host Stratégie Multimodale Fluoroquinolones

move
Votre réseau de santé
Dein Gesundheitsnetzwerk



Prescrivez juste, protégez plus.

Guide médical du

bon usage des fluoroquinolones administrées par voie systémique

www.move.eu

CHC GROUPE SANTÉ
KLINIK ST. JOSEF ST. VITH
ST. NIKOLAUS HOSPITAL EUPEN

Sommaire

Pourquoi un guide de bonnes pratiques dédicacé aux fluoroquinolones ? 3

Consommations en fluoroquinolones 4

Effets collatéraux de l'usage des fluoroquinolones 8

1. Résistances acquises 8
2. Impact sur la flore commensale 10
3. Sélection du *Clostridioïdes difficile* 11
4. Effets secondaires 11

Règles de prescription pour un usage optimisé des fluoroquinolones 13

Profil d'activité in vitro 15

Indications restreintes de traitement et durées recommandées 17

1. Indications thérapeutiques 17
2. Indications prophylactiques 19

Pharmacocinétique 20

1. Absorption 20
2. Distribution 20
3. Métabolisation 21
4. Élimination 21

Posologies recommandées 22

Interactions médicamenteuses 25

1. Combinaisons à éviter 25
2. Combinaisons pour lesquelles une modification thérapeutique devrait être envisagée 25
3. Combinaisons nécessitant une surveillance 26

Alternatives empiriques aux fluoroquinolones 27

Bibliographie 28

I. Pourquoi un guide de bonnes pratiques dédicacé aux fluoroquinolones ?

Depuis leur mise sur le marché, l'intérêt clinique des fluoroquinolones s'est accompagné d'une large utilisation en pratique, que ce soit dans la communauté, les établissements de longs séjours ou les institutions hospitalières.

Bien que l'efficacité de cette classe pharmacologique ne soit plus à démontrer, il est nécessaire de tenir compte de leurs **effets collatéraux** sur le développement des **résistances antibactériennes** ainsi que sur le microbiote commensal.

L'impact des fluoroquinolones, fréquemment prescrites dans le cadre d'infections du tractus urinaire, sur l'émergence de résistances des uropathogènes est bien démontré dans la littérature. En outre, **une forte corrélation entre la consommation** des fluoroquinolones **et l'augmentation des taux de pathogènes ESBL** suggère que l'usage des fluoroquinolones est associé à l'acquisition de gènes codant pour ESBL.

Les fluoroquinolones possèdent un profil de sécurité peu favorable. Les **effets secondaires potentiellement graves et irréversibles** pouvant être induits par l'utilisation de ces antibiotiques ont été rappelés par l'European Medicines Agency (EMA) dans ses recommandations de sécurité publiées en 2018, relayées par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

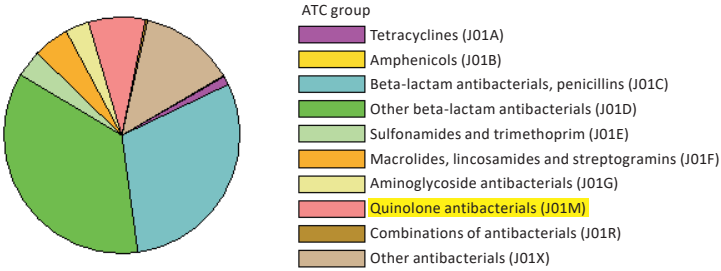
Pour ces raisons, la réduction de la consommation des fluoroquinolones à 5% de la consommation totale d'antimicrobiens du groupe ATC J01 (antibactériens à usage systémique) figure comme un objectif national depuis 2014.

Ces Bonnes Pratiques ont pour objectif de guider le prescripteur afin d'assurer une **utilisation optimisée** de ces antibiotiques, en précisant les **principes** d'un traitement par fluoroquinolones et la **liste limitative de leurs indications recommandées**.

II. Consommations en fluoroquinolones

A l'échelle européenne, d'après le rapport PPS 2022-2023 (Etude de prévalence ponctuelle dans les hôpitaux Européens participant, des infections nosocomiales et de la consommation associées en antibiotiques), les fluoroquinolones apparaissent **à la 4e place des antibiotiques les plus fréquemment prescrits**, dans les hôpitaux participants à l'étude.

Distribution of antibacterials for systemic use (ATC group J01) used in acute care hospitals on the day of the PPS, by group at 3rd ATC level (n= 128 540 reported antibacterials), ECDC PPS 2022–2023



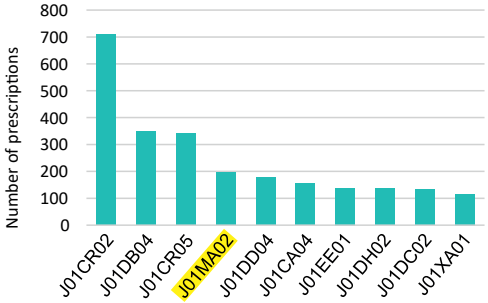
Combinations of penicillins including beta-lactam inhibitors (J01CR) accounted for 71.8% of all penicillins (Figure 45), of which amoxicillin and enzyme inhibitor (J01CR02) accounted for 47.4%, and piperacillin and enzyme inhibitor (J01CR05) for 44.2%. Penicillins with extended spectrum (J01CA) made up 16.0% of all penicillins and included predominantly amoxicillin (41.5%) and ampicillin (38.0%).

Dans les **hôpitaux belges participants**, l'usage des fluoroquinolones (code ATC J01MA) représente **9% de la consommation** en antibiotiques à usage systémique :

ATC code (level 4)	Name	Number of prescriptions	% J01
J01	Antibacterials for systemic use	3,321	100
J01AA	Tetracyclines	36	1.1
J01BA	Amphenicols	4	0.1
J01CA	Penicillins with extended spectrum	213	6.4
J01CE	Beta-lactamase sensitive penicillins	15	0.5
J01CF	Beta-lactamase resistant penicillins	80	2.4
J01CG	Beta-lactamase inhibitors	1	0.0

J01CR	Combinations of penicillins, incl. betalactamase inhibitors	1,052	31.7
J01DB	First-generation cephalosporins	352	10.6
J01DC	Second-generation cephalosporins	132	4.0
J01DD	Third-generation cephalosporins	300	9.0
J01DE	Fourth-generation cephalosporins	49	1.5
J01DF	Monobactams	6	0.2
J01DH	Carbapenems	136	4.1
J01EA	Trimethoprim and derivates	2	0.1
J01EB	Short-acting sulfonamides	3	0.1
J01EC	Intermediate-acting sulfonamides	2	0.1
J01EE	Combinations of sulfonamides and trimethoprim	144	4.3
J01FA	Macrolides	77	2.3
J01FF	Lincosamides	88	2.6
J01GB	Aminoglycosides	36	1.1
J01MA	Fluoroquinolones	299	9.0
J01MB	Other quinolones	1	0.0
J01RA	Combinations of antibacterials	23	0.7
J01XA	Glycopeptide antibacterials	121	3.6
J01XB	Polymyxins	10	0.3
J01XD	Imidazole derivatives	82	2.5
J01XE	Nitrofuran derivatives	30	0.9
J01XX	Other antibacterials	27	0.8

Dans ces mêmes hôpitaux belges, la ciprofloxacine apparait comme le 4e antibiotique les plus utilisé :



ATC	Antimicrobial	% J01
J01CR02	Amoxicillin and enzyme inhibitor	20.0
J01DB04	Cefazolin	9.8
J01CR05	Piperacillin and enzyme inhibitor	9.6
J01MA02	Ciprofloxacin	5.6
J01DD04	Ceftriaxone	5.0
J01CA04	Amoxicillin	4.4
J01EE01	Sulfamethoxazole and trimethoprim	3.9
J01DH02	Meropenem	3.8
J01DC02	Cefuroxime	3.7
J01XA01	Vancomycin	3.3

Un rapport de consommation (2020 à 2023) des fluoroquinolones au sein de nos institutions hospitalières a été publié en septembre 2024.

https://webhopital.antibiogarde.org/actualites/detail/340

III. Effets collatéraux de l'usage des fluoroquinolones

1 RÉSISTANCES ACQUISES

Les fluoroquinolones sont des antibiotiques à **haut potentiel de sélection de résistances bactériennes.** Le risque d'acquisition de résistances varie avec les espèces bactériennes. Les résistances acquises sont **croisées entre fluoroquinolones**, avec différents niveaux d'expression phénotypique. Certaines sont transférables d'une bactérie à l'autre (résistances plasmidiques).

L'émergence de bactéries Gram négatif productrices de β-lactamase à spectre élargi (ESBL) est corrélée avec l'usage des fluoroquinolones.

D'après le dernier rapport publié par l'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) relatif à la surveillance de l'antibiorésistance en Europe (*Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023 (2022 data)*), voici les différents germes (*table 1*) concernés par les mécanismes de résistances aux fluoroquinolones.

Table 1 Bacterial species–antimicrobial agent combinations presented in this report for 2021

Bacterial species	Antimicrobial group/agent or specific resistance mechanism	Antimicrobial agent(s)
E. coli	Aminopenicillins	Ampicillin or amoxicillin
	Third-generation cephalosporins	Cefotaxime, ceftriaxone or ceftazidime
	Carbapenems	Imipenem or meropenem
	Fluoroquinolones	Ciprofloxacin, levofloxacin or ofloxacin
	Aminoglycosides	Gentamicin or tobramycin
K. pneumoniae	Third-generation cephalosporins	Cefotaxime, ceftriaxone or ceftazidime
	Carbapenems	Imipenem or meropenem
	Fluoroquinolones	Ciprofloxacin, levofloxacin or ofloxacin
	Aminoglycosides	Gentamicin or tobramycin
P. aeruginosa	Piperacillin-tazobactam	Piperacillin-tazobactam
	Ceftazidime	Ceftazidime
	Carbapenems	Imipenem or meropenem
	Fluoroquinolones	Ciprofloxacin or levofloxacin
	Aminoglycosides	Tobramycin
Acinetobacter spp.	Carbapenems	Imipenem or meropenem
	Fluoroquinolones	Ciprofloxacin or levofloxacin
	Aminoglycosides	Gentamicin or tobramycin

S. aureus	MRSA	Cefoxitin or oxacillina
	Fluoroquinolones	Ciprofloxacin, levofloxacin or ofloxacinb
	Rifampicin	Rifampicin
S. pneumoniae	Penicillins	Penicillin or oxacillinc
	Third-generation cephalosporins	Cefotaxime or ceftriaxone
	Fluoroquinolones	Levofloxacin or moxifloxacind
	Macrolides	Azithromycin, clarithromycin or erythromycin
E. faecalis	High-level aminoglycoside resistance	Gentamicin
E. faecium	Aminopenicillins	Ampicillin or amoxicillin
	High-level aminoglycoside resistance	Gentamicin
	Vancomycin	Vancomycin

MRSA: meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

[a] For EARS-Net, MRSA is based on AST results for cefoxitin or, if unavailable, oxacillin. AST results reported for cloxacillin, dicloxacillin, flucloxacillin or meticillin are accepted as a marker for oxacillin resistance if oxacillin is not reported. If no phenotypic results are available, data from molecular confirmation tests (detection of mecA gene PCR or a positive PBP2A-agglutination test) are accepted as a marker for MRSA. For CAESAR, MRSA is based on cefoxitin or, if unavailable, oxacillin. If neither were available, data from molecular confirmation tests (detection of mecA gene by PCR or a positive PBP2A-agglutination test) are accepted as a marker for MRSA.

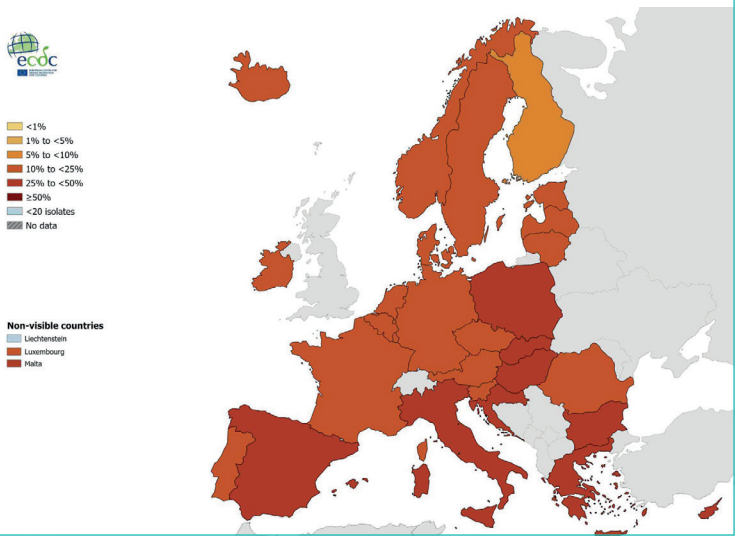
[b] For EARS-Net, AST results for norfloxacin are also accepted if neither ciprofloxacin, levofloxacin nor ofloxacin results are available.

[c] Penicillin results are based on penicillin or, if unavailable, oxacillin.

[d] For EARS-Net, AST results for norfloxacin are also accepted if neither levofloxacin nor moxifloxacin results are available.

Néanmoins, seul l'*Escherichia coli* dispose de données chiffrées avec, pour la Belgique, des **taux de résistance pouvant atteindre 10 à 24 %** (Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023-2021 data, ECDC) :

Figure 1. *Escherichia coli*, Percentage of invasive isolates resistant to fluoroquinolones (ciprofloxacin/levofloxacin/ofloxacin), by country, EU/EEA, 2022



Ces taux se vérifient chez nous. L'épidémiologie locale (prélèvements réalisés chez le patient adulte, MontLégia, 2023) montre les taux de résistances suivants :

Bactérie	Antibiotique	Pourcentage de résistance
URINES		
E. coli	Ciprofloxacine (CIP)	**15,9**
K. pneumoniae	Ciprofloxacine (CIP)	**18,1**
P. mirabilis	Ciprofloxacine (CIP)	**29,1**
E. faecium	Levofloxacine (LEV)	**92,9**
HÉMOCULTURES		
E. coli	Ciprofloxacine (CIP)	**13,7**
S. epidermidis	Ciprofloxacine (CIP)	**47,6**
K. pneumoniae	Ciprofloxacine (CIP)	**12,5**
S. hominis	Ciprofloxacine (CIP)	**32,5**
VOIES RESPIRATOIRES INFÉRIEURES		
H. influenzae	Ciprofloxacine (CIP)	1,1
	Moxifloxacine (MOX)	2,7
E. coli	Ciprofloxacine (CIP)	7,1
K. pneumoniae	Ciprofloxacine (CIP)	8,2

2 IMPACT SUR LA FLORE COMMENSALE

Les fluoroquinolones provoquent une diminution importante des bactéries à Gram négatif aérobies. Elles impactent dans une moindre mesure la flore intestinale anaérobie.

Les traitements par fluoroquinolones **sélectionnent également des mutants résistants au sein du microbiote** intestinal (*E. coli*) et rhino-pharyngé (*streptocoques alpha-hémolytiques*), quelles que soient les doses utilisées.

3 SÉLECTION DU *CLOSTRIDIOÏDES DIFFICILE*

Les thérapies par fluoroquinolones sont **hautement associées** à la prolifération intestinale de souches de ***Clostridioïdes difficile*** et à la sélection de souches de résistance de haut niveau aux fluoroquinolones. Elles sont hautement corrélées à la survenue de **colites pseudomembraneuses**.

4 EFFETS SECONDAIRES

Les fluoroquinolones possèdent un **profil de sécurité défavorable**. Elles peuvent occasionner des **effets secondaires graves invalidants durables et potentiellement irréversibles**. Ceux-ci sont repris dans une note rappelant les **restrictions en matière d'utilisation des fluoroquinolones, publiée depuis 2019 par** l'Agence Européenne des Médicaments (EMA). Ces restrictions, instaurées en 2019, s'appuient sur une étude menée à l'échelle européenne en 2018.

Pour accéder à la note du PRAC publiée en mai 2023, consulter le site de l'AFMPS

En parallèle, les conditions de remboursement des fluoroquinolones en Belgique ont été revues à la baisse en mai 2018, fidèles à la liste limitative d'indications d'usage de celles-ci.

Une **attention particulière** est nécessaire chez le **sujet âgé** et/ou chez les patients présentant des **facteurs de risques** (insuffisance rénale, corticothérapie, transplantation d'organes solides, patients sous anti-hyperglycémiants (risque d'hypoglycémie), etc).

Les fluoroquinolones causent entre autres les **effets indésirables** suivants, pour certains irréversibles :

- ✓ Troubles musculo-squelettiques, tendinopathies
- ✓ Neuropathies périphériques
- ✓ Troubles du rythme cardiaque : bradycardie, torsade de pointe (allongement de l'intervalle QT)
- ✓ Anévrisme et dissection aortique, en particulier chez les sujets âgés ou patients avec FR, régurgitation/insuffisance des valves cardiaques
- ✓ Troubles neuropsychiatriques
- ✓ Hépato toxicité
- ✓ Colites infectieuses à *Clostridioïdes difficile*
- ✓ Photosensibilisation, photo-allergie (érythème, eczéma)

IV. Règles de prescription pour un usage optimisé des fluoroquinolones

L'utilisation conforme et optimisée des fluoroquinolones repose sur plusieurs **principes et recommandations de prescription.**

- ✓ Absence de contre-indications et **rapport bénéfices/risques favorable**,
- ✓ **Sur documentation** microbiologique d'un germe sensible **et en l'absence d'alternatives thérapeutiques sensibles** dotées d'une diffusion suffisante dans le tissu infecté
- ✓ **Empiriquement, uniquement** chez le patient **allergique** aux antibiotiques de première intention, selon l'indication
- ✓ Pour une **indication conforme**
- ✓ **Choix optimal de la molécule** selon le profil spécifique d'activité antibactérienne et la diffusion tissulaire
- ✓ **Adaptation posologique** au germe concerné (normes EUCAST), à la fonction rénale et au tissu infecté
- ✓ **Pour une durée adéquate,** selon l'indication
- ✓ **Shift iv-per os dans le cas d'infections graves traitées par antibiothérapie IV :** en cas de documentation à germe ESBL ou en l'absence d'alternatives orales sensibles *(ex.co-trimoxazole R)*
- ✓ Eventuellement associée à un autre antibiotique selon le site d'infection et le germe concernés (par exemple l'association de rifampicine et de levofloxacine pour des infections des prothèses) sur avis de l'infectiologue
- ✓ En cas d'antécédents de traitement(s) par fluoroquinolones durant les 6 derniers mois : sur documentation et indication justifiée uniquement (ex. infection ostéo-articulaire), *sur avis obligatoire de l'infectiologue*

*Les fluoroquinolones ne doivent **pas être prescrites*** :

✓ En cas de **contre-indications**

- Antécédents de réactions allergiques aux fluoroquinolones,
- Antécédents de tendinopathies
- Épilepsie (risque accru de convulsions) ou utilisations concomitante d'autres médicaments susceptibles de provoquer des convulsions
- Prédisposition aux troubles du rythme cardiaque : allongement de l'intervalle QT congénital et iatrogène (! aux thérapies concomitantes, par exemple : métoclopramide, cisapride, erythromycine, clarithromycine, antiarythmiques Ia et III, antidépresseurs tricycliques,...)
- Grossesse et allaitement
- Déficit en G6PD (risque d'hémolyse)

✓ **Empiriquement, en l'absence d'allergie** IgE médiée aux antibiotiques de première intention

✓ **Empiriquement, en cas d'antécédents d'intolérance digestive** attribuable à d'autres antibiotiques (ex. pénicilline + inhibiteur de β-lactamase)

✓ **Sur documentation, en présence d'alternatives thérapeutiques adéquate**

✓ **Thérapie par** fluoroquinolones, quelle que soit l'indication, **durant les 6 derniers mois** (sauf exception, sur avis obligatoire de l'infectiologue)

Chez l'enfant, les fluoroquinolones ne sont pas recommandées en première intention sur base d'atteinte du cartilage chez les jeunes animaux en laboratoire. Cependant, il n'y a pas de preuves de lésions articulaires cliniquement pertinentes chez l'enfant. Il faut faire la balance risque-bénéfice chez les patients sans autres alternatives acceptables comme pour les patients atteints de mucoviscidose ou dans les infections urinaires compliquées à germes résistants.



Avant de prescrire une fluoroquinolone :

✓ Tenez compte du rapport bénéfices/risques potentiel, selon les facteurs de risques du patient

✓ Assurez-vous qu'il n'existe aucune autre alternative antibiotique adéquate et sensible

V. Profil d'activité in vitro

Les fluoroquinolones (FQ) disponibles sur le marché belge sont la **ciprofloxacine** (FQ de 2e génération), la **levofloxacine** et la **moxifloxacine** (FQ de 3egénération, dites « *antistreptococciques* »). Elles possèdent une **bactéricidie** rapide, **concentration-dépendante** ainsi qu'un effet post-antibiotique prolongé.

Leur activité antibactérienne *in vitro* varie d'une fluoroquinolones à l'autre. Ainsi, les fluoroquinolones possèdent **un profil d'action spécifique :**

Espèces bactériennes	Ciprofloxacine	Levofloxacine	Moxifloxacine
Aérobies strictes			
Neisseria gonorrhoea	Sur sensibilité documentée		
Neisseria meningitidis	Prophylaxie uniquement		
Pseudomonas aeruginosa			
Acinetobacter baumannii			
Stenotrophomonas maltophilia		si co-trimoxazole R uniquement	
Campylobacter jejuni	Uniquement testée par le labo		
Campylobacter coli			
Mycobacterium tuberculosis			
Anaérobies strictes			
Clostridium perfringens			
Fusobacterium			
Peptostreptococcus			
Bacteroïdes fragilis			
Prevotella			

Espèces bactériennes	Ciprofloxacine	Levofloxacine	Moxifloxacine
Aéro-anaérobies			
Staphylocoques	Uniquement testée par le labo		
MRSA			
Streptococcus pneumoniae		Allergie β-lactamines	
Enterobactéries			Non recommandé
Haemophilus influenzae			
Enterococcus faecalis	UTI non compliquées uniquement		Shift iv per os endocardite à Enterococcus spp, si CMI < 1
Enterococcus faecium			
Intracellulaires			
Legionella pneumophila	Non recommandé	Si azithromycine R	Si azithromycine R
Mycoplasma pneumoniae	Non recommandé		
Chlamydophilia pneumoniae	Non recommandé		

VI. Indications restreintes de traitement et durées recommandées

1 INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Le tableau ci-dessous reprend les indications thérapeutiques limitatives des fluoroquinolones, **sur documentation et en l'absence d'alternatives thérapeutiques sensibles**.

Indication	Condition	Molécule de choix
Pneumonie documentée à *Legionella pneumophila* (Ag urinaires + et/ou PCR + sur prélèvement respiratoire)	**Si *Legionella sp* macrolide R** (azithromycine) ou **intolérance/allergie à l'azithromycine,** ou **forme grave**	Moxifloxacine 400 mg q24h ou levofloxacine* **750** mg q24h, = 2ème ligne de traitement J7 à J10, sauf immunosupression (J14 à J21)
Infection urinaire masculine documentée, sans atteinte rénale ou prostatique	**Si** documentation à **germe co-trimoxazole R**	Ciprofloxacine 500 mg q12h, J7
Prostatite bactérienne documentée	Relais iv-per os d'une thérapie probabiliste par ceftriaxone IV Germe **co-trimoxazole R**	Ciprofloxacine **500 à 750(*) mg q12h** J14 (si nécessaire, prolongation sur avis spécialiste) (*) considérer HD si germe sensible à hautes doses (ex. Pseudomonas aeruginosa)
Orchi-épididymite documentée à *Enterobacterales*	Ecarter (PCR) infection à *Chlamydia*/gonocoques, et prélèvement urinaire préalables si infection due à *N. gonorrhoeae* : ! taux de R ++ FQ	Ciprofloxacine 500 mg q12h J14
Gastro-entérite documentée à *Salmonella* non-thyphi	**Si macrolides R** (azithromycine, clarithromycine) **et co-trimoxazole R** Pas de FQ si acquisition à l'étranger (haut taux de R)	Ciprofloxacine 500 mg q12h ou levofloxacine* 500 mg q24h, J5 à J7, sauf immunosupression (J14)

Indication	Condition	Molécule de choix
Gastro-entérite documentée à *Shigella sp.*	Si macrolides (azithromycine) et co-trimoxazole R	Ciprofloxacine 500 mg q12h ou levofloxacine* 500 mg q24h J3
Infections ostéo-articulaires documentées	Relais per os d'une antibiothérapie IV Si prothèse et/ou infection à MRSA : considérer bithérapie, sur consultation d'infectiologie	Ciprofloxacine **750** mg q12h 6 semaines de thérapie antibactérienne au total Infection de prothèse : 6 à 12 semaines, sur avis d'infectiologie
Infections du pied diabétique documentées	Relais per os d'une antibiothérapie IV efficace Sur avis spécialisé et documentation *adéquate (prélèvements profonds de bonne qualité)*	Levofloxacine* 750 mg q24h ou ciprofloxacine **750** mg q12h Durée : 1 à 6 semaines selon la situation clinique, voire plus si nécessaire, sur avis d'infectiologie
TT empirique des foyers infectieux chez les patients **allergiques aux β-lactamines**	Allergie **IgE-médiée** aux pénicillines et céphalosporines	*Choix selon l'origine suspectée de l'infection*
Tuberculose multi-résistante documentée	consultation d'infectiologie obligatoire	

* la levofloxacine n'est pas au formulaire thérapeutique du St. Nikolaus Hospital (Eupen). Prescrire l'alternative (ciprofloxacine, moxifloxacine) selon l'indication

2 INDICATIONS PROPHYLACTIQUES

Prophylaxie chirurgicale	
Intervention	**Molécule de choix**
Chirurgie ophtalmologique	
Chirurgie de la cataracte + implant	Lévofloxacine 500 mg per os, la veille au soir et 2h avant l'intervention ! uniquement en cas d'allergie à la cefuroxime 1 mg/0.1 ml en injection intra-camérulaire (Aprokam®)
Chirurgie de la cataracte + implant, avec effraction de la chambre postérieure	Lévofloxacine IV, administration peropératoire unique
Plaies oculaires traumatiques	Lévofloxacine IV, à l'induction, max 48h
Chirurgie urologique	
Résection transuréthrale de la vessie	Lévofloxacine 500 mg per os, 2h avant
Cystoscopie thérapeutique	
Résection transuréthrale de la prostate (RTUP)	
Biopsie transrectale de la prostate	

Se référer au guide d'antibioprophylaxie chirurgicale et de prévention de l'endocardite infectieuse (publication MOVE octobre 2023) pour plus d'informations.

Prophylaxie médicale		
Indication	**Condition**	**Molécule de choix**
Prophylaxie primaire ou secondaire des Infections Spontanées du Liquide d'Ascite (ISLA)	Patients atteints de cirrhose	Ciprofloxacine 500 mg per os q24h (en remplacement de la norfloxacine, hors marché)
Prophylaxie des infections invasives à méningocoques, suspectées ou démontrées	**Uniquement :** ✓ personnes vivant sous le même toit et contacts étroits ✓ personnel soignant et médical : si exposition sans protection aux sécrétions respiratoires du patient	ciprofloxacine 500 mg, ***dose unique***, dans les 24 à 48h de la suspicion ou du diagnostic

VII. Pharmacocinétique

1 ABSORPTION

La **biodisponibilité orale** des fluoroquinolones est excellente. Un traitement par voie orale peut être prescrit dès le début du traitement, tout en offrant un niveau comparable d'exposition de l'antibiotique. En cas de contre-indication(s) à la voie orale, le traitement est initié par voie parentérale. Un **relais par voie orale** peut être réalisé facilement et rapidement : après 48h d'apyrexie, en cas d'amélioration clinique de la pathologie traitée et/ou leucocytes en diminution ou normalisés.

Molécule	Biodisponibilité orale (%)	T ½ (h)
Ciprofloxacine	70	3-5
Lévofloxacine	± **99**	6-8
Moxifloxacine	**90**	10

L'**absorption** digestive des fluoroquinolones est **diminuée par l'administration concomitantes de cations polyvalents** (préparations d'aluminium, magnésium, calcium, zinc et fer). Les fluoroquinolones ne doivent pas être administrées en même temps que des aliments ou des médicaments qui contiennent du calcium (produits laitiers), de l'aluminium, du magnésium, du zinc ou du fer. Si nécessaire, espacer leur administration de 2h de la prise de ces cations.

2 DISTRIBUTION

Après administration orale ou intraveineuse, les fluoroquinolones sont largement distribuées dans la plupart des liquides extracellulaires et intracellulaires. Les fluoroquinolones diffusent de manière excellente dans les reins, la prostate, le poumon, les os, les tissus mous, l'œil, le système nerveux central (LCR). Bien que les fluoroquinolones aient une excellente distribution dans différents organes, elles devraient si possible être réservées aux infections ostéo-articulaires.

Elles passent la membrane cellulaire et s'accumulent dans les phagocytes, cibles des bactéries intracellulaires. Dès lors, ces antibiotiques sont adaptés au traitement de nombreuses infections tissulaires et aux infections causées par des germes intracellulaires (ex. *Legionella pneumophilia,* germes atypiques).

3 MÉTABOLISATION

Exception faite de la lévofloxacine, les fluoroquinolones subissent une **métabolisation hépatique** aboutissant à des métabolites inactifs.

La lévofloxacine est très faiblement métabolisée (5 % de la dose administrée est excrétée sous forme de métabolites).

4 ELIMINATION

L'excrétion des fluoroquinolones est **majoritairement rénale**, sauf pour la moxifloxacine, et, dans une moindre mesure, la ciprofloxacine. Ces deux molécules ont une clairance rénale et hépatique. Des **ajustements posologiques** sont nécessaires selon les voies prédominantes d'élimination des fluoroquinolones (cfr 8. Posologies recommandées).

VIII. Posologies recommandées

Le tableau suivant reprend les posologies recommandées à doses standards et hautes doses, **chez le patient adulte** avec ou sans insuffisance rénale et/ou hépatique.

Ciprofloxacine		
Posologie	**Adaptation eGFR**	**Adaptation à la fonction hépatique**
Doses standards per os : 500 mg q12h	eGFR < 30 ml/min : 500 mg q24h	Child-Pugh A à C : pas d'ajustement nécessaire ; Considérer l'arrêt de la ciprofloxacine en cas de suspicion de lésion hépatique induite par la FQ (rapport bénéfices/risques)
Doses standards IV : 400 mg q12 h	dialyse : 400 mg q24h	
Hautes doses per os : 750 mg q12h	eGFR entre 30 et 50 ml/min : 500 mg q12h eGFR < 30 ml/min, dialyse : 500 mg q24h	
Hautes doses IV : 400 mg q8h	eGFR < 30 ml/min : 400 mg q12h dialyse : 400 mg q24h	
Lévofloxacine		
Posologie	**Adaptation eGFR**	**Adaptation à la fonction hépatique**
Doses standards per os/IV : 500 mg q24h	eGFR comprise entre 20 et 50 ml/min : 500 mg (J1) puis 250 mg q24h eGFR < 20 ml/min, dialyse : 500 mg (J1) puis 250 mg q48h	Pas d'ajustement nécessaire
Hautes doses per os/IV : 500 mg q12h	eGFR comprise entre 20 et 50 ml/min : 500 mg 1x puis 250 mg q12h eGFR < 20 ml/min, 500 mg 1x puis 125 mg q12h	
Moxifloxacine		
Posologie	**Adaptation eGFR**	**Adaptation à la fonction hépatique**
400 mg q24h per os	Pas d'ajustement nécessaire, même en cas d'insuffisance rénale terminale, dialyse	Pas d'ajustement nécessaire mais précautions (population à risque d'allongement de l'intervalle QT)
400 mg q24h IV		

En dehors d'une insuffisance rénale ou hépatique, il peut être nécessaire **d'adapter les posologies** des fluoroquinolones dans les cas de figures suivants :

✓ Augmentation des doses en cas de germes **« I »** ***sensibles à hautes doses*** (normes EUCAST) → se référer aux schémas PMI pré-encodés existants

✓ Augmentation des doses selon le **tissu infecté** (infections ostéo-articulaires, prostatites) : cirpofloxacine **750** mg q12h per os ou 400 mg q**8**h iv ou **Lévofloxacine 750 mg** q24h

Chez le patient pédiatrique, les fluoroquinolones ne constituent pas le traitement de première intention mais peuvent être utilisées, après évaluation préalable du rapport bénéfices/risques, lorsqu'il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques efficace et sécuritaire. Dans ce cas, il convient de tenir compte des schémas posologiques suivants.

Ciprofloxacine		
Posologie	Adaptation à la fonction rénale, selon eGFR (ml/min	Adaptation à la fonction hépatique
Doses standards per os : 15 mg/kg/dose q12h	eGFR ≥ 30 : pas d'ajustement, eGFR entre 10 et 29 : 10 à 15 mg/kg/dose q18h ; eGFR < 10 : 10 à 15 mg/kg/dose q24h	pas de données
Doses standards IV : 10 mg/kg/dose q12h		
Hautes doses per os : 20 mg/kg/dose q12h (mucoviscidose)		
Hautes doses IV : 10 mg/kg/dose q8h (dose max 400 mg, par admin)		
Levofloxacine		
Posologie	Adaptation à la fonction rénale, selon eGFR (ml/min	Adaptation à la fonction hépatique
Doses standards : - de 6 mois à 4 ans : per os/IV : 8 à 10 mg/kg/dose q12h - à partir de 5 ans : 10 mg/kg/dose q24h (dose max 500 mg)	eGFR ≥ 30 : pas d'ajustement, eGFR 10 à 29 : 5 à 10 mg/kg/dose q24h, eGFR < 10 : 5 à 10 mg q48h	aucune adaptation nécessaire
Hautes doses per os/IV : 10 mg/kg/dose q24h (dose max 750 mg)		

Moxifloxacine(*)		
Posologie	Adaptation à la fonction rénale, selon eGFR (ml/min	Adaptation à la focntion hépatique
Doses standards per os/IV : ≥ 3 mois à < 2 ans : 6 mg/kg/dose q12h (dose max 200 mg, par admin); 2 à 5 ans : 5 mg/kg/dose q12h (dose max 200 mg, par admin); 6 à 11 ans : 4 mg/kg/dose q12h, dose max 200 mg, par admin); ≥ 12 ans et poids < 45 kg : 4 mg/kg/dose q12h (dose max 200 mg, par admin); ≥ 12 ans et poids > 45 kg : 400 mg q24h (posologie adulte)	pas de données, pas d'adaptation posologique chez l'adulte	pas de données, pas d'adaptation posologique chez l'adulte
Hautes doses per os/IV : non applicable	non applicable	non applicable

(*) données pédiatriques limitées (Up-To-Date)

Pour plus d'information sur les normes EUCAST, consultez le site de l'EUCAST

IX. Interactions médicamenteuses

Comme tous les médicaments, les fluoroquinolones peuvent interagir avec d'autres médicaments. Ces interactions peuvent influencer l'efficacité du traitement ou causer des effets indésirables. Il est donc **important de connaître les médicaments et/ou les compléments alimentaires** pris par le patient avant de prescrire une fluoroquinolone **ou de penser à une alternative**.

La liste suivante reprend *quelques exemples* d'interactions médicamenteuses avec les fluoroquinolones :

1 COMBINAISONS À ÉVITER

- ✓ Tizanidine (Sirdalud®) : augmentation des concentrations plasmatiques de tizanidine, hypotension, bradychardie etc (contre-indication)
- ✓ Pimozide (Orap Forte®) : augmentation des concentrations plasmatiques de pimozide
- ✓ Dompéridone (Motilium®) : potentialisation de l'allongement QT

2 COMBINAISONS POUR LESQUELLES UNE MODIFICATION THÉRAPEUTIQUE DEVRAIT ÊTRE ENVISAGÉE

- ✓ Multivitamines et minéraux (ADEK, sels de fer/calcium/magnésium/aluminium) : diminution de la concentration plasmatique des fluoroquinolones, risque d'échec thérapeutique (séparer les prises d'au moins 2h)
- ✓ Théophylline (Xanthium®) : augmentation des concentrations plasmatiques de théophilline et augmentation de la toxicité associée
- ✓ Zolpidem (Stilnoct®) : augmentation des concentrations plasmatiques du zolpidem et de la toxicité associée (étourdissement, somnolence, léthargie)

3 COMBINAISONS NÉCESSITANT UNE SURVEILLANCE

- ✓ Synergie avec les médicaments connus pour allonger l'intervalle QT : dompéridone, metoclopramide, cisapride, erythromycine, azithromycine, clarithromycine, antiarythmiques (amiodarone,…), antidépresseurs tricycliques, clozapine, olanzapine, halopéridol, ondansétron, méthadone… (ECG : contrôler l'intervalle QT)
- ✓ Troubles de la glycémie chez les patients diabétiques traités par agent oral hypoglycémiant (surveillance de la glycémie)
- ✓ Corticostéroïdes : augmentation du risque de tendinopathies et de rupture de tendons
- ✓ Anti-inflammatoires non stéroïdiens (ibuprofène, diclofenac, aspirine,…) : augmentation des taux plasmatiques des fluoroquinolones : augmentation du risque d'effets secondaires neurologiques, notamment des convulsions
- ✓ Synergie avec certains antiépileptiques (carbamazépine (Tégrétol) : abaissement du seuil épileptogène
- ✓ Antagonistes de la vitamine K (acénocoumarol (Sintrom®, …) : potentialise l'effet de l'anticoagulant (monitoring de l'INR/ temps de prothrombine)

Pour plus d'informations en matière d'interactions médicamenteuses avec les fluoroquinolones, consulter **Up-To-Date** et les **RCP des fluoroquinolones**.

X. Alternatives empiriques aux fluoroquinolones

Chez les patients sans notion d'allergie et/ou d'autres contre-indications aux antibiotiques de première intention, il est opportun de préférer l'usage des antibiotiques suivants, selon l'indication :

Indications	**Alternatives empiriques aux fluoroquinolones**
UTI basse (cystitis-like) chez la femme, compliquée ou non	Fosfomycine 3g per os *dose unique* (CI si eGFR < 10 ml/min) ou nitrofurantoïne 100 mg q8h, J5 à J7 si UTI compliquée (CI si eGFR < 30 ml/min) Si eGFR < 10 ml/min uniquement : ceftriaxone 2g q24h En cas d'antécédents à germes uropathogènes multi-résistants (ex : E coli ESBL, Klebsiella spp ESBL) : avis infectiologue
UTI masculine basse	Eusaprim Forte 800/160 mg q12h, J7
Prostatite	Ceftriaxone iv 2g q24h, relais per os dès que possible, durée minimale de traitement : J14
UTI hautes, pyélonéphrite avec ou sans sepsis	Ceftriaxone i.v 2 gr/24h +/- amikacine 15-20 mg/kg (J1-J3) si patient septique. Relais per os en fonction de l'évolution clinique et des résultats de l'antibiothérapie. Eusaprim Forte 800/160 mg q12h, J7 +/- amikacine J1 à J3 *si sepsis ou suspicion de BGN résistants*
Infections intra-abdominales, y compris colite infectieuse	Ceftriaxone iv 2g q24h + métronidazole iv 500 mg q8h NB : risque d'échec thérapeutique avec amoxyclav (40% E. coli résistants) et cefuroxime (*)
Infections pulmonaires (pneumopathie bactérienne, EIBPCO,…)	
- Broncho-inhalation	- Amoxicilline/clavulanate 1g/200 mg q6h IV ou 875/125mg q8h per os
- *Streptococcus pneumoniae* confirmé (Ag urinaires, hémoculture, …)	- Amoxicilline (**) 1g q6h IV ou 1g q8h per os
- Sans facteurs de risques pour *Pseudomonas aeruginosa*	- Amoxiclav 1g/200 mg q6h IV ou 875/125mg q8h per os
- Avec facteurs de risques (***) pour *Pseudomonas aeruginosa*	- Cefepime IV 2g q8h +/- amikacine 15 à 20 mg /kg q24h (max J3) si gravité (pneumonie avec instabilité hémodynamique, insuffisance respiratoire, etc) et/ou suspicion de BGN résistants Considérer l'ajout d'azithromycine 500 mg q24h ou de de clarithromycine 500 mg q12h en cas de suspicion d'infection à germes atypiques (*Mycoplasma*, *Chlamydia pneumoniae*)
Révision du traitement dans les 48 à 72h, avec désescalade antibiotique si possible, **sur documentation microbiologique** disponible	

XI. Bibliographie

Bernard J, Armand-Lefèvre L, Luce E, et al. Impact of a short exposure to levofloxacin on faecal densities and relative abundance of total and quinolone-resistant Enterobacteriaceae. Clin Microbiol Infect 2016 ; 22 : 646.e1-646.e4.

ECDC, Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023 (données 2021)

Consommation d'antimicrobiens en Belgique : résultats des surveillances ESAC-Net et BeH-SAC Nosoinfo vol XXVII n°2, 2023

Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) : annual epidemiological report for 2022, ECDC, novembre 2023

Plan d'action nationale Belge « One Health » de lutte contre la résistance aux antimicrobiens, NAP-AMR 2020-2024

Antibioguide belge IGGI, SBIMC/BAPCOC 2022

Up-to-date 2025

Sanford guide APP 2024

Breakpoint tables and dosages, version 12.0, EUCAST

Dosage of antibiotics in adult patients integrating the new EUCAST breakpoint tables (v 13.0, 1/1/2023)

Alternatives à la norfloxacine pour la prévention de l'infection spontanée du liquide d'ascite chez les malades attents de cirrhose, lettre aux professionnels de santé, publication ANSM/SNFGE/SPILF/AFEF 2020

Decreased Outpatient Fluoroquinolone Prescribing Using a Multimodal Antimicrobial Stewardship Initiative, Open Forum Infectious Diseases, mai 2020

Allergies et effets indésirables dus aux fluoroquinolones, Revue Médicale Suisse, avril 2015.

L'équipe HOST (Hospital Outbreak Support Team)
Réseau hospitalier Move
host@move.eu | 0497 58 08 58 (8:00 > 17:00)

www.move.eu

HOSTMOVE-AMS-HOMRS-INFS-002_GuideMedicalUsageFluoroqui (V1-05/2025)