

LES FLUOROQUINOLONES

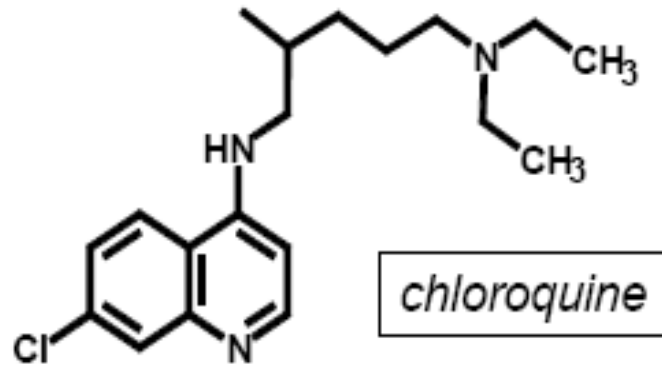
Dr Tiouiri Benaissa. H

COLLEGE DES MALADIES INFECTIEUSES
MICROBIOLOGIE- PARASITOLOGIE – MYCOLOGIE
1ère Journée de Formation sur les anti-infectieux
Monastir, 28 -11- 2008

- Spectre **large** (... *St pneumoniae*, *anaérobies*)
- Excellente **biodisponibilité** orale
- Bonne **diffusion** tissulaire et \neq
- Demi-vie longue pr certaines FQ
- C° élevées: urines+++ rein++ prost++ selles++
- Très **nombreuses** indications cliniques
... **sauf enfant** !
- Qlq effets II^{res} majeurs :
 - phototoxicité
 - tbles du SNC - tendinopathies
 - tbles de la repolarisation.

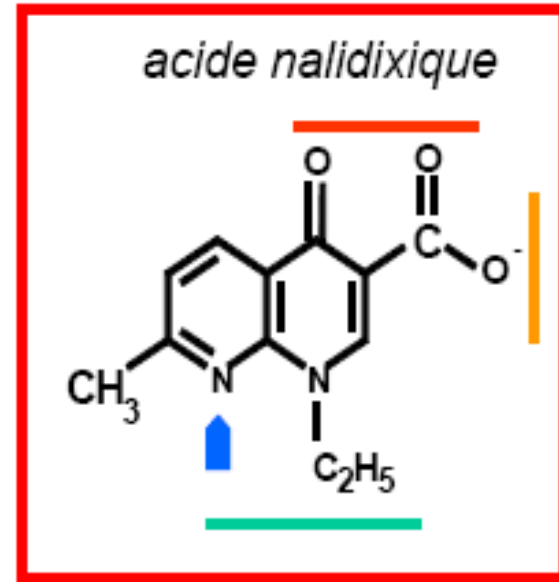
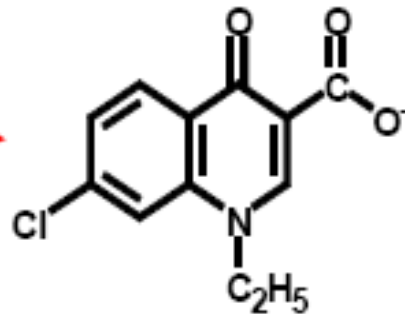
Structure des FQ

De la chloroquine à l'acide nalidixique...



1939

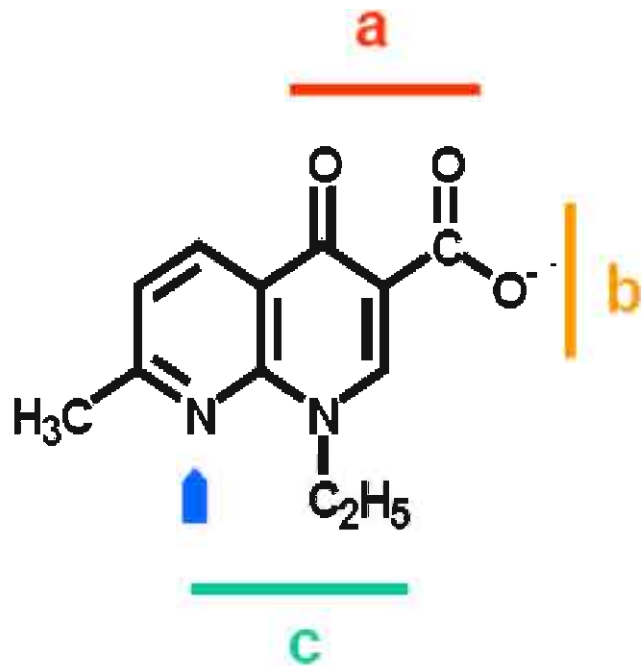
1958



1962

Découverte en 1962 ac nalidixique
7-chloroquinoline = intermédiaire de
synthèse de la chloroquine ayant des
propriétés antibactériennes

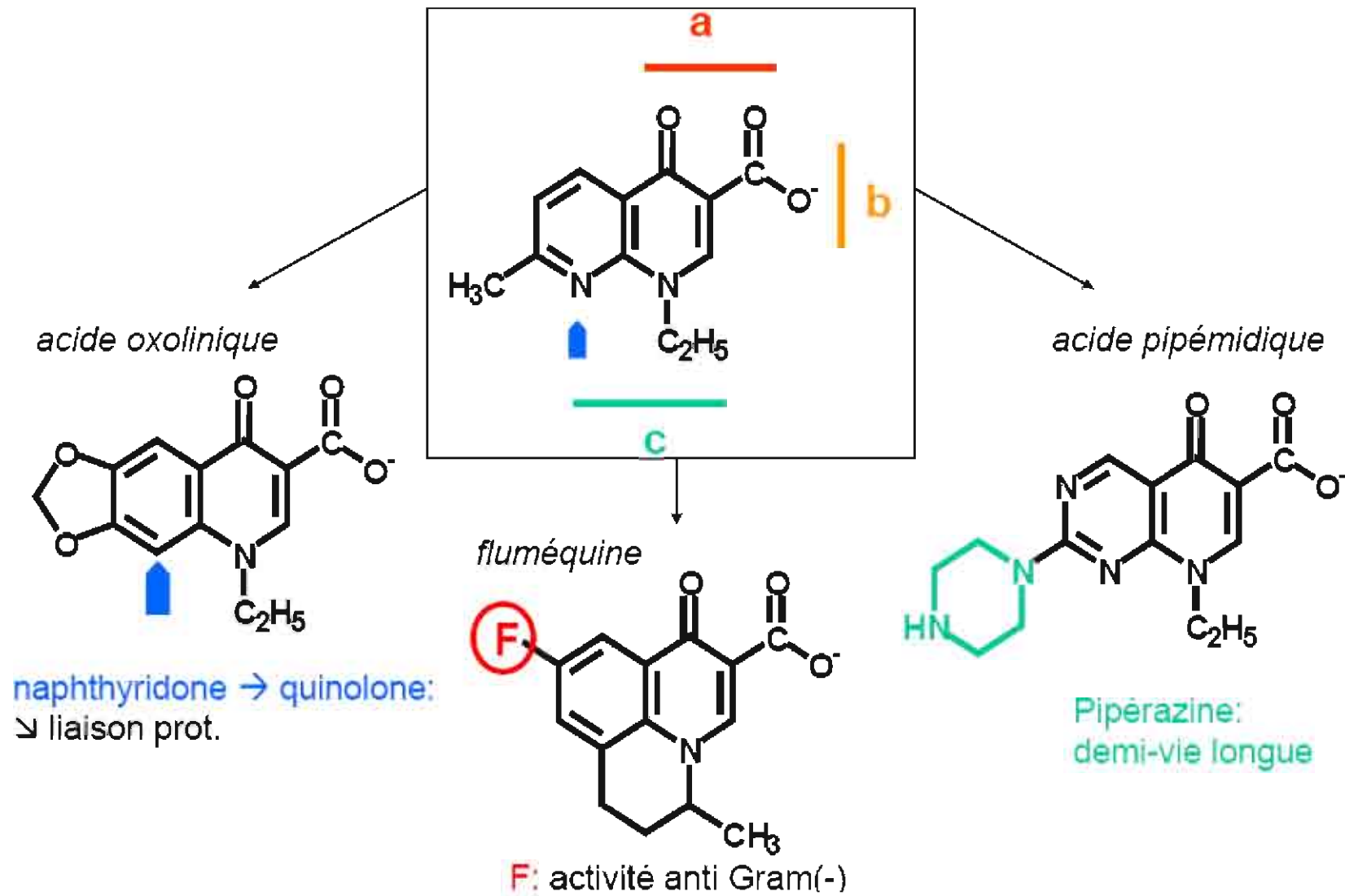
acide nalidixique



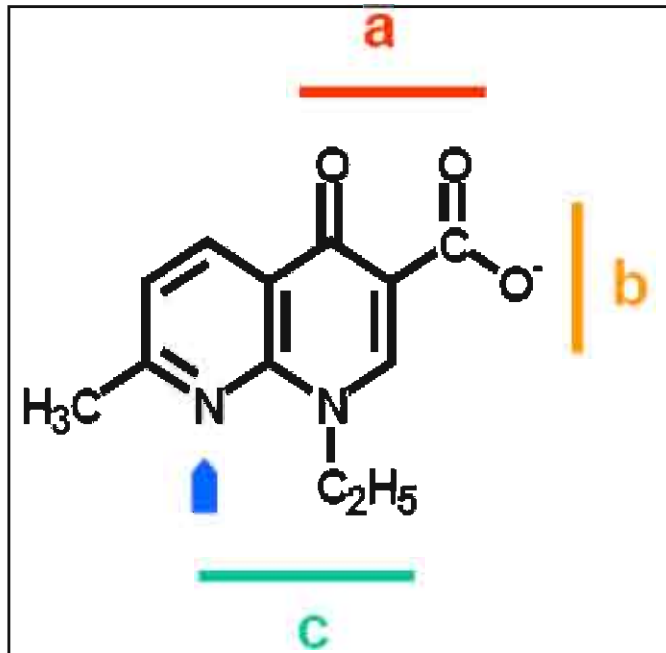
- caractères typiques des fluoroquinolones (a, b, c)
MAIS naphthridone
(N en position 8: 🏠)

- utilité limitée comme médicament
 - spectre très étroit
(*Enterobacteriaceae* uniquement)
 - demi-vie courte (1.5h)
 - liaison aux prot. élevée (90%)

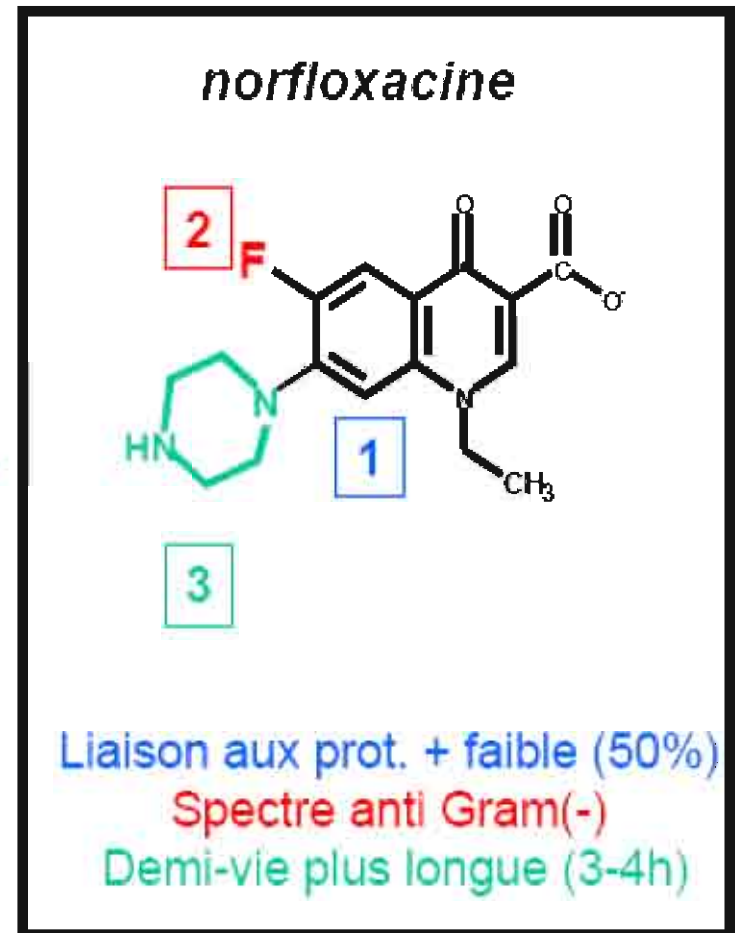
De l'acide nalidixique vers les premières fluoroquinolones



De l'acide nalidixique vers les premières fluoroquinolones



1978



Logique du développement des fluoroquinolones



1ère génération:
essentiellement
anti Gram(-)

2ème génération:
meilleure activité
anti Gram(+)

3ème génération:
essentiellement anti Gram(+)
plus actives sur les anaérobies

1re génération

acide nalidixique

(Negram® , Negram Forte®)

acide pipémidique

(Pipram® , Pipram Forte®)

acide oxolinique

fluméquine

cinoxacine

**Quinolones historiques
« urinaires »**

• 1st generation

- nalidixic acid (NegGam, pipemidic acid (Dolcol)
- oxolinic acid (Uroxin)
- flumequine (Flubactin) (Veterinary use)
- cinoxacin (Cinobac)
- piromidic acid (Panacid)
- rosoxacin (Eradacil)

2e génération

▶ [norfloxacine](#) (Noroxine®)
[ciprofloxacine](#) (Ciflox®,
Cipro®)
[ofloxacine](#) (Oflocet®,
Monoflocet®,
[loméfloxacine](#) (Logiflox®,
Décalogiflox®)
[péfloxacine](#) (Péflacine®)
énoxacine(Enoxor®)

Noroxine: urinaires BGN>FQ1

Autres: polyvalents à usage
systémique

• 2nd generation

- ▶ [norfloxacine](#) (Lexinor, Noroxin)
- [ciprofloxacine](#) (Ciprobay, Cipro,
- [ofloxacine](#) (Floxin, Oxaldin)
- [lomefloxacine](#) (Maxaquin)
- [pefloxacine](#) (Peflacine)
- [enoxacin](#) (Enroxil, Penetrex)

- [fleroxacin](#) (Megalone, **withdrawn**)
- [nadifloxacine](#) (Acuatim, Nadoxin,
- [rufloxacine](#) (Uroflox)

3e génération

lévofloxacin Isomère de l'oflo (Tavanic® ,)

sparfloxacin (Zagam®)

grépafloxacin

gatifloxacin

Activité améliorée sur strepto et atypiques

- **3rd generation**
- levofloxacin (Cravit, Levaquin)
- sparfloxacin (Zagam)
- grépafloxacin (Raxar) **withdrawn**
gatifloxacin (Tequin (**withdrawn**), Zymar) Sometimes reported as fourth generation.
- **moxifloxacin** (avelox, Vigamox)
Sometimes reported as fourth generation.
- pazufloxacin (Pasil, Pazucross)
- balofloxacin (Baloxin)
- temafloxacin (Omniflox) **withdrawn**
- tosufloxacin (Ozex, Tosacin)

4e génération

trovafloxacine (*Trovan*®)

moxifloxacine (*Izilox*®)

gémifloxacine (*Factive*®)

sitafloxacin

clinafloxacin

**Spectre étendu aux
anaérobies stricts**

• 4th generation

• trovafloxacin (Trovan)
(withdrawn)

• gemifloxacin (Factive)
sitafloxacin (Gracevit)

• clinafloxacin

• gatifloxacin

• garenoxacin (Geninax)

• prulifloxacin (Quisnon)

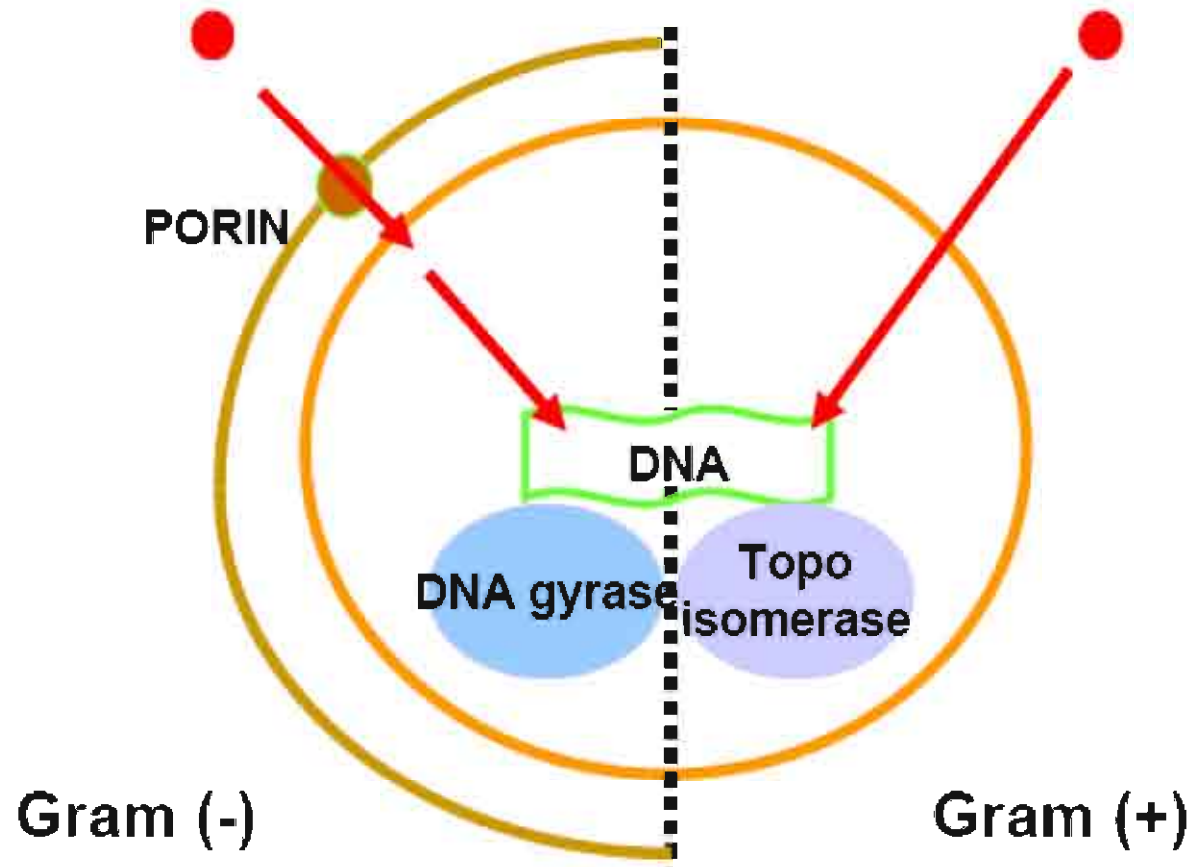
• **In development**

• ecinofloxacin18

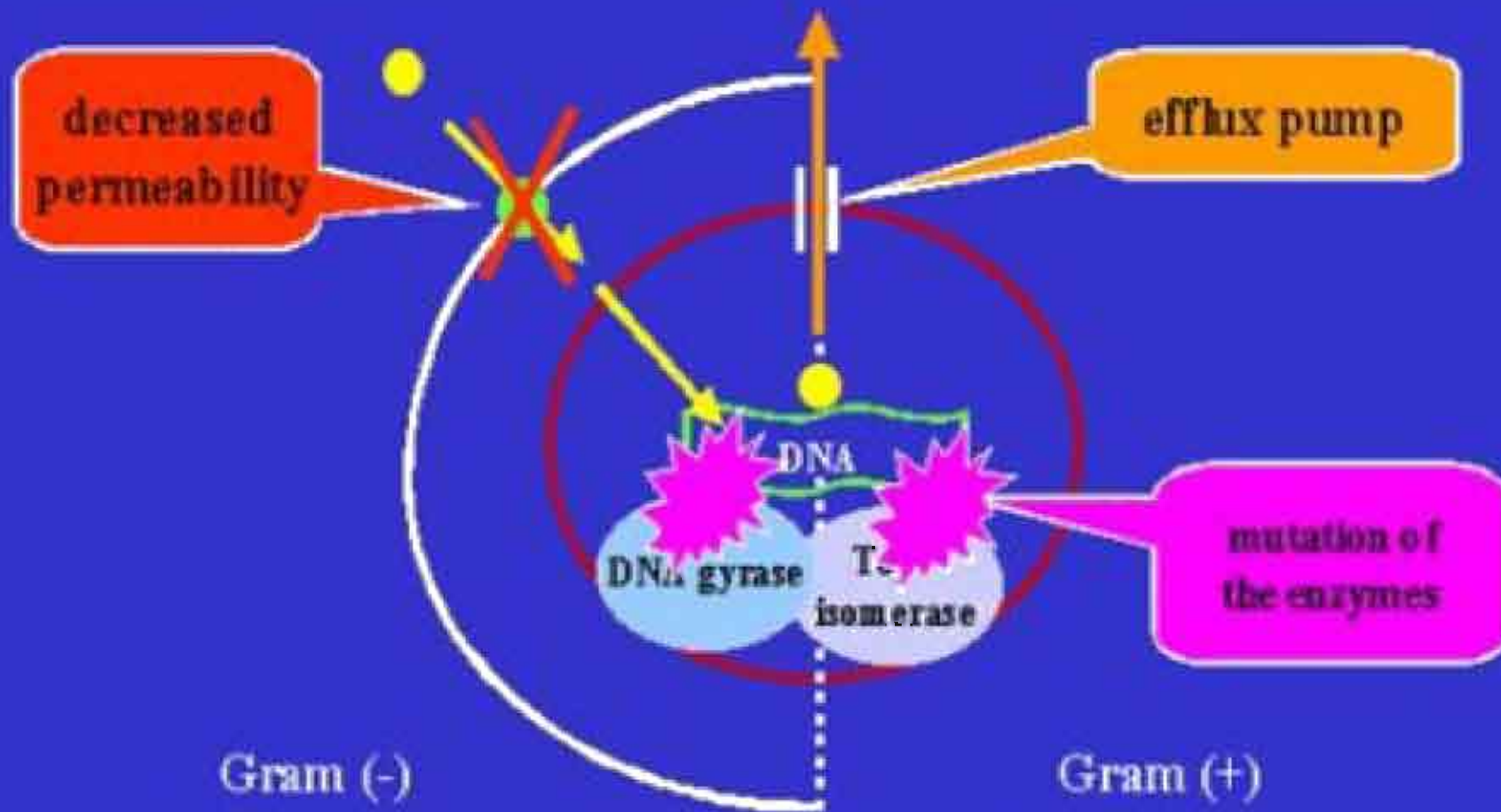
Mécanisme d'action

- Les Quinolones **inhibent** spécifiquement la **synthèse d'ADN bactérien** en agissant sur les topoisomérases de type II :
- l'ADN gyrase : cible préférentielle des bactéries à Gram négatif
- la topoisomérase IV : cible préférentielle des bactéries à Gram positif

Action antibactérienne des fluoroquinolones



Resistance to fluoroquinolones: the basics



Pharmacocinétique des FQ

✚ L'**absorption** des FQ est préférentiellement duodéno-jéjunale.

Absorption **élevée** mais **diminuée** par les cations divalents qui entrent dans la composition des **antiacides**

✚ **Bonne biodisponibilité**

norflo:	30%
cipro:	60-70 %
oflo,peflo:	90 %
levo:	>90%

• **pic sérique rapide:** 1 à 2 h après absorption

✚ **la fixation protéique** plasmatique est faible,

ciprofloxacinine = 30-40%,

ofloxacinine = 5-10%

levofloxacinine = 30%

✚ **le volume de distribution** est élevé

ciprofloxacinine = 2,2 - 2,8 l/kg,

ofloxacinine = 1,4 - 1,6 l/kg,

pefloxacinine = 1,5 l/kg)

✚ **faible poids moléculaire** → **diffusion tissulaire élevée*** → concentrations FQ pouvant atteindre 2 x les taux sériques

Diffusion moins bonne dans les compartiments dits « à barrière » (oeil, SNC) ainsi que dans les larmes et la salive .

✚ **Diffusion cellulaire élevée** → traitement des inf° à germes intracellulaires (*legionella*)

Diffusion cellulaire ds les **phagocytes** = forme de transport possible du médicament

* *sauf norflo*

✚ L'élimination est variable selon les molécules :

Rénale et/ou hépatique



Ajustement des doses ds certaines situations

- **□ la ciprofloxacine**
- **50% ds les urines** (sous forme inchangée) et
- **50% par la bile** (métabolisée : 20 %, les métabolites étant inactifs) (eno,flero,norflo)

- **□ l'ofloxacine**
- **85- 95%** ds les **urines** (sous forme inchangée);
- le reste : élimin° biliaire (sous forme faiblement métabolisée).

- **□ la pefloxacine**
- **-90 % élimin° biliaire**(métabolisée : 35 %)
- -élimin° urinaire très faible

- **□ La levofloxacine**
- -élimination urinaire++

La demi-vie plasmatique est variable selon les molécules

*Données obtenues avec l'administration de 400 mg chez le volontaire sain:

ciprofloxacin = 3,5 - 4,6h

schéma d'administration: 2 à 3 inj°/ 24 h

ofloxacin = 6- 8 h

schéma d'administration: 2 inj°/ 24h

pefloxacin = 10,5 h

schéma d'administration : 1 inj°/ 24h

FLUOROQUINOLONES

Caractéristiques pharmacocinétiques

	C _{max} (mg/l)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC (mg.h/ml)	VD(l/kg)	Ex.rén.	Biotr.	FP	BD
• péflo	3.2-4.0	3	10	25-30	1.5	11%	60%	30%	95%
• cipro	1.5-1.8	1.1	4	5.8-15	<u>2.5</u>	29%	50%	20%	65%
• oflo	2.5-3.0	1.4	6-8	30-40	1.5	73%	5%	10%	80%
• lévo	5.2	1.1	6-8	50	1.5	<u>>85%</u>	<5%	30%	100%
• moxi	3.2	4.0	12	35	2	19%	50%	40%	91%

Pharmacodynamie des FQ

La **bactéricidie** des FQ est particulière :

- lorsqu'on ↗ les doses administrées → baisse des populations bactériennes présentes.
- Cette baisse est d'autant plus importante que la dose administrée est élevée :



la bactéricidie des FQ est :
concentration-dépendante

- les FQ possèdent un **effet post antibiotique**
 - Cet effet post antibiotique traduit un arrêt de la croissance bactérienne alors même que l'antibiotique a disparu du milieu
- « le temps mis par la bactérie à recouvrer sa capacité de croissance »
- « une augmentation de la demi-vie apparente de l'antibiotique. »

- Les concentrations plasmatiques des FQ s'élèvent rapidement → pic élevé >>>CMI

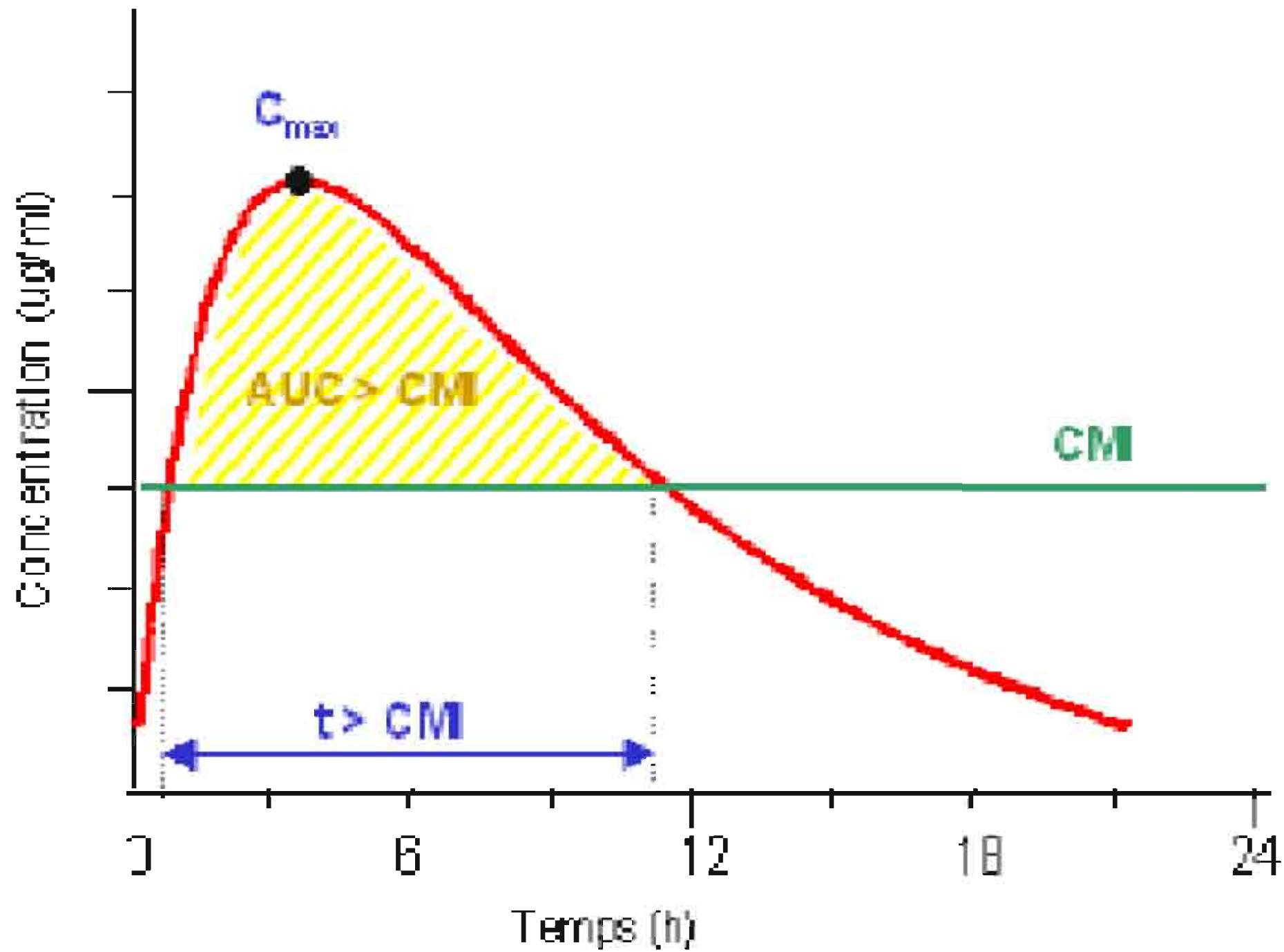
bactéricidie rapide et intense

- Paramètres prédictifs de l'efficacité des FQ

1- AUC des 24h /CMI du germe =C° AB mesurée sur 24h ou AUIC24 (=125)

2- CMax/ CMI =QI >10

(cmax, dose totale, et donc la fqce inj°)



Propriétés pharmacocinétiques



• Absorption

bonne biodisponibilité orale

MAIS formation de complexes
non résorbés avec les ions-tri valents

Interaction
avec aliments
et médicaments

• Distribution

distribution large, pénétration dans le SNC

accumulation cellulaire

fixation aux cartilages

effets secondaires

indications intracell.

effets secondaires

• Elimination

élimination essentiellement rénale

métabolisme hépatique partiel

$t_{1/2}$ variable selon la molécule

effets secondaires
indic. urinaires

Interactions médic.
via CYP450

administration 1-3X/jour

Spectre Antibactérien des FQ
LARGE

Classification biologique des FQ

Groupe I

Spectre limité

Ac nalidixique

Cinoxacine Fluméquine

Acide pipémidique

Acide oxolinique Acide piromidique

Classification biologique des FQ

Groupe II

Large spectre

Norfloxacine Pefloxacine
Enoxacine
Ofloxacine
Ciprofloxacine
Fléroxacine
Rufloxacine
Loméfloxacine

Classification biologique des FQ

Groupe III

Spectre étendu

Moxifloxacine **Lévofloxacine**

Tosufloxacine

Gatifloxacine Sitafloxacine

Grépafloracin

Clinafloxacine

Témafloxacine Gémifloxacine

Trovafloracine

Sparfloxacine

Groupe I
Spectre limité

**Entéro-
bactériacea**

Groupe II
Spectre élargi

Entérobactériaceae

+

- * *Haemophilus influenzae*
- * *Moraxella catarrhalis*
- * *Neisseria spp*
- * *Staph. Coagulase (-)*
- * *pathogènes intra* ♂
- * *Mycoplasma spp*
- * *Pseudomonasaeruginosa*
- * *Acinetobacter spp*
- * *Vibrio cholerae*
- * *Mycobacter. tuberculosis*
- * *Mycobacterium leprae*

Groupe III
Large spectre

Groupe II

+

***Streptococcus
pneumoniae***
Streptococcus spp

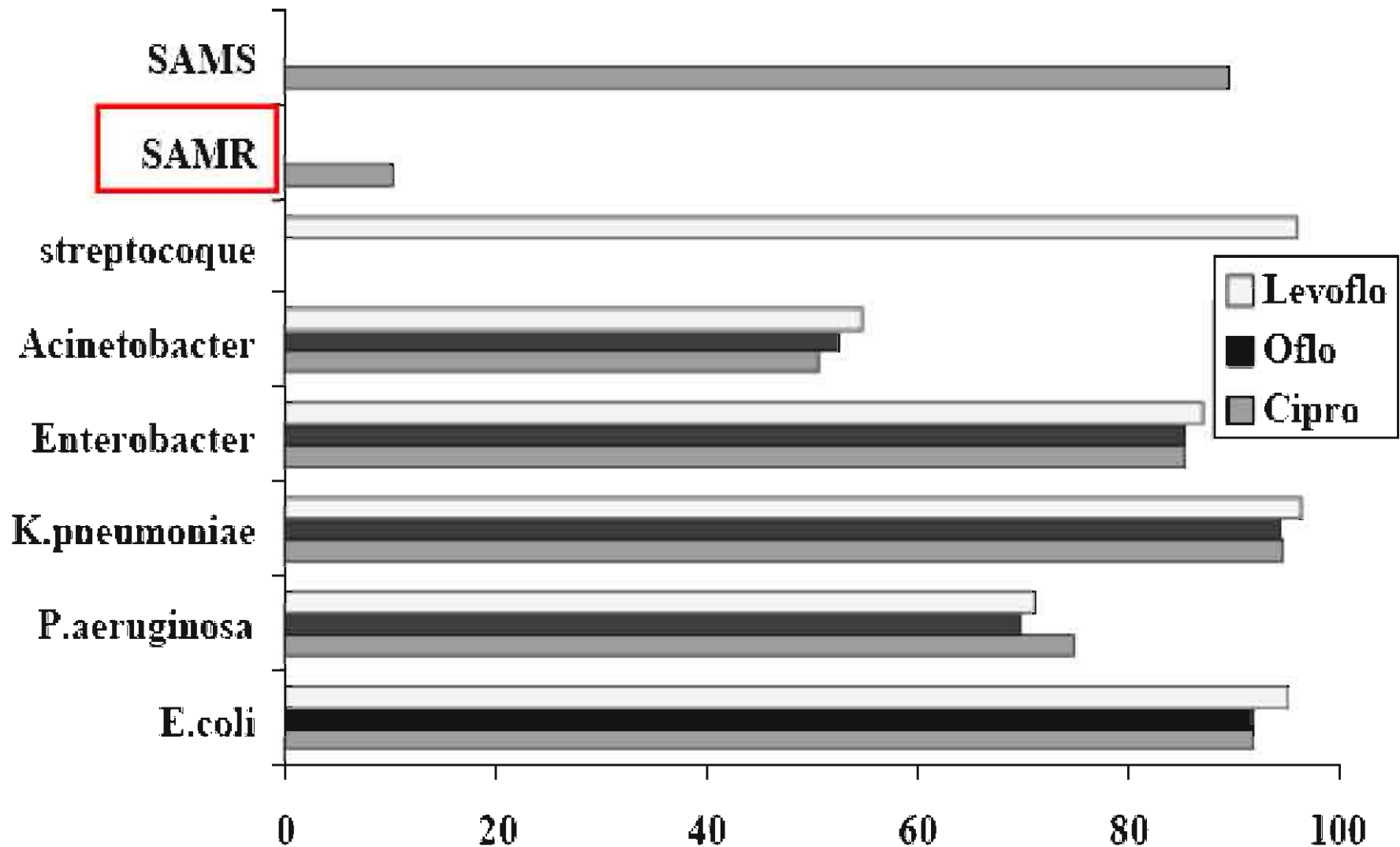
±

anaérobies

FQ : Cocci (+) et BGN

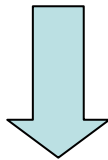
FQ	PEF	OFL	CIP	LEV	GRE	MOX
<i>E.coli</i>	0.12	0.12	0.01	0.06	0.25	0.12
<i>P. Aeruginosa</i>	8	4	0.25	2	1	4
<i>B.Fragilis</i>	8	2	4	1	2	0.25
SASM	0.5	0.5	0.5	0.12	0.06	0.06
SARM	32	32	32	8	16	1
<i>E.Faecalis</i>	8	4	4	2	0.5	0.5
<i>S.pneumoniae</i>	4	2	2	1	0.25	0.12

Sensibilité actuelle globale aux FQ



Les FQ sélectionnent assez facilement des **mutants R**.....

- Particulièrement *Staph* et *Pseudo.spp*



- **Association recommandée** pour prévenir l'émergence de R sur les espèces inconstamment sensibles: *Staph*, *Pseudo spp*, *Serratia*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Klebsiella*
- **AB proposés**: aminosides, β lactamines, fosfomycine

FQ et pathogènes des VA

	CIP	LEV	MOX	GAT
<i>H. Influenzae</i>	0,01	0,01	0,03	0,01
<i>M. catarrhalis</i>	0,03	0,06	0,06	0,03
<i>L. Pneumophila</i>	0,008	0,008	0,008	0,008
<i>M. Pneumoniae</i>	2	0,5	0,06	0,12
<i>C. Pneumoniae</i>	1	0,5	0,12	0,12

Effets secondaires des FQ

- ❑ Troubles digestifs (3,2 – 7 %)
- ❑ Troubles neuro-psychiatriques (0,4- 4 %)
- ❑ Troubles cutanés (0,5 – 2 %)
- ❑ Troubles musculo-articulaires (0,9%)
- ❑ Effets biologiques divers

FQ et troubles digestifs (3-7%) : modérés

- **Nausées**
- **Vomissements**
- **Brûlures épigastriques**
- **Crampes abdominales**
- **Diarrhée**
- **Rares cas de colite pseudomembraneuse**

FQ et effets sur le SNC (0,4 – 4 %)

	Nature des troubles
Troubles psychiques	Délires – psychose Manies, maniaco-dépression, schizophrénie, paranoïa Dépression Agitation, anxiété, hallucinations Troubles du sommeil : insomnie, sommolence, cauchemars, dépersonnalisation
Troubles neurologiques	Convulsions ; ataxie Paresthésies ; vertiges Tremblements Céphalées

FQ et troubles cutanés (0,5-2%)

- Rashes cutanés
 - Urticaire
 - Prurit
 - Œdème
- } < 1 %

+ + + phototoxicité : érythème → brûlure
3^{ème} degré (0,6 -2 %)

acide nalidixique > lomefl > peflo, enox

FQ et effets musculo-squelettiques : Rares (0,9%)

- ❑ myalgies matinales

- ❑ arthralgies

- ❑ **tendinopathies** :

risque : **rupture tendon** d'achille

peflo > oflo > cipro > norfl

Autres troubles

- ❑ Cardiotoxicité : **tb rythme et conduction**
(sparfl + +)

- ❑ Effets biologiques
 - ❖ **Hématologiques**
 - Leucopénie : 0,2-3% (Ac nal; cipro; norfl)
 - Eosinophilie : 0,2 – 3 %
 - Rares thrombocytopénies (ac.nal, peflo)
 - Rares anémies hémoly si déficit G6PD (ac.nal)
 - ❖ **Hépatiques**
 - ❖ **Rénaux**

Comparatif des effets secondaires

	Digest	SNC	Cutané	Hépat	sang	Rénal	Autres
Ciproflo	5	1,6	1,4	4,5	0,4	0,4	0,6
Oflox	2,9	0,9	0,4	2	0,5	0,8	0,3
Peflox	5,6	0,9	2,2	1,8	2,5	0,1	1,5
Norflox	4,5	1,7	0,7	NR	NR	NR	1,3



Principaux effets secondaires

- génotoxicité
- phototoxicité / rash
- inconfort digestif
- toxicité rénale (cristallurie)
- toxicité pour les cartilages et les tendons

CI femme enceinte



Soleil !

CI enfant

Sportifs !

↗ si corticoïdes



achilles tendon
flexor digitorum longus
posterior tibial tendon
tibialis anterior

cibles de la toxicité
des quinolones



Principaux effets secondaires

toxicité pour le système nerveux

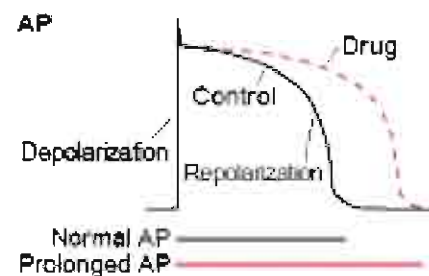
- central: confusion, hallucination, épilepsie
- périphérique: neuropathies

↗ si AINS



- toxicité cardiaque:
prolongation de l'intervalle QTc

Interactions
médicamenteuses !



Interactions médicamenteuses des FQ

Interaction avec le processus d'absorption	Aliments et laitages Al ³ , Ca ²⁺ (antiacides) Sucralfate - Didanosine Agents anticancéreux Charbon activé- Autres métaux
Modifications du métabolisme	Théophilline, caféine et dérivés Antipyrines Anti-H2 (cimétidine, ranitidine ...) Inhibiteurs K ⁺ /Na ⁺ - ATPase Warfarine - Ciclosporine Contraceptifs stéroïdiens oraux Benzodiazépines (diazépam, témazépam)
Modifications de l'excrétion rénale	Probénicide - β-lactamines
Interactions pharmacodynamiques	Anti-inflammatoires non stéroïdiens Métronidazole

Diffusion tissulaire des FQ

□ Les FQ diffusent **partout ...**

C° ↗: **urines** +++ ; **rein** ++ ;

tissu **prostatique** ++ ; **selles** ++

□ Elles sont donc **indiquées partout ...**

- Principales indications :

- Infections broncho-pulmonaires
- Péritonites
- Infections urinaires d'organe
- Infections ostéo-articulaires

INDICATIONS CLINIQUES DES FQ

Les infections urinaires

❑ Cystite ä non compliquée : ttt monodose

Pefla : 400 mg , Oflo : 200 mg ; Cipro : 500 mg

❑ Cystite ä compliquée

Cipro 500 : 2cp/j x 7-14j

❑ PNA primitive femme jeune : FQ : 7-10j

❑ PNA + sg gravité

FQ +++ association \geq 20j

Prostatites

Diffusion + + +

☐ Prostatite aiguë

4 -6 sem < D ≥ 2 sem

☐ Prostatite chronique + +

FQ + {aminoside D ≥ 4 sem
ou cotrimoxazole

Les infections respiratoires

□ Pneumonie communautaire
(hospitalisation)

- FQ « respiratoire » : Levo ou moxiflo

2^{ème} intention

- Echec d'un 1^{er} ttt
- Suspicion intra \neq
- Allergie aux β -Lactams

□ EABC + SVO modéré

FQ respiratoire : 2^{ème} intention

□ EABC + SVO sévère ou poussées Xles

FQ respiratoire : 1^{ère} intention : 7-10j

❑ Otite chronique

(*Ps Ae*, *SA*, *S pneumo*, *E.coli*, *Prot spp*)

avec ou sans cholesteatome : D=14 -21j

❑ Otite maligne externe : *Ps Ae* : D ≅ 2 mois

❑ Sinusite chronique

❑ Mucoviscidose

Poussée aigue de surinf° BP

Ps Ae – *SA* – *H. influenzae*

FQ + céphalo **anti *PsAe*** : 2 – 4 sem

❑ Pneumopathies nosocomiales

BGN : 60 % *SA* : 10 - 20%

(*Ps. Ae* + *SA*) + + +

Cipro - Oflo -

Infections ostéo-articulaires

**Infections à cocci à
Gram positif :**

- Rifampicine + + +
- Clindamycine

Associations obligatoires

(sélection de mutants résistants)

- Fluoroquinolones
- Acide fusidique
- Glycopeptides ...
- Linézolide ??

**Infections à bacilles à
Gram négatif :**

- Fluoroquinolones
+ + +

Associations obligatoires

(sélection de mutants résistants)

- C3/C4G

Les infections des parties molles

❑ Surinfection ulcères variqueux :

Escarres, abcès,

❑ Pied du diabétique :

Atteinte **polymicrobienne**

FQ + metronidazole ou Clinda

Cipro \geq 3 sem et 3 mois si atteinte os.

Infections Hépatobiliaires et Digestives

❑ Infection ascitique et cirrhose

BGN + cocci (+) - PN > 250/mm³

- **1ère intention : FQ + amoxicilline**

PO → 5 à 8j > apyrexie

- Avantage par % aux aminosides

❑ Prévention de l'infection ds rupture de VO

❑ Infections biliaires

FQ (Cipro) - association

❑ Poussée inflammatoire de Crohn

Cipro + metronidazole

❑ Fièvre typhoïde : 7 j

❑ Portage de Salmonelle : 4 sem

□ Infection du neutropénique

- *SA* + *Ps Ae* : Cipro ++

□ Infections post-chirurgicales

FQ et IST

□ Gonorrhée a compliquée ou non

- Prise unique **Cipro 250mg** ;
Enoxacine 600mg
Norfl 800mg
Oflo 400mg
Peflo 800mg
~~Trova 100mg~~

❑ Infections du SNC

- Bonne diffusion ds **LCR**
- BGN (*Ps Ae* – *Acinetobacter*) ; SA

❑ Endocardites

BGN – SA

❑ Infections ophtalmologiques

- Bonne diffusion **humeur aq et larmes**
- ± vitré
- **Endophtalmies** +++ (*Spneumo-H. Infl-SA, S.ep*)

❑ Tuberculoses pulmonaires X résistantes

Cipro Oflo

- **Prophylaxie**

- Méningite à méningocoque
- Chirurgie transurethrale
- Infections chez le neutropénique
- Infection dans rupture de VO

Les FQuinolones

- **Alternative** aux macrolides dans
 - PNP communautaires + + +
- Alternative aux aminosides dans
 - PNP nosocomiales tardives
 - Péritonites
- Alternative aux β - Lactamines dans
 - PNP communautaires
 - BPCO surinfectées avec IRC
 - Pyélonéphrite non compliquée
- **Bithérapie** avec BL si CI° aux aminosides

Indispensables

pour la prise en charge des :

- Prostatites + + +
- Infections ostéo-articulaires + + + à
 - SMS
 - BGN
 - *P.aeruginosa* + + + (ciprofloxacine)



- Contre-indiquées chez l'enfant** (sauf si pronostic vital mis en jeu) et **f. enceinte**
- Association** (sélection de mutants résistants)
- Attention aux **effets II^{aires}**
- Précautions chez le sujet âgé (absorption et C° sériques retardées)

Rôle des antibiotiques dans l'émergence des BMR

Entérocoque Résistant à la Vancomycine

1-Usage massif C3G et Quinolones

Emergence des entérocoques dans flore digestive

+

Usage massif des glycopeptides

2- Emergence des SARM

3- Usage des glycopeptides dans colite Pseudomembraneuse



VRE



MERCI

Drug by brand name	Orally absorbed	C _{max} (Mg/dl)	T _{1/2} (hrs)	Regards to food	Protein bound	Elimination path	Dosage forms
Norfloxacin	30-40%	1.5	3.5	Empty stomach	10-15%	Biliary and renal	Oral
CIPRO	70%	2.4	4.0	Empty stomach	20-40%	Renal 66% Hepatic 33%	Oral, IV
OFLO	98%	2.9	4.5	Not studied	32%	Renal	Oral, IV, Ophthalmic
Lomefloxacin	>95%	-	8.0	Empty stomach	10%	Renal, 65% unchanged in urine	Oral
LEVO	99%	5.7	6-8	No effect	24-38%	Renal, 87% unchanged in urine	Oral, IV
Sparfloxacin	-	-	16-30	No effect	45%	Hepatic glucuronidation	Oral
Moxifloxacin	90%	4.5	12	No effect	50%	Renal, 45% unchanged in urine, Hepatic conjugation	Oral
Gatifloxacin	96%	3.8	7.8	No effect	20%	Renal, 70% unchanged in urine	Oral, IV
Trovafloxacin	88%	2.1	9.6	No effect	76%	Conjugation, 43% unchanged in faeces	Oral, IV