



**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**  
**Université Mostefa BENBOULAIID Batna 2**  
**Faculté de Médecine**



**COURS DE PHARMACOLOGIE**

---

## ***Les quinolones***

---

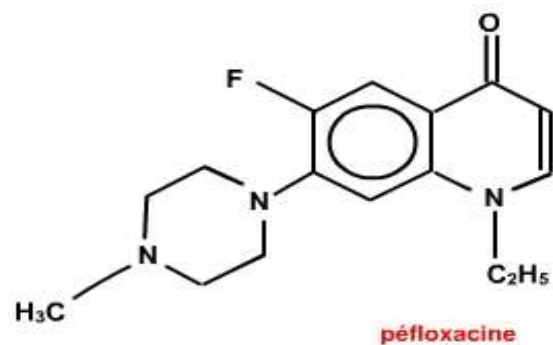
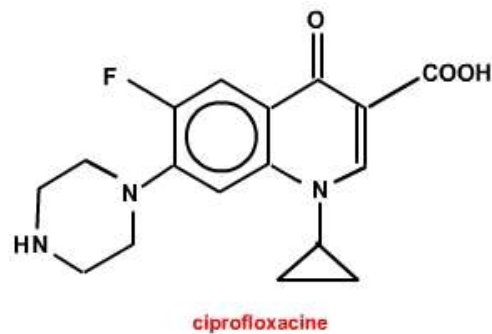
**Pr Hocine GACEM**

**Objectifs :**

- 1- Décrire les propriétés pharmacologiques des quinolones
- 2- Connaitre les indications des quinolones

**Plan :****Historique****I- Classification****II- Relation structure activité****III- Mode d'action****IV-Pharmacocinétique****V- indications****VI-Résistances****VII-Effets indésirables****VIII-Contre indications****Historique**

- ATB d'origine purement synthétique
- Acide nalidixique (1958)
- Synthèse de la chloroquine
- Fluoroquinolone (1980)



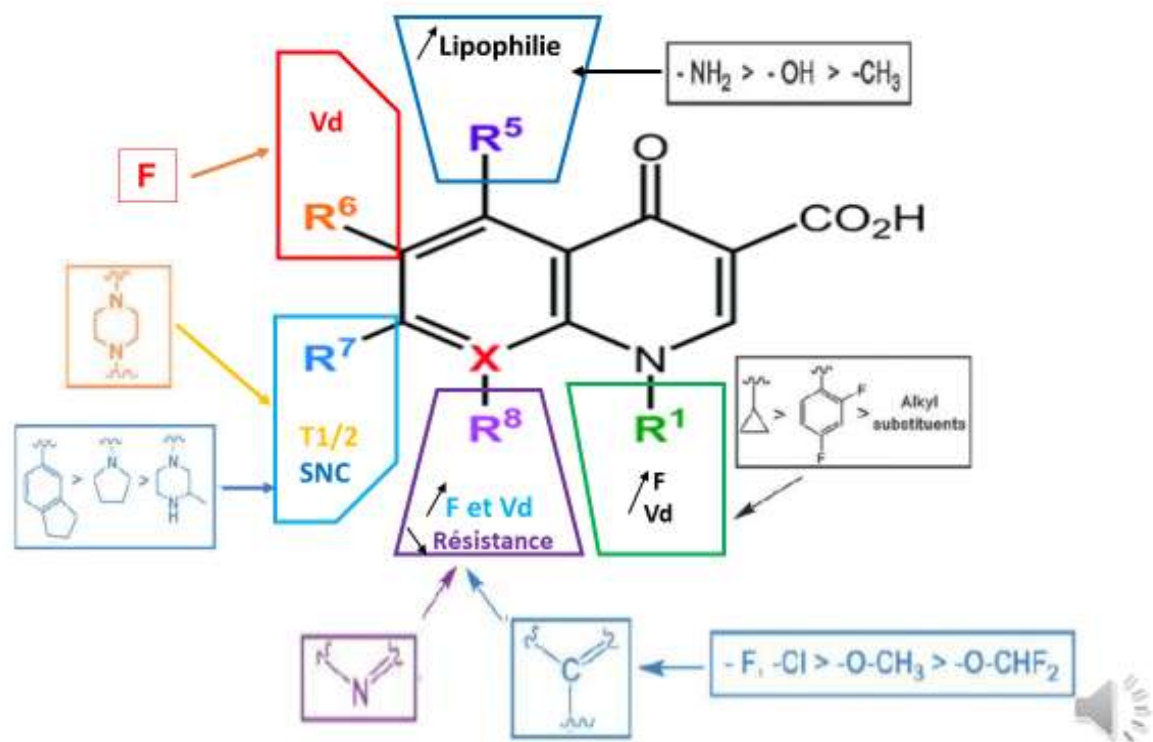
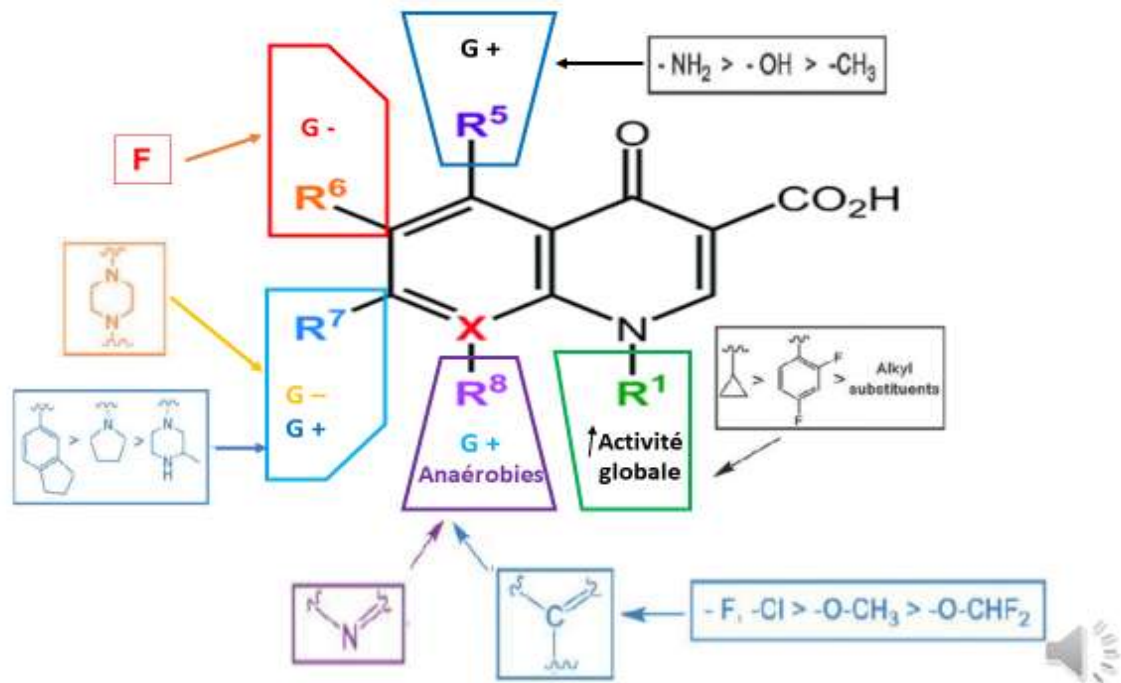
## I. Classification

- Quinolones de 1<sup>ère</sup> génération : tropisme rénal important → ttt IU
  - Fluméquine **APURONE**<sup>®</sup>
  - Ac nalidixique **NEGRAM**<sup>®</sup>
  - Ac pipémidique **PIPRAM**<sup>®</sup> 400 mg X 2
- Quinolones de 2<sup>ème</sup> génération = fluoroquinolones de 1<sup>ère</sup> génération
  - Enoxacine **ENOXOR**<sup>®</sup>
  - Norfloxacin **NOROXINE**<sup>®</sup>
  - Lomefloxacin **LOGIFLOX**<sup>®</sup>
  - Ofloxacin **OFLOCET**<sup>®</sup> : } ttt des IU uniquement  
racémique +/- ; utilisé aussi pour les IU
  - Pefloxacin **PEFLACINE**<sup>®</sup> : aussi pour les IU (monodose)
  - Ciprofloxacin **CIFLOX**<sup>®</sup> : aussi pour IU
- Quinolones de 3<sup>ème</sup> génération = fluoroquinolones de 2<sup>ème</sup> génération
  - Levofloxacin **TAVANIC**<sup>®</sup> : forme lévogyre (-) de l'ofloxacin
  - Moxifloxacin **IZILOX**<sup>®</sup>

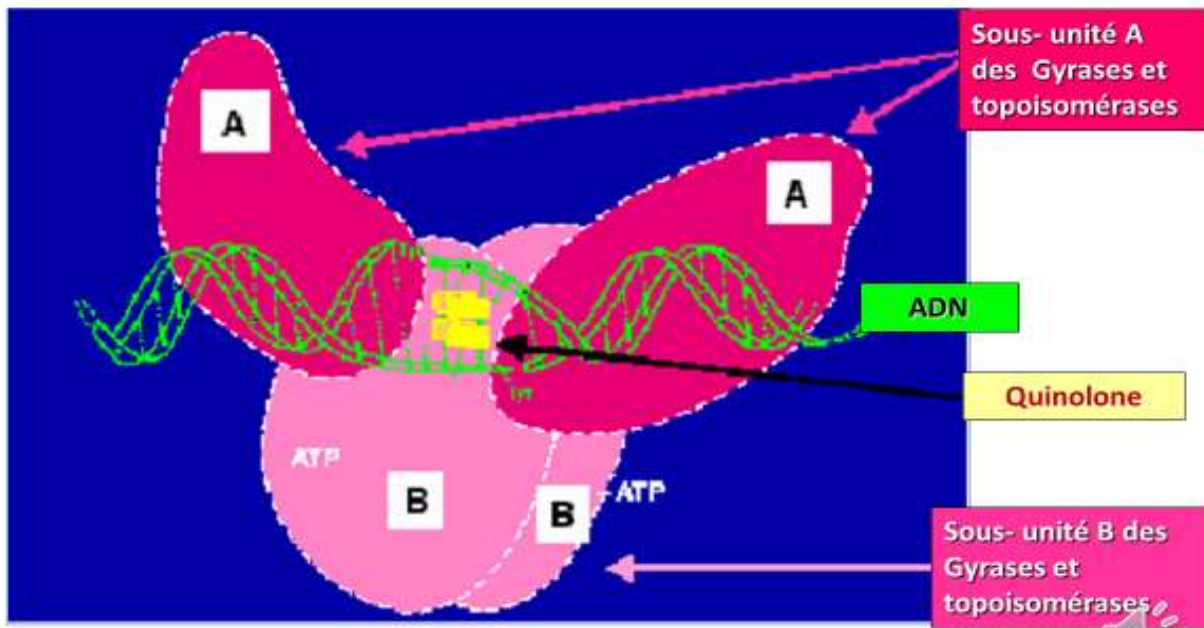
### Autre classification :

- Traitement des IU :
  - **1<sup>ère</sup> génération** : Tropisme rénale important
    - Ac nalidixique **NEGRAM**<sup>®</sup>
    - Ac pipémidique **PIPRAM**<sup>®</sup>
    - Fluméquine **APURONE**<sup>®</sup>
  - **2<sup>ème</sup> génération** :
    - Norfloxacin **NOROXINE**<sup>®</sup> ++ (mal résorbé donc très utilisé pour les IU).
    - Enoxacine **ENOXOR**<sup>®</sup>
- Traitement des infections systémiques :
  - Pefloxacin **PEFLACINE**<sup>®</sup>
  - Ofloxacin **OFLOCET**<sup>®</sup>
  - Levofloxacin **TAVANIC**<sup>®</sup>
  - Ciprofloxacin **CIFLOX**<sup>®</sup>
  - Moxifloxacin **IZILOX**<sup>®</sup>

## II. Relation structure activité



### III. Mode d'action



Lorsqu'elles ont diffusé dans le cytoplasme, les quinolones vont **inhiber de manière sélective la réplication de l'ADN** bactérien en agissant au niveau des surenroulements qui provoquent une réduction de l'espace occupé par l'ADN dans la cellule : les FQ ont pour cible deux enzymes de la classe des topoisomérases :

- **l'ADN-gyrase** : généralement cible principale chez les Gram négatif
- et la **topoisomérase IV** : généralement cible principale chez les Gram positif

Les fluoroquinolones inhibent l'activité de l'enzyme en s'intercalant sous une forme auto-assemblée dans la poche ménagée localement entre les brins d'ADN par l'action de l'enzyme et en interagissant avec le complexe enzyme-ADN.

Les sous-unités A forment des liens covalents via la Tyr122 avec l'extrémité 5' de l'ADN. Le site de liaison pour les FQ est localisé dans la bulle ménagée lors de l'ouverture locale de la molécule d'ADN.

Les fluoroquinolones sont **rapidement bactéricides**. ⇒ **bactéricidie concentration et temps dépendante**

Les fluoroquinolones présentent un **effet postantibiotique** important et prolongé.



## IV. Pharmacocinétique

- Absorption :

- très bonne : > 80% (sauf Norfloxacin)
- ralentie par l'alimentation et diminuée par la présence de cations divalents tels les antiacides

- **Faible poids moléculaire**

- **Faible liaison aux protéines sériques**

- **Lipophile**



l'entrée de l'ATB dans la cellule

- **Grand volume de distribution**

- **Très bonne diffusion => os, prostate, tissus mous, SNC, œil**

- **Passage de la membrane cellulaire et accumulation dans les phagocytes => bactéries intracellulaires**

- Métabolisme/Élimination :

- L'élimination des FQ se fait par voie hépatique et/ou rénale, en fonction du produit envisagé.
- Le métabolisme des FQ est essentiellement hépatique. Les FQ sont aussi des **inhibiteurs de CYP 450 1A2**
- Quinolones urinaires : peu métabolisées et élimination rénale +++ sous forme active
- Quinolones systémiques :
  - Péfloxacin : la plus métabolisée et élimination mixte (rénale et digestive)
  - Oflo, Lévo, Cipro : peu métabolisées (5-10%) et éliminées principalement par voie rénale (Cipro : mixte : 50/50)
  - Moxifloxacin : réactions de conjugaison → sulfo- et glucuro- conjugués ; élimination biliaire +++
- Une adaptation posologique sera nécessaire pour des insuffisants rénaux sous ofloxacin et lévofloxacin et chez les insuffisants hépatiques sous péfloxacin.
- demi-vie : entre 3 et 11 heures. Elle est plus longue pour les molécules ayant un substituant encombré en position 7.
- Il existe un phénomène post ATB.

## V. indications

Le spectre d'activité regroupe

- G1: quelques entérobactéries
- G2: entérobactéries, yersinia, Hp, vibrio, pseudomonas (cipro), staph, neisseria, Heamophilus +/- rikkettsies, mycobactéries, mycoplasmes
- G3: élargie vers les gram+

Les quinolones trouvent leurs indications dans les situations suivantes :

Infections urinaires, pyélonéphrites, prostatites.

infections génitales (homme femme) gonococcie.

infections gastro-intestinales (typhoïde, certaines diarrhées bactériennes).

certaines infections ORL : sinusites chroniques et otites chroniques à germe documenté.

pneumonies à germe documenté, ou de surinfection, ou nosocomiale, méningites, tuberculose. mucoviscidose.

légionellose.

infections ostéo-articulaires à germe documenté.

## VI. Résistances

### Résistance naturelle :

- FQ de 1<sup>o</sup> génération :
  - Streptocoques
  - Enterocoques (*E.faecalis*, *E .faecium*)
  - *Listeria sp*
  - Anaérobies (Clostridium, Bactéroïdes)
  - *Mycobacterium avium*
- FQ de 2<sup>o</sup> génération :
  - Enterocoques (*E.faecalis*, *E .faecium*)
  - *Pseudomonas aeruginosa* : sensible à la levofloxacin

### Resistance acquise :

Les mécanismes de résistance sont **exclusivement d'origine CHROMOSOMIQUE.**

Conséquences :

- propagation lente
- pas de transmission du gène entre espèces bactériennes différentes

Actuellement, aucune enzyme bactérienne capable d'induire une résistance aux fluoroquinolones n'a été recensée, ni aucune résistance d'origine plasmidique.

## VII. Effets indésirables

- Troubles ostéo-articulaires :
  - Nécrose des cartilages articulaires
  - **CI chez les enfants !!!**
  - Arthralgies, myalgies
  - **Tendinopathie** avec risque de rupture du tendon d'Achille (vieux, corticothérapie longue durée++)
- Troubles cutanés :
  - rash, prurit, urticaire,
  - **photosensibilisation ++** : très rapide, peut aller du simple érythème aux brûlures du 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> degré ; avec composés difluorés ++ (Loméfloxacine)
- Troubles digestifs (10%): nausées, diarrhées, vomissements, brûlures gastriques, crampes abdo, risque de colite pseudo-membraneuse ...
- Troubles neurologiques (vieux ++):
  - céphalées, vertiges, insomnie
  - hallucinations, psychose, confusion mentale, troubles du comportement,
  - crises convulsives (/antagonisme des R au GABA)
- Troubles hépatiques : élévation des transaminases et des  $\gamma$ GT
- Troubles hémato

### Avec les produits récents : Moxiflo et Lévofloxacine

- Troubles cardiaques :
  - Tachycardie, fibrillation auriculaire
  - **Augmentation de l'espace QT → troubles du rythme ventriculaire**
  - Torsades de pointe (moxifloxacine+++)
  - Quand hypokaliémie ++
- Troubles rénaux (rare) : Cristallurie, hématurie, néphrite interstitielle, IRA

## VIII. Contre-indications

- Hypersensibilité
- Enfant de moins de 15 ans
- Antécédents de tendinopathies
- Grossesse (relative), allaitement
- Déficit en G6PD (risque d'anémie)
- Exposition aux UV : Précaution pour le soleil
- Chez les épileptiques : Ofloxacine, Levofloxacine
- Moxifloxacine chez les patients cardiaques



## IX. Interactions

### Interactions modifiant l'absorption des fluoroquinolones :

Les FQ, molécules présentant une fonction carboxyle, sont plus aisément résorbées à pH acide. Leur absorption sera dès lors retardée par la coadministration de **médicaments neutralisant l'acidité gastrique** :

- Anti-H<sub>2</sub>, inhibiteurs de la pompe à protons
- Anti-acides contenant des sels d'aluminium ou de magnésium entraînent la précipitation de l'antibiotique sous forme de sels solubles, empêchant toute résorption ⇒ espacer de 2 heures les prises
- Didanosine (videx®) ⇒ diminution importante de la biodisponibilité puisque la gélule comprend un antiacide
- Préparations à base de fer (chélation des ions Fe<sup>2+</sup>) ⇒ prendre la FQ 2 h avant le fer mais pas l'inverse

### Interactions modifiant le métabolisme :

Les FQ sont des inhibiteurs de cytochrome P450 (plus précisément, des enzymes de **type 1A2**) et peuvent, en conséquence, augmenter le taux sérique de médicaments métabolisés par cet enzyme, tels que :

- la **théophylline**
- les **anticoagulants oraux**.

La capacité à se lier au cytochrome P450 dépend de la taille des substituants en 1 et ces interactions sont nettement réduites avec la moxifloxacine.

### Autres :

La coadministration d'**AINS** potentialise la toxicité des FQ au niveau du SNC.

## Références

Calop J, Limat S, Fernandez C. Pharmacie clinique et thérapeutique. Masson 3<sup>ième</sup> édition 2008.

Goodman et Gillman. Les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments. Mc Graw-Hill. 9<sup>ième</sup> édition 1998.

Katzung. Pharmacologie fondamentale et clinique. Piccin. 9<sup>ième</sup> édition. 2004.

Vital Durand D, Le jeune C. DOROSZ. Guide pratique des médicaments. Maloine. 34<sup>ième</sup> édition 2015

Talbert, Willoquet, Gervais ; Guide de pharmaco clinique. Wolterskluwers France 2013