

## Quinolones Fluoroquinolones

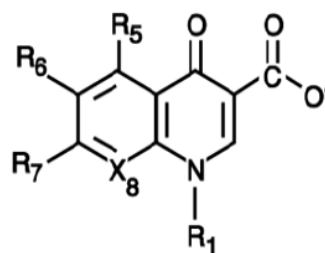
Auteur : Anne Jolivet-Gougeon

### Introduction

#### Structure

#### Une des principales familles employées en thérapeutique

Entièrement obtenus par synthèse chimique  
Structure chimique commune aux quinolones



#### 1) Quinolones de 1<sup>ère</sup> génération (1962):

Indication = infection urinaire à Gram – (de moins en moins utilisées)

(Ex : **Acide nalidixique** (Negram®), acide pipémidique (Pipram®), fluméquine ( Apurone®)...)



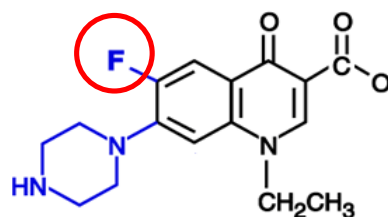
#### 2) Quinolones de deuxième génération (1985-1987):

un atome de fluor en position 6 : = **Fluoroquinolones (FQ)**

Élargissement du spectre Gram – et Gram + (très faible activité sur *Enterococcus*)

Plus grand nombre d'indications

(Ex : Enoxacine (Enoxor®), **Norfloxacine** (Noroxine®), Loméfloxacine (Logiflox®), Ofloxacine (Oflocet®), Péfloxacine ( Péflacine®), Ciprofloxacine (Ciflox®)...)

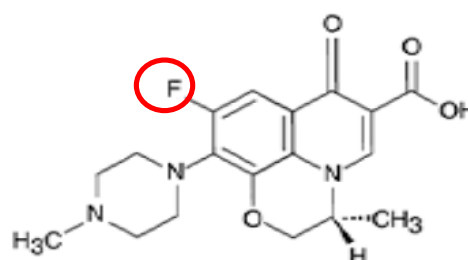


#### 3) Fluoroquinolones de troisième génération (1994-2002):

(Ex : **Lévofloxacine** (Tavanic®))

La lévofloxacine est simplement l'énantiomère lévogyre de l'ofloxacine

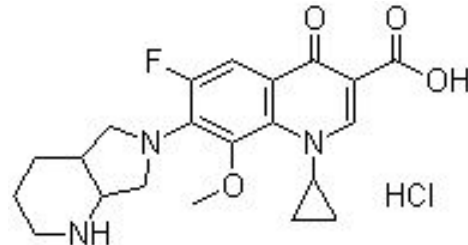
Activité accrue contre les bactéries Gram + (*Streptococcus pneumoniae*) et pathogènes responsables de pneumonies atypiques (« quinolones respiratoires »).



#### 4) Fluoroquinolones de quatrième génération:

(Ex : Moxifloxacin (Izilox®))

Meilleure activité sur les Gram + (*Streptococcus pneumoniae*) et sur les anaérobies stricts (*Bacteroides fragilis*)



**La résorption** parentérale, comme orale, des quinolones est habituellement rapide et presque complète (biodisponibilités orales comprises entre 70 et 100 % selon les molécules) (moins bonne pour la ciprofloxacine).

#### La distribution

La distribution des quinolones de 1ère génération (acides) est de type extracellulaire. Elles diffusent majoritairement dans les tissus et organes richement vascularisés (rein).

Les FQ de 2ème et encore plus celles de 3ème et 4ème générations, du fait de leur caractère amphotère, ont une répartition dans l'organisme plus homogène et plus large, voire intracellulaire (concentrations tissulaires au moins deux fois supérieures aux concentrations plasmatiques), ce qui élargit leurs indications.

#### Métabolisation

Les quinolones sont métabolisées par 2 mécanismes principaux :

- des **hydroxylations** des cycles (métabolites conservant souvent leur activité biologique)
- des **glucuroconjugaisons** (métabolites hydrosolubles facilement éliminables).

#### Élimination

Les quinolones sont principalement éliminées par voie rénale par sécrétion tubulaire active (concentrations actives dans les urines très supérieures aux taux sériques).

Les quinolones de 2ème et 3ème génération sont également éliminées par voie rénale, mais aussi partiellement, sous forme de glucuronides, par voie biliaire (où elles atteignent des teneurs de 2 à 10 fois supérieures aux concentrations plasmatiques).

#### Effets indésirables et toxiques

Très nombreux et variés :

- des troubles digestifs
- phototoxicité (troubles cutanés). Éviter l'exposition au soleil pendant le traitement et 3j après.
- des troubles nerveux (convulsions, confusion, épilepsie...) ou neuropsychiatriques (anxiété, hallucinations, dépression...) dus à des concentrations importantes dans le cerveau.
- des dégénérescences des cartilages articulaires, tendinopathies
- myasthénie
- hépatotoxicité (rare)
- une inhibition des cytochromes P450 (→ interactions médicamenteuses : ex théophiline, caféine...).

Les mécanismes toxiques envisagés sont :

- captation des cations (magnésium), altérant le métabolisme cellulaire et induisant une production de toxines létales pour les cellules.
- action toxique sur l'ADN du noyau cellulaire
- altération du métabolisme mitochondrial (seulement si concentrations >> concentrations thérapeutiques).
- rémanence des fluoroquinolones dans les tissus (chronicité de certaines séquelles ?).

### **Contre-indications :**

- Déficit G6PD (risque de réaction hémolytique)
- Grossesse et allaitement,
- Enfant (selon rapport bénéfice/risque).

## **Mécanisme d'action**

### **Inhibition de la réplication et transcription de l'ADN**

- Franchissement de la membrane externe, la paroi bactérienne, et la membrane cytoplasmique (entrée par porine ou LPS, sortie par pompe à efflux).
- Cible intracellulaire

L'ADN des bactéries est « super-enroulé »

- comme un fil de téléphone
- permet de minimiser l'encombrement de l'ADN



Deux enzymes permettent de moduler l'enroulement et donc de permettre la réplication et la transcription :

1. L'**ADN Gyrase (Topoisomérase II)**, composée de 2 sous-unités A codées par le gène **gyrA** et 2 sous-unités B codées par le gène **gyrB**. Cible préférentielle des Gram -.

2. La **Topoisomérase IV**, composée de 2 sous-unités C codées par le gène **parC** et de 2 sous-unités E codées par le gène **parE**. Cible préférentielle des Gram +.

### **Les quinolones agissent sur la gyrase et la topoisomérase et donc sont capables d'inhiber la synthèse de l'ADN**

Fixation des quinolones sur la gyrase : inhibition du surenroulement et de la refermeture

Fixation des quinolones sur la topoisomérase : inhibition de la décaténation et arrêt de la synthèse d'ADN.

## **Spectre d'activité**

Antibiotiques rapidement **bactéricides (concentration dépendante)**, avec **effet post-antibiotique** prolongé

### **• Quinolones**

Les quinolones de **1ère génération** se caractérisent par un spectre d'activité étroit. Elles sont principalement actives sur les bactéries à Gram négatif, en particulier sur les entérobactéries, (ex : spécialité à base d'acide nalidixique (Négram®)).

*Pseudomonas aeruginosa* et *Helicobacter pylori* y sont naturellement résistants.

### **• Les fluoroquinolones**

**FQ de 2ème génération et 3ème génération** ont une activité élargie. Selon les molécules, elles sont actives :

- sur les bactéries à Gram positif (à l'exception des streptocoques) (Staphylocoque, *Bacillus anthracis*...) et Gram négatif (ciprofloxacine et lévofloxacine actives sur *Campylobacter jejuni*; *Acinetobacter* ; *Moraxella*; *Neisseria meningitidis* et *N. gonorrhoeae*...)

- sur bactéries intracellulaires : *Legionella pneumophila*, *Coxiella burnetti*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Mycobacterium*

- modérément sur *Pseudomonas aeruginosa* (sauf ciprofloxacine).

Les bactéries anaérobies strictes aussi bien à Gram positif (*Clostridium*) qu'à Gram négatif (*Bacteroides*), ainsi que les streptocoques et *Listeria monocytogenes*, sont naturellement résistants à toutes ces quinolones.

La lévofloxacine possède une activité contre les anaérobies stricts (*Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium*)

### **FQ de 4<sup>ème</sup> génération**

Activité améliorée anti Gram + (*S.pneumoniae*) et anaérobies stricts (*Bacteroides*).

La moxifloxacine a la meilleure activité vis-à-vis de *Mycobacterium tuberculosis*

### **Indications**

#### Quinolones

Cystites aiguës simples non compliquées, cystites récidivantes chez l'adulte

#### Fluoroquinolones 2<sup>ème</sup> génération

Infections sévères dues à des bacilles à Gram négatif et dues à des staphylocoques sensibles dans leurs manifestations:

- septicémiques,
- respiratoires, ORL chroniques (mucoviscidose (ciprofloxacine et *P. aeruginosa*)
- urinaires, y compris prostatiques,
- de l'appareil génital,
- osseuses et articulaires,
- cutanées,
- abdominales et hépatobiliaires (attention si anaérobies stricts).

Prophylaxie des infections invasives à *Neisseria meningitidis* (ciprofloxacine)

Prophylaxie après exposition et traitement curatif (ciprofloxacine)

#### Fluoroquinolones 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations

- Sinusites aiguës bactériennes.
- Exacerbations aiguës de bronchite chronique, pneumonies communautaires.
- Infections **compliquées** de la peau et des tissus mous.

L'utilisation des FQ permet de raccourcir les temps de traitement (ex : infections urinaires)

Pour éviter l'émergence de résistance, elles doivent être utilisées à doses correctes et en association (*Staphylococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*, os)

## **Mécanismes de résistance**

### **Le nombre de souches résistantes augmente**

Particulièrement chez les **Entérobactéries** (*E coli*, *Klebsiella*...), où la résistance aux FQ peut être associée à des BLSE.

**Mais aussi** : *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. aureus*, *N. gonorrhoeae* et *Campylobacter* spp ,

**La résistance est croisée entre les différentes FQ, avec différents niveaux d'expression phénotypique**

### **1. Modifications de la cible**

**Mutation(s) des gènes de gyrase et/ou topoisomérase**

conséquence :

un acide aminé remplace l'acide aminé original ⇒ l'enzyme n'est plus le même (garde son activité, mais les quinolones ne peuvent plus se fixer)

**Mutations concentrées** dans une certaine partie du gène = « Quinolone Resistance Determining Region » = **QRDR**

une mutation dans une région *gyrA* : résistance à l'acide nalidixique

ajout d'autres mutations dans *parC* : résistance aux autres quinolones

**2. Défaut d'accumulation par imperméabilité ou augmentation de l'efflux** (ex : MexAB-OprM, porines...)

### **3. Résistances plasmidiques**

- Les protéines Qnr (gène *qnr*) protègent les topoisomérases de l'action des quinolones

- Le gène *qepA* code pour une pompe à efflux plasmidique (son hyperexpression permet la sortie accrue des FQ de la bactérie)

- Le gène *aac(6')-Ib-cr* code pour une protéine capable d'acétyler les aminosides et les FQ.

### **Conclusion :**

La résistance acquise aux fluoroquinolones:

Est liée très majoritairement à des mutations dans les gènes de structures des protéines cibles de ces antibiotiques, les topoisomérases, et parfois à des phénomènes d'efflux.

Est croisée, mais à des niveaux variables, entre les molécules.

Peut nécessiter plusieurs mutations pour atteindre un niveau suffisant pour avoir des conséquences cliniques (échec thérapeutique)

Il faut donc éviter de prescrire une FQ dans les situations où d'autres antibiotiques peuvent être utilisés, éviter les traitements en monothérapie prolongée et les traitements répétés, et respecter les indications pour chaque molécule.