

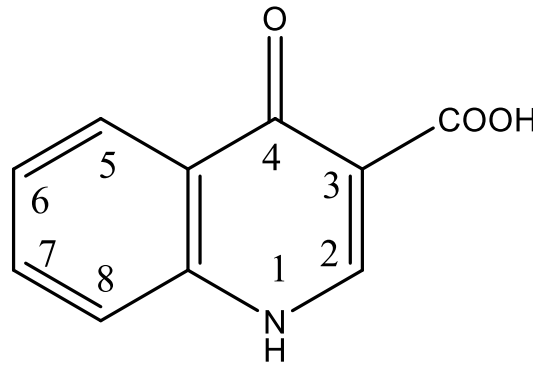
Quinolones

Pr DJOUAD .S

Introduction

- Les quinolones sont des antibiotiques bactéricides rapides, concentration-dépendants, à spectre antibactérien large et recommandés dans de nombreuses indications.
- Ces molécules présentent une très bonne biodisponibilité par voie orale avec une distribution très large.
- Cependant, du fait de leur utilisation importante, les quinolones sont à utiliser raisonnablement afin de prévenir l'émergence de souches résistantes.
- Cette classe est susceptible par ailleurs d'entraîner des effets indésirables graves (tendinopathie, allongement du QT, troubles neuro-psychiques...).

- Initialement considérée comme un dérivé secondaire de synthèse de la chloroquine, la première quinolone, **l'acide nalidixique**, a été découverte en 1958 par Georges Lesher et indiquée à partir de 1962 dans les infections du tractus urinaire.
- Le chef de file historique des quinolones est **l'acide nalidixique**
- Il appartient au séries de dérivés de l'Acide 1,4-dihydro-4-oxo-quinoléine-3-carboxylique

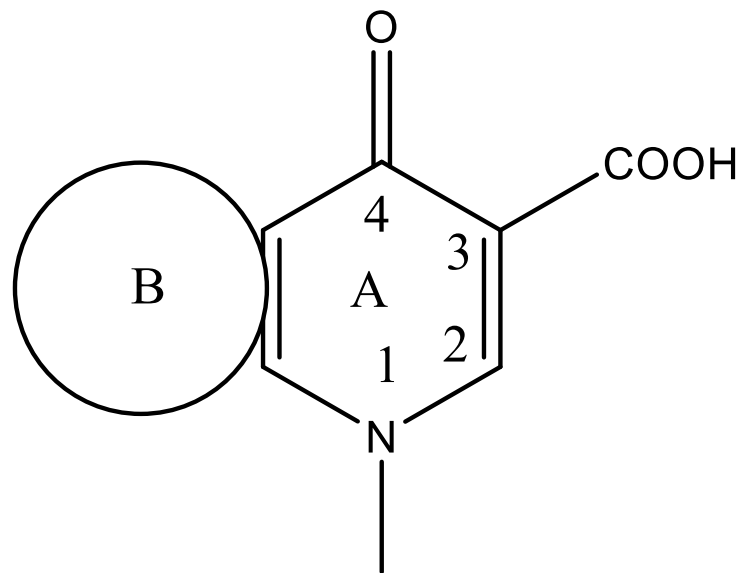


- L'avènement des **fluoroquinolones** par l'ajout d'un atome **fluor en position 6** a par la suite permis d'augmenter l'activité antibactérienne et d'élargir le spectre. Les premières fluoroquinolones datent des années 80 et les fluoroquinolones anti-pneumococciques (FQAP) des années 90.

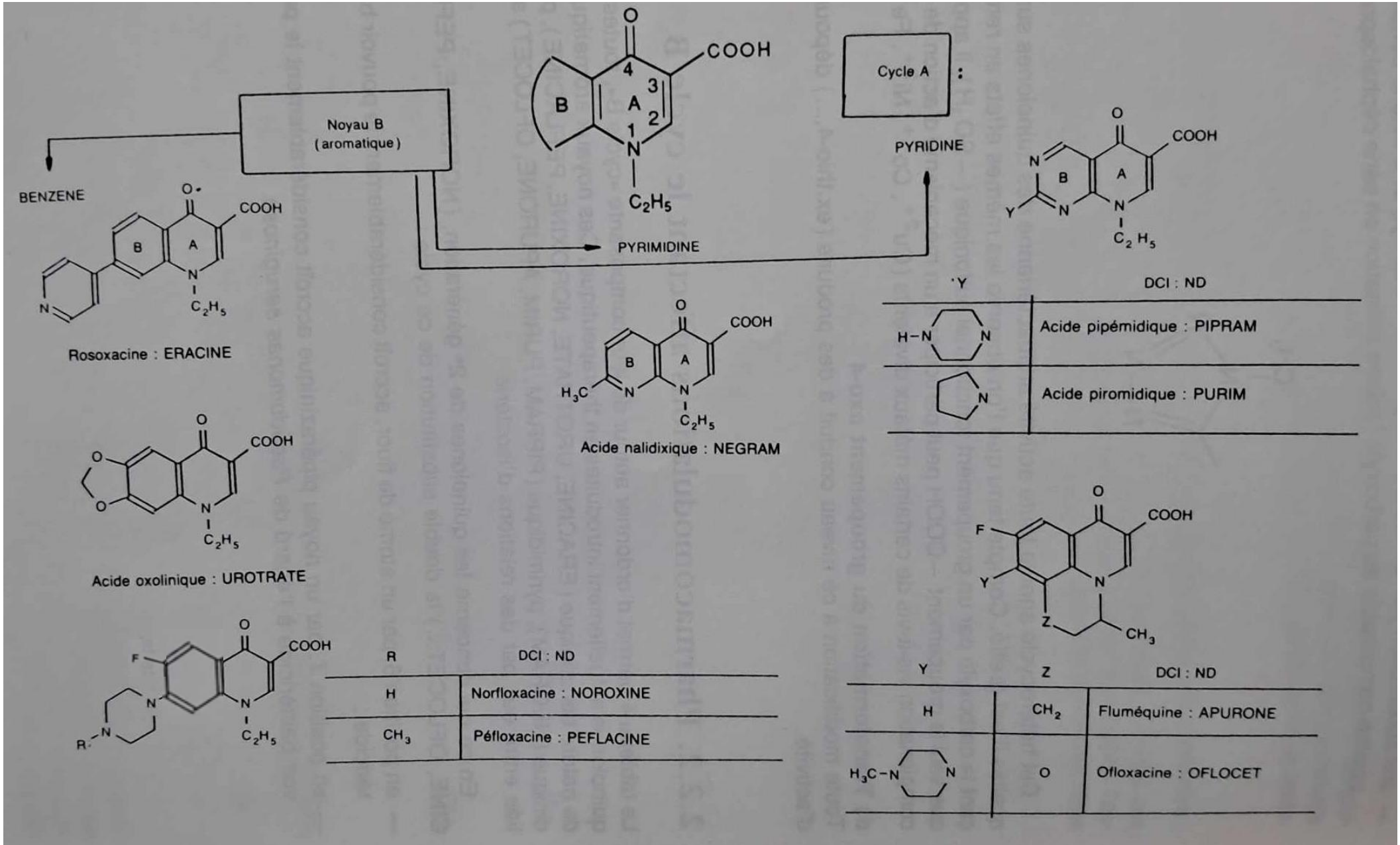
II-Structure

1-Nomenclature

A : le noyau commun (Acide 1-Alkyl-1,4-dihydro-4-oxo-pyridine-3-carboxylique) Orthocondensé avec un **cycle B** de nature aromatique

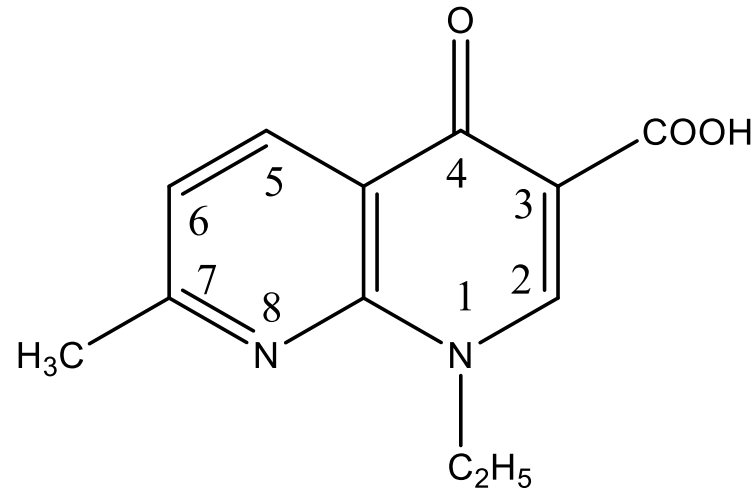


II-Structure



Exemple

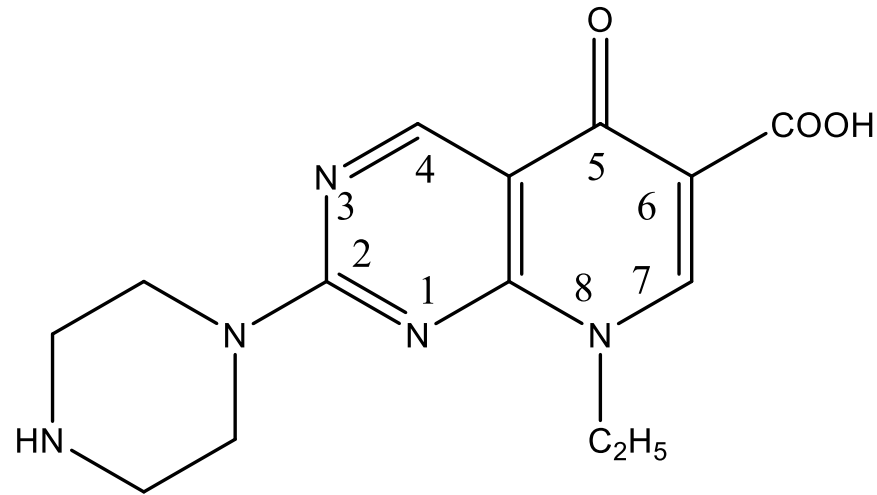
Acide nalidixique



Acide 1-ethyl-1,4-dihydro-7-méthyl-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylique

Exemple

Acide pipémidique

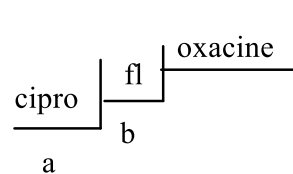
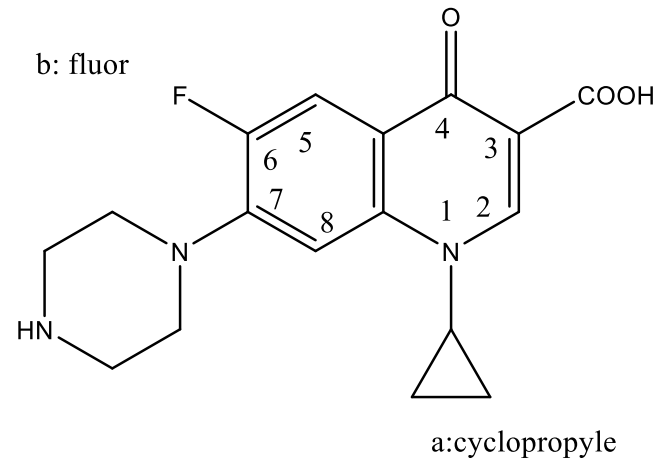


Acide 8-ethyl-5,8-dihydro-5-oxo-2-piperazin-1-ylpyrido[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylique

2-Dénominations communes

- Les dérivés quinolones de **première génération** sont généralement dénommés Acide....
- Les dérivés quinolones de **la deuxième génération**: la présence d'un cycle pipérazinique en 7 \longrightarrow caractère amphotère (sous forme de sels)
- Abandon du terme acide et l'utilisation de **segment-clef oxacine** en suffixe

- Ex: **Ciprofloxacine**



III-Classification des quinolones

- Les quinolones sont habituellement classées en première, seconde, troisième et quatrième génération.
- Les molécules de la seconde à la quatrième génération intègrent au moins un atome de fluor dans leur structure et prennent le nom de fluoroquinolones.
- Les molécules de la seconde à la quatrième génération se distinguent de la première génération par une meilleure pénétration sérique et tissulaire.
- Leur spectre d'activité, initialement limité aux bactéries à Gram négatif aérobies, s'est étendu successivement aux bactéries à Gram positif et aux anaérobies

III-Classification des quinolones

- ✓ Spectre d'action antimicrobien
- ✓ La nature fluorée ou non du squelette

1-Quinolones de première génération

2-Quinolones de deuxième génération

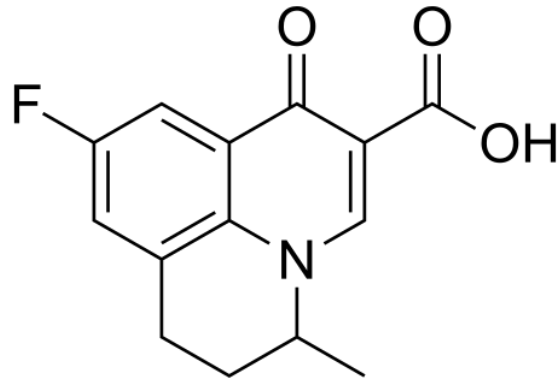
3-Quinolones de troisième génération

4-Quinolones de quatrième génération

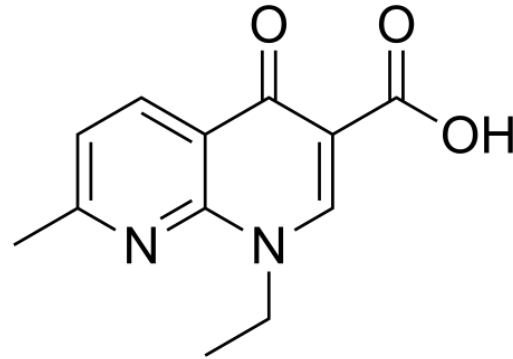
1-Quinolones de première génération

- ✓ Elles rassemblent les molécules non fluorées (seule, la fluméquine fait exception à cette règle)
- ✓ Elles incluent l'acide nalidixique et d'autres molécules apparentées.
- ✓ Elles sont actives contre les bactéries à Gram négatif (mais pas le genre Pseudomonas).
- ✓ Leur taux sérique et leur diffusion tissulaire sont faibles, ce qui limite leur usage aux infections urinaires non compliquées.
- ✓ N/B: **Fluméquine** (APURONE) - sera prochainement retirée du marché suite à la réévaluation européenne qui a jugé sa **balance bénéfice-risques défavorable**

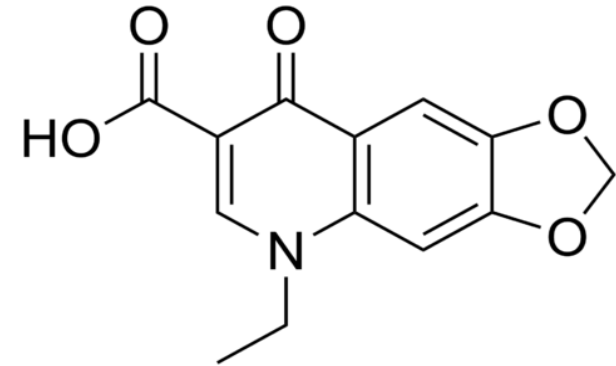
1-Quinolones de première génération



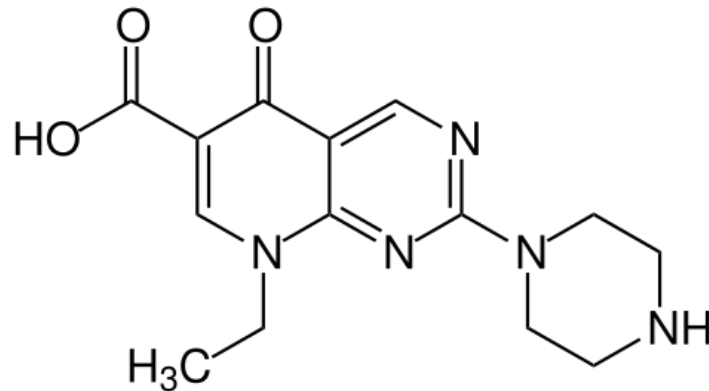
Fluméquine



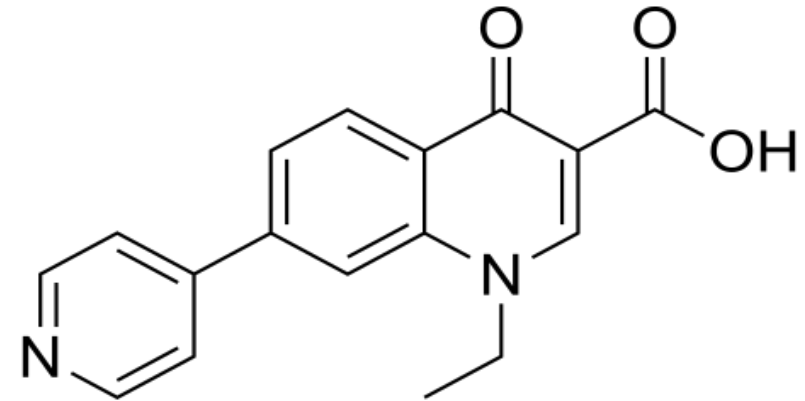
Acide nalidixique



Acide oxolinique



Acide pipémidique



Rosoxacine

2-Quinolones de la seconde génération

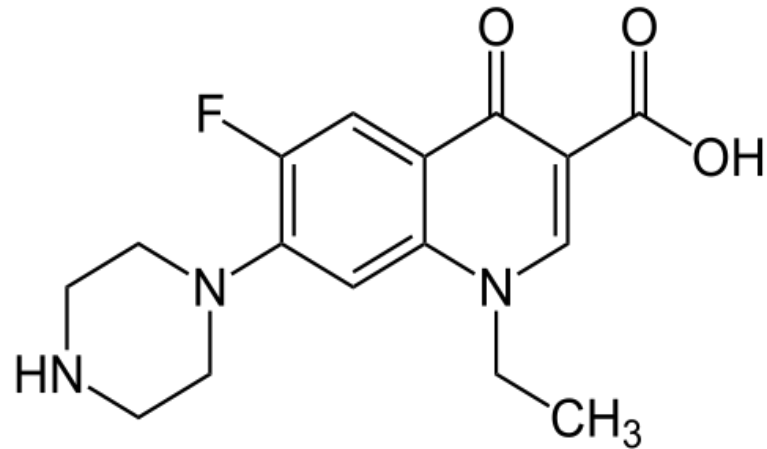
- La norfloxacin est la première molécule de la seconde génération.
- Elle est dérivée de l'**acide nalidixique** par l'introduction d'un atome de fluor en position **C6** et d'un groupe [pipérazine](#) en position **C7**.
- **Le fluor** est caractéristique des **fluoroquinolones**, la pipérazine augmente l'activité antibactérienne de la molécule.
- La ciprofloxacin est dérivée à son tour de la norfloxacin par l'introduction d'un groupe **cyclopropyl** en position **N1** qui améliore sa biodisponibilité.

2-Quinolones de la seconde génération

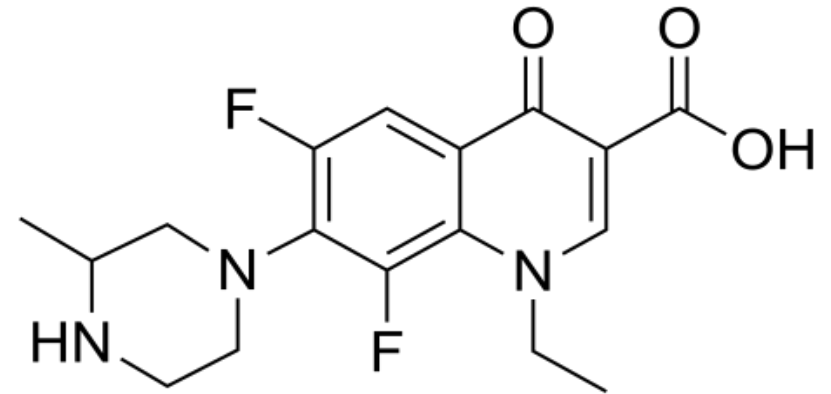
- Le spectre Gram négatif est élargi par rapport à la première génération, il couvre désormais le genre *Pseudomonas* (en particulier *Pseudomonas aeruginosa*). Sont également couverts certains germes à Gram positif dont *Staphylococcus aureus* (mais pas *Streptococcus pneumoniae*) et certains pathogènes responsables de pneumonies atypiques tels que *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* et *Mycoplasma pneumoniae*.

2-Quinolones de la seconde génération

- Fluoroquinolones urinaires
- Norfloxacin (NOROXINE)



Loméfloxacine (LOGIFLOX)

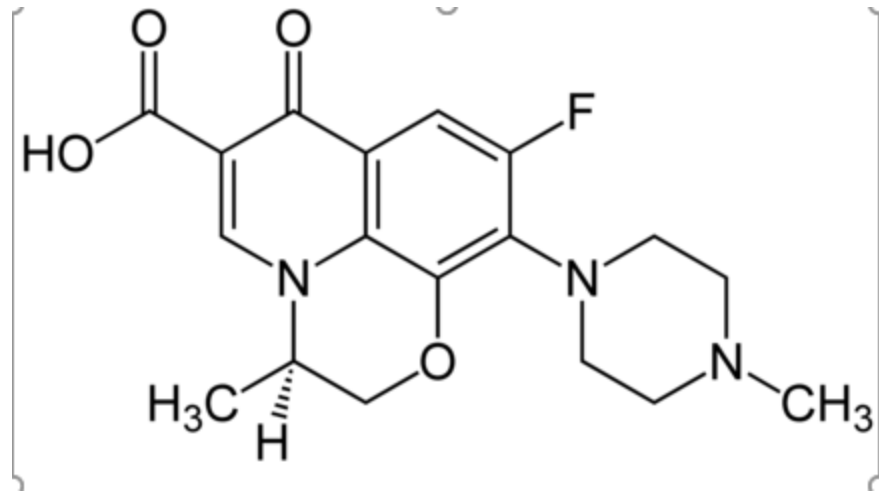


- La norfloxacin, la loméfloxacin et l'énoxacin, faute d'une biodisponibilité suffisante, restent cantonnées aux infections des voies urinaires.

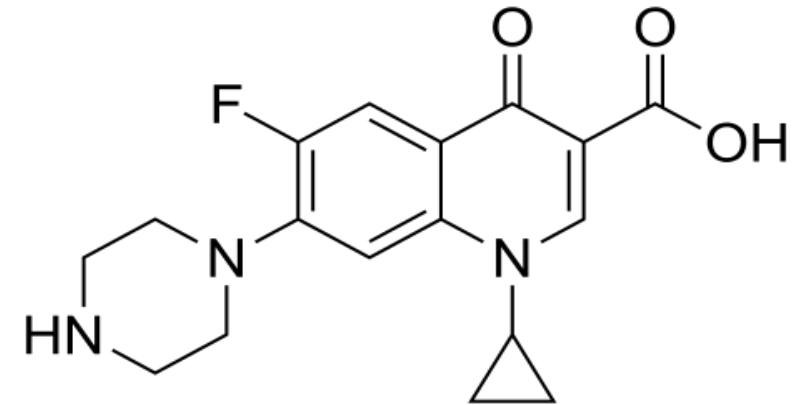
2-Quinolones de la seconde génération

- Fluoroquinolones systémiques

Ofloxacin (OFLOCET)



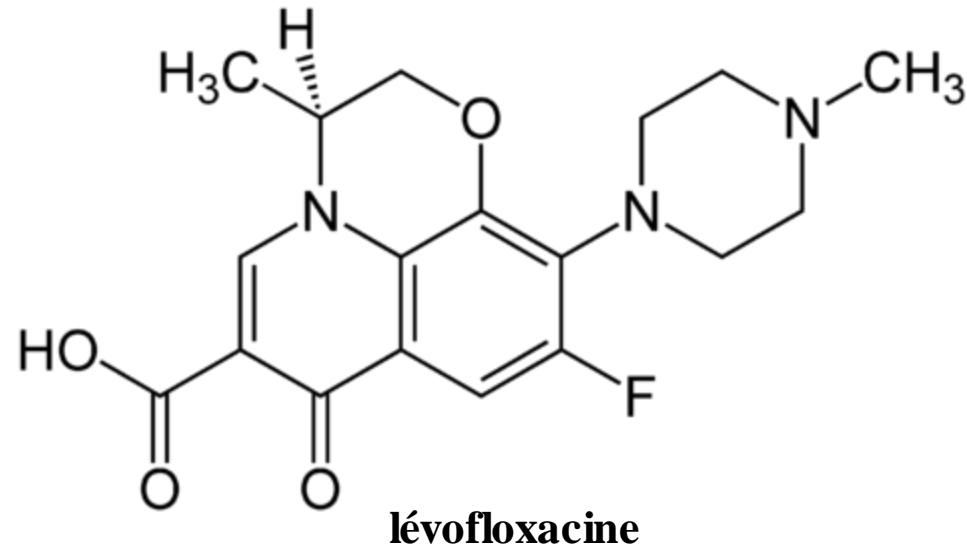
Ciprofloxacin (CIFLOX)



Au contraire, la ciprofloxacin et l'ofloxacin, qui bénéficient d'un taux sérique plus élevé et d'une meilleure diffusion dans les tissus, sont capables de traiter de nombreux sites d'infection.

3-Quinolones de la troisième génération (Fluoroquinolones anti-pneumococciques): élargissement vers streptocoques et anaérobies

- La troisième génération n'est pas homogène.
- La **lévofloxacin**e est simplement l'énantiomère lévogyre de l'ofloxacin.
- elle présentant la même PK, le même spectre mais des CMI 2 fois plus faibles
- **La grépafoxacin**e, **la sparfloxacin**e et **la témafoxacin**e ont en commun l'ajout sur le groupe pipérazine positionné en C7 d'un groupe méthyle stériquement volumineux qui a pour effet de renforcer l'activité anti-streptocoque.



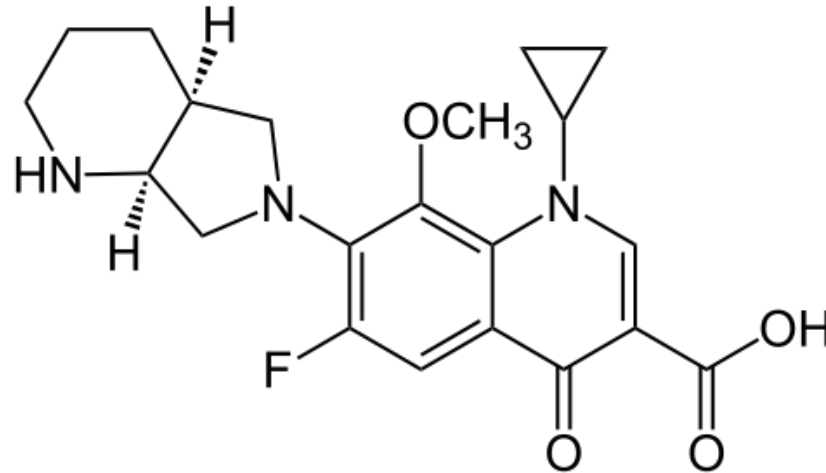
3-Quinolones de la troisième génération (Fluoroquinolones anti-pneumococciques): élargissement vers streptocoques et anaérobies

- Elles sont parfois dites « quinolones respiratoires » par opposition avec les « quinolones urinaires » des générations précédentes.
- La grépafloxacine a été retirée du marché à cause de sa cardiotoxicité. La sparfloxacine a été retirée pour cause de cardiotoxicité et de phototoxicité sévère. La témafloxacine a été retirée parce qu'elle provoquait des anémies hémolytiques et des hypoglycémies graves.
- La tosufloxacine reste commercialisée au Japon malgré un profil toxique controversé incluant néphrotoxicité, hépatotoxicité et risque de thrombocytopénie.

3-Quinolones de la quatrième génération (Fluoroquinolones anti-pneumococques) : élargissement vers streptocoques et anaérobies

- La quatrième génération conserve l'activité Gram-négative et Gram-positive de la troisième génération tout en couvrant largement les anaérobies, la moxifloxacin substitue un groupe méthoxyle en C8,

- **Moxifloxacin (IZILOX)**

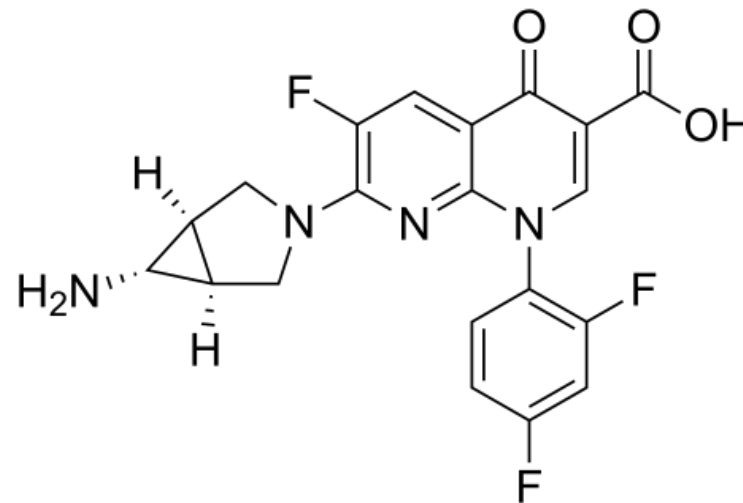


- L'usage de la moxifloxacin a été restreint en France et aux États-Unis pour cause de cardiotoxicité et d'hépatotoxicité.

3-Quinolones de la quatrième génération (Fluoroquinolones anti-pneumococciques): élargissement vers streptocoques et anaérobies

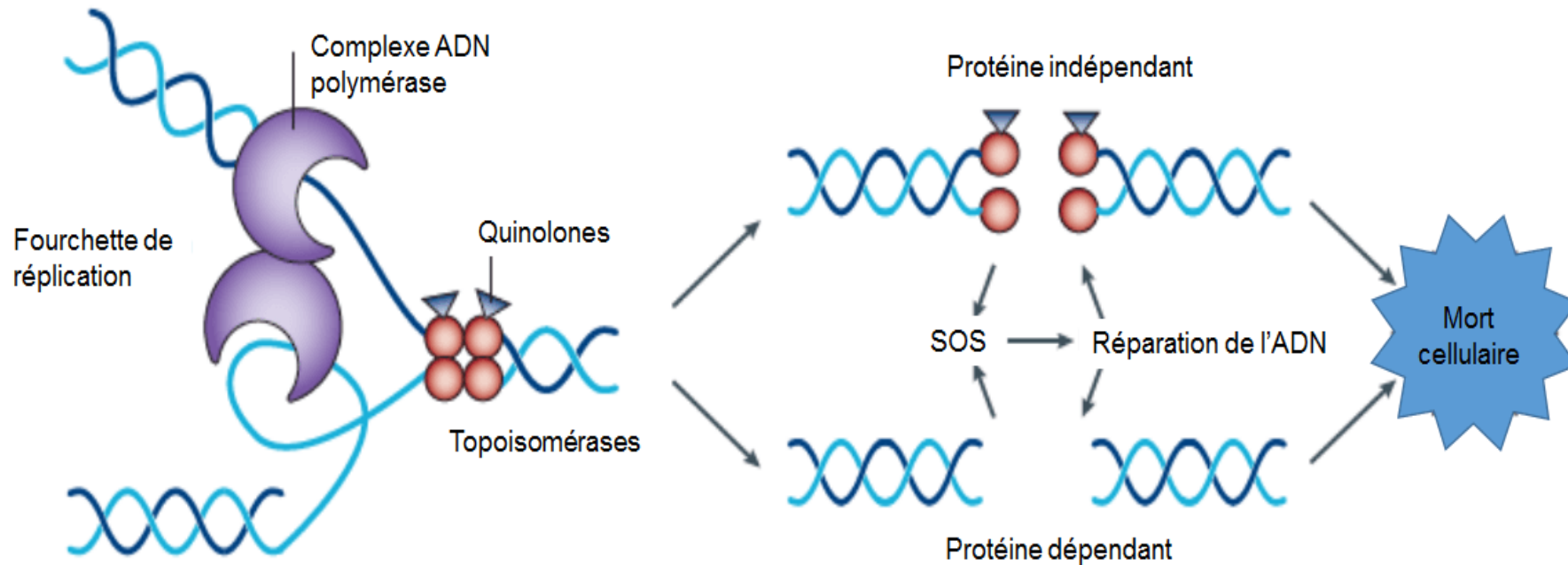
- la trovafloxacin opte pour une substitution en azote liée au C7
- La trovafloxacin a été retirée pour cause d'hépatotoxicité (l'affaire nigériane décrite plus loin a surgi postérieurement à ce retrait)

trovafloxacin



IV-Mécanismes d'action des différentes molécules

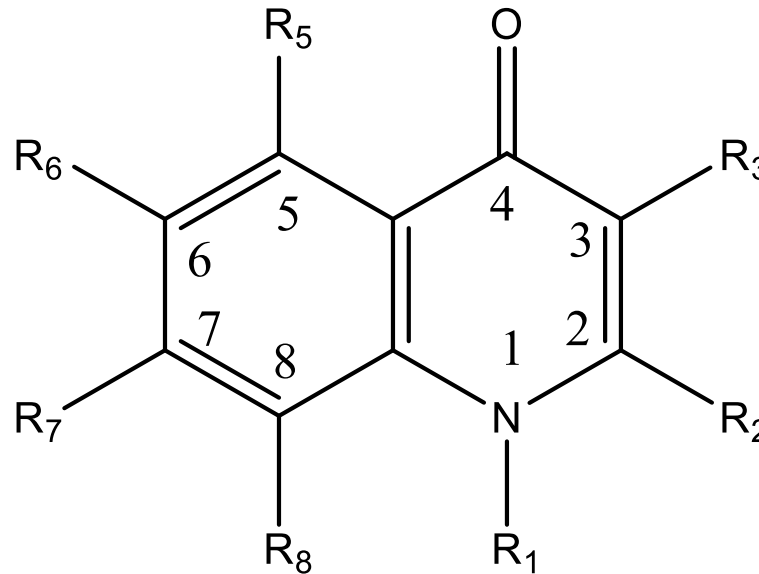
- Les quinolones agissent par formation d'un complexe ternaire entre ADN et l'ADN gyrase (topoisomérases II) (gènes *gyr A* et *gyr B*) ou les topoisomérases IV (gènes *par C* et *par E*).
- Ces enzymes sont directement impliquées dans les mécanismes de désenroulement et de superenroulement de l'ADN au cours de la réplication afin de faciliter l'action de l'ADN polymérase.
- **L'activité antibactérienne Gram –négatif passe surtout par l'inhibition des activités ADN gyrases tandis que l'activité anti-Gram-positif semble passer par le blocage de la topoisomérase IV.**



V-Relation structure-activité

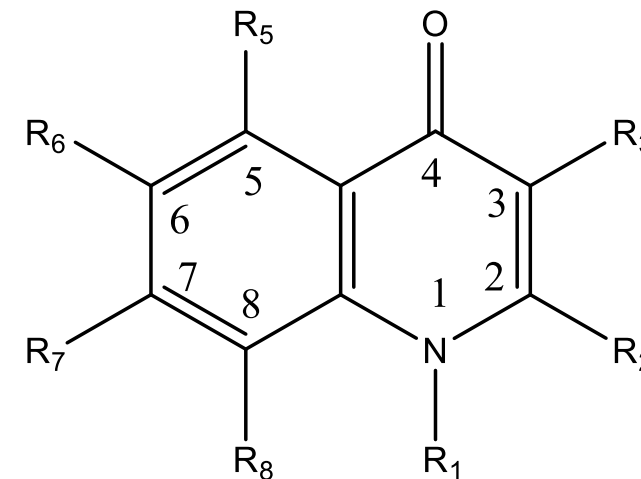
Toutes les quinolones ont un noyau de base commun, Il s'agit de molécules planes qui possèdent :

- ✓ Deux cycles aromatiques accolés. Le premier est un cycle pyridine, le deuxième est un hétérocycle (pyridine ou pyrimidine) ou un benzène
- ✓ Une fonction cétone en position 4
- ✓ Une fonction carboxylique –COOH en position 3



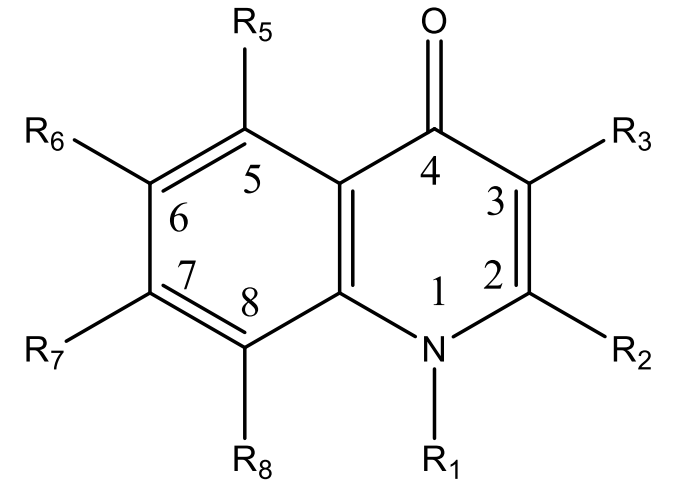
V-Relation structure-activité

- ✓ **R1:** confère un maximum d'activité s'il est di-(éthyle; mono, di, trifluoroéthyle, vinyle) tri(alkyle, cyclopropyle) ou tétra (t-butyle) carboné, à l'exclusion du propyle. Le groupement méthoxyle ou méthylamine sont également actifs, Il contrôle la puissance et influence la pharmacocinétiques
- ✓ **R2:** Doit être un hydrogène à moins que **R2** soit impliqué, avec R1, dans un cycle thiazole ou thiazoline ou avec **R3** dans un cycle isothiazolinone
- à proximité du site de liaison de la gyrase, les petits groupes (par exemple H) sont favorisés
- ✓ **R3:** doit obligatoirement être un reste carboxylique ou un précurseur. Ce dernier ne sera actif qu'un in vivo, sous peine d'inactivation, les substituants en 3 et 4 ne peuvent être modifiés
- COOH: crucial pour la liaison aux enzymes



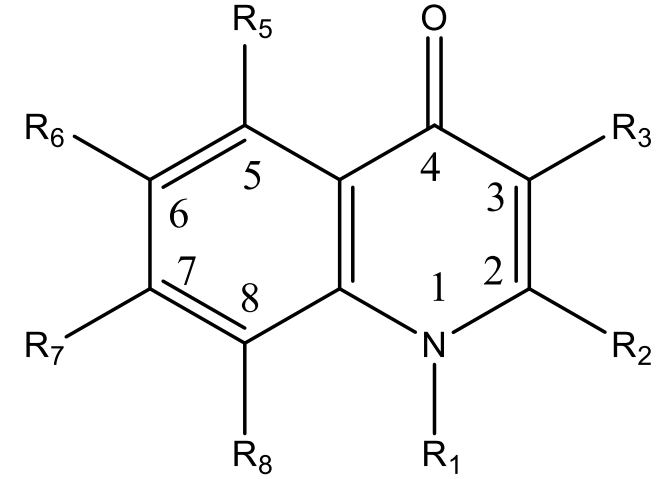
V-Relation structure-activité

- ✓ **R5:** la substitution (sauf NH₂) n'est pas bénéfique (sauf dans les difluoro-6,8-quinolones)
- Il améliore l'activité Gram-positif
- ✓ **R6:** la substitution par un halogéné, surtout le fluor, à un moindre degré le chlore (ou le remplacement de C6 par un hétéroatome) accroît l'activité. Un groupement volumineux la fait disparaître. R6 peut être inclus dans un cycle thiazolinone greffé sur C5
- ✓ Il améliore l'activité antibactérienne et la puissance de la gyrase



V-Relation structure-activité

- ✓ **R7:** est un reste cycloalkylamine; dans le cas pipérazine, la résistance du germe est encore plus fortement affaiblie.
- Le spectre antibactérien inclut les *Pseudomonas*.
- La N-méthylation de la pipérazine augmente la demi-vie.
- Un substituant plus important que le méthyle (alkyle ou aryle) diminue l'activité
- Il contrôle la puissance et la pharmacocinétique
- R6 et R7 peuvent aussi être engagés dans un cycle dioxole (méthylène-dioxy).
- ✓ **R8:** H ou engagé dans un cycle commun avec **R1**
- il renforce l'activité contre les anaérobies et les espèces Gram positif



V-Relation structure-activité

