on Resolution of Symptoms Among Afebrile Men With Urinary Tract Infection

A Randomized Clinical Trial

Dimitri M. Drekonja, MD, MS, Barbara Trautner, MD, PhD, [...], and James R. Johnson, MD

IU masculine sans fièvre:  
durée ATB

US 2021: Etude de non infériorité, randomisée contrôlée en double aveugle vs placebo

- 272 patients (âge médian 69 ans), SFU sans fièvre (dont HBP, cancer de prostate, I Ren....)

- Ciprofloxacin ou cotrimoxazole jusqu'à J7 puis placebo ou poursuite jusqu'à J14

# Indications des fluoroquinolones: Cystite masculine?

Critère principal de jugement: guérison clinique à J14

➤ **NON INFERIORITE** d'un traitement de 7 jours versus 14

Critère secondaire: rechute dans les 30 jours

> Pas de différence significative

Primary and Secondary Outcomes			
Characteristic	No./total No. (%)		Absolute difference, %
<b>Resolution of UTI symptoms 14 days after stopping active antimicrobials</b>	<b>7-Day antimicrobial + 7-day placebo group</b>	<b>14-Day antimicrobial group</b>	<b>(1-sided 97.5% CI)<sup>a</sup></b>
As-treated population (primary analysis)	122/131 (93.1)	111/123 (90.2)	2.9 (-5.2 to ∞)
As-randomized population	125/136 (91.9)	123/136 (90.4)	1.5 (-5.8 to ∞)
<b>Recurrence of UTI symptoms within 28 days of stopping study medication (secondary outcome)</b>	<b>7-Day antimicrobial + 7-day placebo group</b>	<b>14-Day antimicrobial group</b>	<b>Absolute difference, % (2-sided 95% CI)<sup>b</sup></b>
As-treated population	13/131 (9.9)	15/123 (12.9)	-3.0 (-10.8 to 6.2)
As-randomized population	14/136 (10.3)	23/136 (16.9)	-6.6 (-15.5 to 2.2)

# Indications des fluoroquinolones

Prostatite : 14 jours  
Cystite: 7 jours



données PROSTASHORT : 7 jours pour une infection urinaire fébrile de l'homme ne paraît pas raisonnable (ou alors profil patient à mieux déterminer)

# Indications des fluoroquinolones

INFECTION URINAIRE DE L'HOMME: MOLÉCULES  
L'HOMME (SANS FIÈVRE!) EST-IL UNE FEMME  
COMME LES AUTRES?

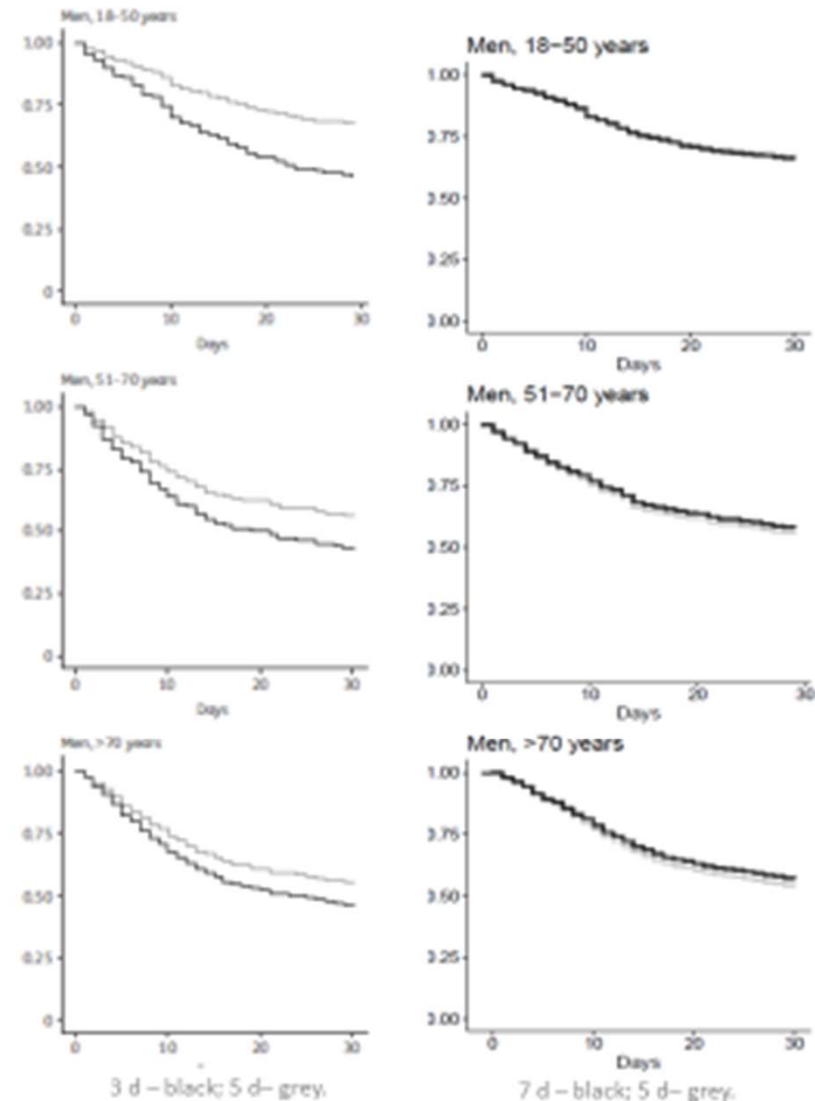
**Treatment duration of pivmecillinam in men, non-pregnant and pregnant women for community-acquired urinary tract infections caused by *Escherichia coli*: a retrospective Danish cohort study**

Jonas Bredtoft Boel<sup>1†</sup>, Filip Jansåker<sup>2,3\*†</sup>, Frederik Boëtius Hertz<sup>1</sup>, Katrine Hartung Hansen<sup>2</sup>, Sara Thønnings<sup>3</sup>, Niels Frimodt-Møller<sup>2</sup> and Jenny Dahl Knudsen<sup>3</sup>

JAC, étude rétrospective Danoise, 2010-2016:  
2524 hommes

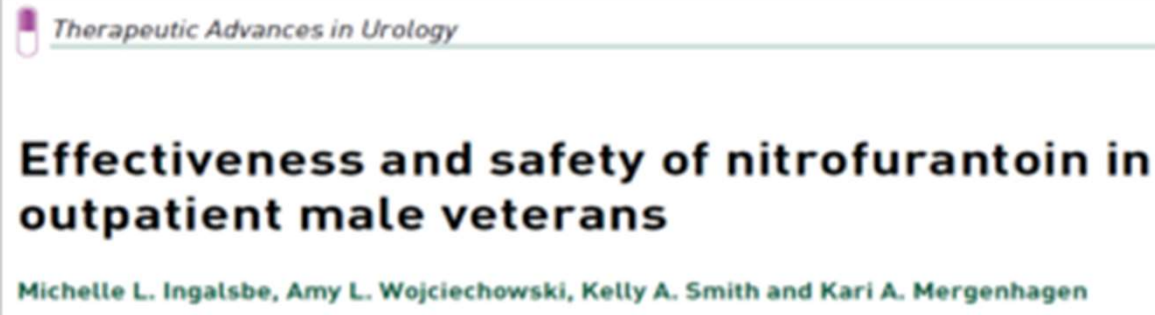
Critère de jugement: nouvelle prescription ou hospitalisation pour IU a J14 et J30

> pivmecillinam 5 j (400 mgx3) est aussi efficace que 7 j pour prévenir le risque de récurrence d'IU a E Coli (mais pas 3 jours!)



# Indications des fluoroquinolones

INFECTION URINAIRE DE L'HOMME: MOLÉCULES  
*L'HOMME (SANS FIÈVRE!) EST-IL UNE FEMME COMME  
LES AUTRES?*



Cohorte rétrospective USA, 2004-2013

- 801 hommes (dont SAD et Iren) âge médian 73 ans
- Critère principal: guérison = pas de SC ni nouvelle prescription atb dans les 14 jours après l'arrêt
- nitrofurantoïne 50 à 100 mg 2 à 4 fois par jour: 80% guérison si IU a BGN et Cl > 60 ml/min

# INFECTION URINAIRE DE L'HOMME: MOLÉCULES L'HOMME (SANS FIÈVRE!) EST-IL UNE FEMME COMME LES AUTRES?

Open Forum Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



## Fosfomycin vs Ertapenem for Outpatient Treatment of Complicated Urinary Tract Infections: A Multicenter, Retrospective Cohort Study

Noah Wald-Dickler,<sup>1,2</sup> Todd C. Lee,<sup>3</sup> Soodhida Tengraphaphorn,<sup>4</sup> Susan M. Euler-Wil,<sup>1,2</sup> Nina Wang,<sup>1</sup> Tyler Degener,<sup>1,2</sup> Carolyne Kao,<sup>1,2</sup> Matthew C. Phillips,<sup>1,2</sup> Edward Cho,<sup>1,2</sup> Catherine Cananan,<sup>5</sup> Paul Holton,<sup>1,2</sup> and Brad Spellberg<sup>1</sup>

USA, 2021, cohorte rétrospective

- 110 hommes traités par fosfomycine, 212 par ertapenem (dont SAD, âge 53 +/-16 ans), exclusion des prostatites
- pas de différence significative de **guérison sans rechute à J30**, différents schémas posologiques

**Table 3. Outcomes for Fosfomycin Subgroups by IV Lead-in Duration and Dosing Interval**

Duration of IV Therapy Lead-in	None (n = 15), No. (%)	1–3 Days (n = 38), No. (%)	4–5 Days (n = 44), No. (%)	≥6 Days (n = 13), No. (%)	P Value
Clinical success at 30 d	10 (66.7)	22 (57.9)	27 (61.4)	10 (76.9)	.6
Resolution at last follow-up	7 (46.7)	23 (60.3)	30 (68.2)	11 (84.6)	.2
Absence of relapse	9 (60.0)	24 (63.2)	31 (70.5)	8 (61.5)	.8
Fosfomycin dosing interval	Every 24 h (n = 29)	Every 48 h (n = 59)	Every 72 h (n = 22)		
Clinical success at 30 d	18 (62.1)	40 (67.8)	14 (63.4)		.9
Resolution at last follow-up	18 (62.1)	35 (59.3)	15 (68.2)		.8
Absence of relapse	19 (65.5)	37 (62.7)	16 (72.7)		.7





## ANTIBIOTHÉRAPIE EN EHPAD

Recommandations destinées aux prescripteurs, rédigées en janvier 2023 par les CRATB ARA, OMeDIT ARA, CPIAS ARA, à partir des recommandations de l'ANSM, de la HAS et de la SPILF. Inspirées de la plaquette de recommandations élaborées par les Services de Maladies Infectieuses du CH de Tourcoing et des CHRU d'Amiens et de Lille.

Rappel : l'application des précautions standard permet de contrôler la transmission croisée des infections en collectivité

### Sources d'information en ligne :

CRATB : [cratb-aura.fr](http://cratb-aura.fr)  
Antibioclie : [antibioclie.com](http://antibioclie.com)  
SPILF : [infectiologie.com](http://infectiologie.com)  
GPR : [sitegpr.com](http://sitegpr.com)  
ADF : [adf.asso.fr](http://adf.asso.fr)  
CPIAS ARA : [cpias-auvergnerrhonealpes.fr](http://cpias-auvergnerrhonealpes.fr)

## Sphère urinaire

### \* Cystite homme ou femme

- Cystite = signes fonctionnels urinaires sans fièvre
- L'aspect et l'odeur des urines ne sont pas des signes d'infection
- ECBU systématique (ne pas faire de bandelette urinaire)
- Autant que possible ne traiter qu'après documentation microbiologique

Si symptômes bruyants, traitement probabiliste possible

1. Nitrofurantoïne 100mg x 3/j
2. Fosfomycine-trométamol 3g

puis adapter selon l'antibiogramme :

### → Cystite femme : privilégier selon sensibilité (ordre à respecter)

1. Amoxicilline 1g x 3/j (DTT=7j)
2. Pivmecillinam 400mg x 2/j (DTT=7j)
3. Nitrofurantoïne 100mg x 3/j (DTT=7j)
4. Fosfomycine-trométamol 3g à J1-J3-J5 (= 3 prises)

### → Cystite homme :

- Cotrimoxazole 800/160mg 1cp x 2/j (DTT=7j)
- OU Fosfomycine-trométamol 3g à J1-J3-J5 (= 3 prises) \*
- OU Nitrofurantoïne 100mg x 3/j (DTT=7j) \*
- OU Pivmecillinam 400mg x 2/j (DTT=7j) \*

\* Prescription hors AMM chez l'homme

# Cas clinique n°2

# Cas clinique n°2

Vous recevez en consultation de maladies infectieuses Gérard, 75 ans, qui présente un écoulement sur la cicatrice de sa prothèse de genou posée il y a 8 mois.

Ce patient diabétique de type 2, obèse, a été opéré pour gonarthrose avec mise en place d'une prothèse totale de genou gauche. Dans les suites, la cicatrice est restée longtemps inflammatoire, mais a fini par se fermer avec les soins locaux et 10 jours d'Augmentin prescrits par son médecin généraliste.

Deux mois plus tard, alors qu'il présente des douleurs permanentes, la cicatrice devient érythémateuse puis se remet à couler....

# Cas clinique n°2

Vous l'hospitalisez et arrivez rapidement au diagnostic d'infection chronique sur prothèse de genou.

La ponction réalisée retrouve un *staphylococcus aureus* méticilline sensible.

Il est opéré avec changement en un temps de sa prothèse.

## ATB

	Staphylococcus aureus CM (mg/l)
Oxacilline	S
Kanamycine	S
Gentamicine	S
Erythromycine	S
Clindamycine-2	S
Pristinamycine	S
Quinupristine/Dalfopristine	S
Tétracycline	S
Doxycycline	S
Minocycline	S
Lévofloxacine	I
Cotrimoxazole	S
Nitrofurantoine	S
Rifampicine	S
Fosfomycine	S
Acide Fusidique	S
Vancomycine	S
Teicoplanine	S
Daptomycine	S
Linézolide	S

# Cas clinique n°2

Quelle antibiothérapie allez vous privilégier pour le relais oral?

- A. Lévofoxacine clindamycine
- B. Lévofoxacine rifampicine
- C. Clindamycine rifampicine
- D. Cotrimoxazole rifampicine
- E. Pas de relais oral, maintien de l'antibiothérapie IV

# Cas clinique n°2

Quelle antibiothérapie allez vous privilégier pour le relais oral?

- A. Levofloxacin clindamycine
- B. Levofloxacin rifampicine
- C. Clindamycine rifampicine
- D. Cotrimoxazole rifampicine
- E. Pas de relais oral, maintien de l'antibiothérapie IV



Intérêt ++ des quinolones en association avec la rifampicine sur les infections ostéoarticulaires staphylococciques sur matériel

# Cas clinique n°2

3 semaines plus tard, il revient pour d'importantes douleurs au niveau des 2 épaules. Vous suspectez une tendinopathie sous quinolones.

- A. Impossible, le délai d'exposition est trop court !
- B. Vous stoppez les quinolones et les remplacez par une autre molécule.
- C. Cela contre indique l'utilisation ultérieure de cette classe médicamenteuse.
- D. Vous préconisez du repos.

# Cas clinique n°2

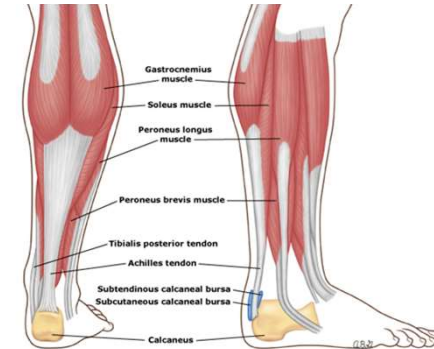
3 semaines plus tard, il revient pour d'importantes douleurs au niveau des 2 épaules. Vous suspectez une tendinopathie sous quinolones.

- A. Impossible, le délai d'exposition est trop court !
- B. Vous stoppez les quinolones et les remplacez par une autre molécule.
- C. Cela contre indique l'utilisation ultérieure de cette classe médicamenteuse.
- D. Vous préconisez du repos.



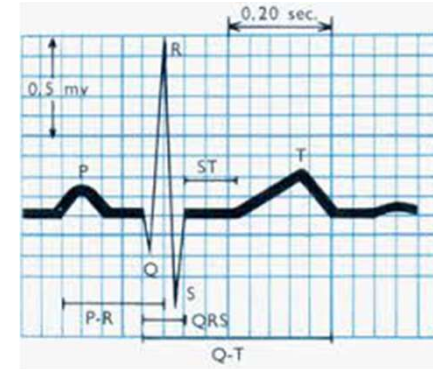
# Tendinopathie

- Dès les premiers jours de traitement (médiane 8 j), 1<sup>er</sup> mois ++
- Uni ou bilatérale
- Tous les tendons peuvent être touchés
  - Tendon d'Achille le + souvent atteint
  - Rupture tendineuse décrite
- Augmentation du risque sous FQ : 2 à 4 fois vs population générale
- FDR : âge > 60 ans, corticothérapie orale, transplantation d'organes, insuffisance rénale
- CAT : arrêt immédiat de la FQ dès les 1<sup>er</sup> douleurs tendineuses, contre-indication ultérieure à toute la classe
  - Evolution favorable dans le mois suivant, séquelles chez 10% des patients



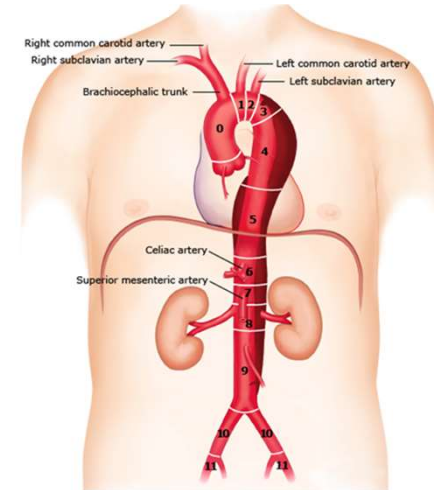
# Allongement du QT

- Inhibition du canal K dépendant (KCHN2)
  - Torsades de pointe décrites
- Les + à risque : moxifloxacin, lévofloxacin, ciprofloxacine
- CAT : éviter les FQ chez les patients qui ont déjà un QT allongé ou d'autres FDR (hypoK+, hypoMg, bradycardie, sexe F, âge...) ou d'autres médicaments qui allongent le QT
- Si nécessaire, contrôle de l'intervalle QT au Tmax puis à l'équilibre (5 ½ vies)



# Dissection et anévrisme aortique

- Risque x 2 d'anévrisme et de dissection aortique
  - Dans les 90 j suivant l'exposition aux FQ
  - Risque absolu **faible** (< 0,1% des patients)
- Risque augmente avec FDR d'anévrisme (sexe M, âge > 55 ans, tabac, HTA, athérosclérose, ATCD familiaux, pré existence d'anévrisme ou dissection, SD Marfan, Ehlers Denlos, maladie de Horton...)
- Physiopathologie : atteinte des fibres de collagènes
  - Similaire tendinopathies



# Troubles neuropsychiatriques

- Clinique : anxiété, euphorie, confusion, cauchemars, dépression, et plus rarement de convulsions
  - Lié au passage de la BHE
- FDR : sujet âgé
  - Vérifier la fonction rénale et l'adaptation posologique
- Evolution favorable à l'arrêt de la FQ

# Profil d'effets indésirables des FQ

- Troubles musculo-squelettiques (tendinopathie)
- Troubles cardiovasculaires (troubles du rythme cardiaque, anévrisme et dissection aortique, atteinte des valves cardiaques)
- Troubles neuropsychiatriques
- Neuropathies périphériques
- Colite à *Clostridium difficile*
- Phototoxicité
- Hypersensibilité retardée
  - Rash maculopapuleux
- Hépatotoxicité
  - 1/100 000, 1 à 4 sem après le début, atteinte hépatocellulaire
- Exacerbation de myasthénie
  - Blocage neuromusculaire

## Quinolones: effets indésirables

Cohorte rétrospective IOA, 200 patients, 187 sous quinolones, durée médiane 112 jours: 10 effets indésirables (5%) (betalactamines: 11%; glycopeptides 9%, rifampicine 6%)

**TABLE 3** Description of the SAE observed for the main antimicrobials used<sup>a</sup>

Antimicrobial(s) ( <i>n</i> )	Type of SAE <sup>a</sup> ( <i>n</i> )	CTCAE <sup>b</sup> grade ( <i>n</i> )	Time from treatment initiation to SAE (median [IQR]) (days)
β-Lactams (17): ASP <sup>c</sup> (13), others (4)	Hematologic disorders (7), acute kidney injuries (4), allergic reactions (3), hepatobiliary disorders (2), cognitive disturbance (1)	Grade 3 (13), grade 4 (4)	28.0 (7.0–63.0)
Fluoroquinolones (10)	Allergic reactions (6), acute kidney injuries (2), hematologic disorders (1), hepatobiliary disorders (1)	Grade 3 (3), grade 4 (6), grade 5 (1)	20.0 (12.5–49.25)
Glycopeptides (9)	Allergic reactions (5), acute kidney injuries (3), hematologic disorders (1)	Grade 3 (5), grade 4 (3)	20.0 (2.0–20.0)
Rifampin (7)	Allergic reactions (4), vomiting (2), blood bilirubin increase (1)	Grade 4 (3), grade 3 (4)	20.0 (20.0–24.5)

<sup>a</sup> SAE, severe adverse event.

<sup>b</sup> CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events.

<sup>c</sup> ASP, antistaphylococcal penicillin.

# Neuropathie périphérique



- Apparition n'importe quand au cours du traitement
- Durée : mois, voire années après arrêt
- Atteinte sensitive ou sensitivo-motrice
- FDR : sexe masculin, âge > 60 ans
- Physiopathologie : inconnue
  - Inflammation nerveuse, ischémie, métabolites toxiques, accumulation de radicaux libres
- CAT : arrêt de la FQ dès l'apparition de symptômes

**Tableau : Recommandations relatives aux indications des fluoroquinolones chez l'adulte en 2023**

	1 <sup>e</sup> intention	En alternative	Pas d'indication
Angine et rhinopharyngite			X
Otite			X
Infection dentaire			X
Sinusite		X	
Pneumonie		X	
Légionellose	Forme grave, immunodéprimé	X	
Cystite			X
Pyélonéphrite aiguë	En probabiliste (si pas de prise dans les 6 mois)	En relais	
Infection urinaire masculine fébrile		X	
Infections digestives		X	
Infections ostéoarticulaires	Sur documentation		
Infections cutanées			X
Infections sexuellement transmissibles			X

**Références bibliographiques :** 1. Comité des référentiels de la SPILF. Actualisation de la liste des antibiotiques critiques disponibles en France pour l'exercice libéral et en établissements de santé. Janvier 2022. <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/saisine-dgs-atb-critique-9-fev-22-v3.pdf> | 2. Chidiac, C. et al. Mise au point sur le bon usage des fluoroquinolones administrées par voie systémique chez l'adulte (ciprofloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine, norfloxacine, ofloxacine, péfloxacine). <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/Recos/2015-MAP-fluoroquinolones-SPILF.pdf> | 3. Haute Autorité de Santé. Choix et durées d'antibiothérapie préconisées dans les infections bactériennes courantes. Recommandations de bonne pratique. 2021. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3278764/fr/choix-et-durees-d-antibiotherapie-preconisees-dans-les-infections-bacteriennes-courantes](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3278764/fr/choix-et-durees-d-antibiotherapie-preconisees-dans-les-infections-bacteriennes-courantes) | 4. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Recommandations. <https://www.infectiologie.com/fr/recommandations.html#uti>



**Merci pour votre attention !**

Des questions ??

# Références

- [48007 \(encepp.eu\)](http://48007.encepp.eu)
- <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/antibiotiques-de-la-famille-des-fluoroquinolones-administres-par-voie-systemique-ou-inhalee-rappel-des-restrictions-dutilisation>
- <https://www.infectiologie.com/fr/actualites/position-de-la-spilf-sur-les-effets-indesirables-des-fluoroquinolones -n.html>
- [le-crat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=ciprofloxacine](http://le-crat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=ciprofloxacine)