



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



COURS DE PHARMACOLOGIE

Les quinolones

Préparé et présenté par Dr Hocine GACEM

Maitre assistant en pharmacologie

Dernière mise à jour en 2020

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

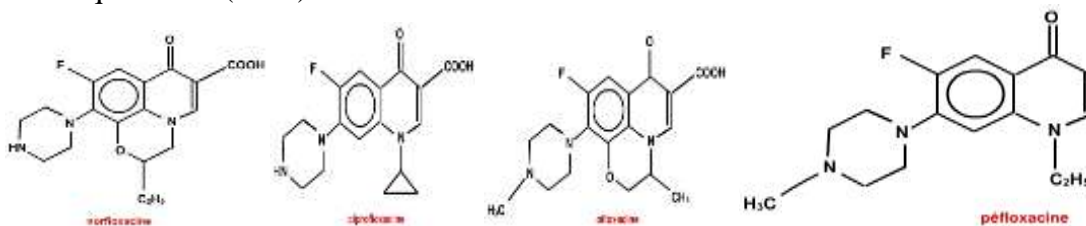
VI-Résistances

VII-Effets indésirables

VIII-Contre indications

Historique

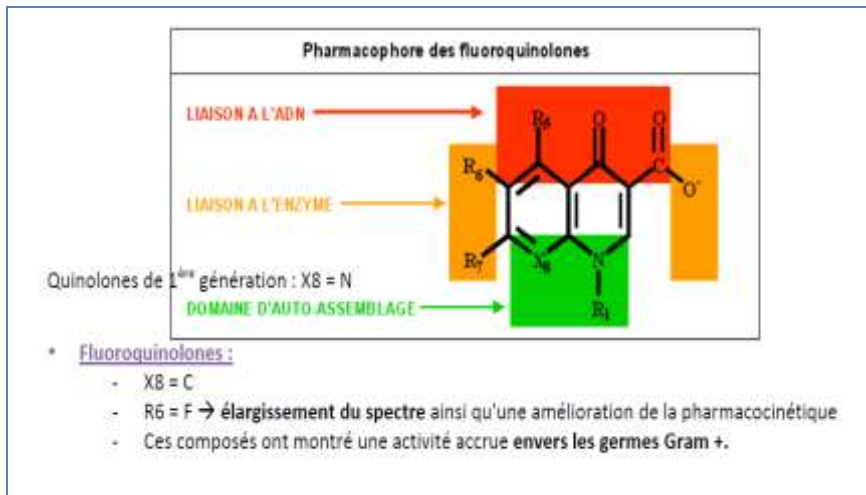
- ATB d'origine purement synthétique
- Acide nalidixique (1958)
- Synthèse de la chloroquine
- Fluoroquinolone (1980)



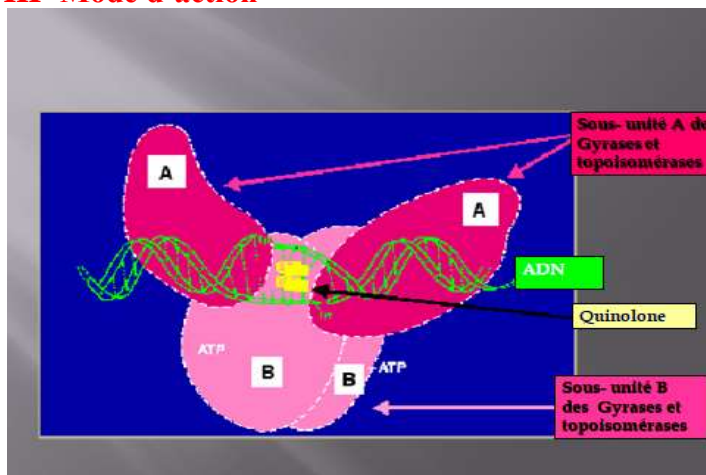
I-Classification

<p>1. Classification :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Quinolones de 1^{ère} génération : tropisme rénal important → ttt IU <ul style="list-style-type: none"> - Fluméquine APURONE® - Ac nalidixique NEGRAM® - Ac pipémidique PIPRAM® 400 mg X 2 • Quinolones de 2^{ème} génération : fluoroquinolones de 1^{ère} génération <ul style="list-style-type: none"> - Enoxacine ENOXOR® - Norfloxacin NOROXINE® - Lomefloxacin LOMFLOX® - Ofloxacin OFLOXET® ; racémique +/- ; utilisé aussi pour les IU - Pefloxacin PEFLACINE® ; aussi pour les IU (monodose) - Ciprofloxacin CIFLOX® ; aussi pour IU • Quinolones de 3^{ème} génération : fluoroquinolones de 2^{ème} génération <ul style="list-style-type: none"> - Levofloxacin TAVANIC® : forme lévogyre (-) de l'ofloxacin - Moxifloxacin IZILOX® 	<p>Autre classification :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Traitement des IU : <ul style="list-style-type: none"> ○ 1^{ère} génération : Tropisme rénal important <ul style="list-style-type: none"> - Ac nalidixique NEGRAM® - Ac pipémidique PIPRAM® - Fluméquine APURONE® ○ 2^{ème} génération : <ul style="list-style-type: none"> - Norfloxacin NOROXINE® ++ (mal résorbé donc très utilisé pour les IU), - Enoxacin ENOXOR® • Traitement des infections systémiques : <ul style="list-style-type: none"> - Pefloxacin PEFLACINE® - Ofloxacin OFLOXET® - Levofloxacin TAVANIC® - Ciprofloxacin CIFLOX® - Moxifloxacin IZILOX®
--	---

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**.

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

IV-Pharmacocinétique

• Absorption :

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

• 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 :
 - Péfloxaciné : 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)
 - Moxifloxaciné : réactions de conjugaison → sulfo- et glucuro- conjugués ; élimination biliaire +++
- Une adaptation posologique sera nécessaire pour des insuffisants rénaux sous ofloxaciné et lévofloxaciné et chez les insuffisants hépatiques sous péfloxaciné.
- 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.

• Distribution :

- large, bonne diffusibilité tissulaire
- concentrations élevées dans certains tissus (tissus mous, muscles), ce qui est donc favorable au traitement des infections qui y sont localisées :
 - **quinolones contre les IU** : tropisme rénal, concentrations bactéricides uniquement dans la sphère rénale (pas dans le sang)
 - **quinolones systémiques : diffusion tissulaire et cellulaire excellente :**
 - Sphère broncho-pulmonaire (muqueuse bronchique, parenchyme pulmonaire)
 - Sphère ORL (salive, amygdales, sécrétions nasales)
 - **Tissus normalement peu dispo : tissu osseux, cartilages, prostate, LCR** (60-80% des conc plasmatiques)
 - Autres : muscles, tissu graisseux, sphère gynécologique, liquides interstitiels
- les FQ peuvent s'accumuler dans les phagocytes, et peuvent donc **agir sur les germes intracellulaires sensibles** : comme legionella
- Par contre, le taux sérique de FQ est bas et peut même être inférieur à la CMI de certains germes, favorisant l'émergence de résistances.
- peu liées aux protéines plasmatiques (25-50%).

V- indications

Le spectre d'activité regroupe

- G1: quelques entérobactéries
- G2: entérobactéries, yersinia, Hp, vibrio, pseudomonas (cipro), staph, neisseria, Haemophilus +/- rickettsies, 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

<p>6.1 Résistance naturelle :</p> <ul style="list-style-type: none"> * FQ de 1^{re} génération : <ul style="list-style-type: none"> - Streptocoques - Enterocoques (<i>E. faecalis</i>, <i>E. faecium</i>) - <i>Listeria</i> sp - Anaérobies (<i>Clostridium</i>, <i>Bactéroïdes</i>) - <i>Mycobacterium avium</i> * FQ de 2^e génération : <ul style="list-style-type: none"> - Enterocoques (<i>E. faecalis</i>, <i>E. faecium</i>) - <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : sensible à la lévofloxacine 	<p>6.2 Résistance acquise :</p> <p>Les mécanismes de résistance sont exclusivement d'origine CHROMOSOMIQUE.</p> <p>Conséquences :</p> <ul style="list-style-type: none"> - propagation lente - pas de transmission du gène entre espèces bactériennes différentes <p>Actuellement, aucune enzyme bactérienne capable d'induire une résistance aux fluoroquinolones n'a été recensée, ni aucune résistance d'origine plasmidique.</p>
---	---

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^{ème} et 3^{ème} 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 γ GT
- * **Troubles hématologiques**

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 : Ofloxacin, Levofloxacin
- Moxifloxacin chez les patients cardiaques

Références

Calop J, Limat S, Fernandez C. Pharmacie clinique et thérapeutique. Masson 3^{ème} édition 2008.

Goodman et Gillman. Les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments. Mc Graw-Hill. 9^{ème} édition 1998.

Katzung. Pharmacologie fondamentale et clinique. Piccin. 9^{ème} édition. 2004.

Vital Durand D, Le jeune C. DOROSZ. Guide pratique des médicaments. Maloine. 34^{ème} édition 2015

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