

**RÉSUMÉ :** Les fluoroquinolones représentent la plus récente classe d'antibiotiques venue combler un vrai manque dans notre thérapeutique anti-infectieuse. D'une part, elles offrent la possibilité de traiter par voie orale des infections qui autrefois exigeaient des traitements parentéraux; d'autre part, leur spectre d'activité couvre de façon heureuse les principaux germes responsables des infections nosocomiales (entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*); elles permettent dès lors de retarder, comme l'avaient fait avant elles les céphalosporines de 3ème génération, l'utilisation des aminosides, agents toujours efficaces, mais malheureusement toujours toxiques.

Le développement de nouvelles molécules fait espérer la mise sur le marché d'agents dont le spectre s'étendra vers les Gram positif, particulièrement le pneumocoque. Cependant, malgré (ou en raison de) leur efficacité, des résistances apparaissent, même chez des espèces autrefois totalement susceptibles. D'autre part l'apparition de toxicités nouvelles ou non encore décelées vient compliquer quelque peu l'évolution future de cette classe de médicaments.

## HISTORIQUE

C'est en 1962, en travaillant sur la synthèse de la chloroquine, que Lesher découvrait l'acide nalidixique, le premier membre de la classe des quinolones. Cette molécule, active contre les **aérobies** Gram négatif, ne devait être proposée que pour le traitement des infections urinaires. Les modestes taux sériques et tissulaires obtenus, en partie dus à une liaison protéique élevée, ainsi que les concentrations minimales inhibitrices (CMI) relativement élevées, empêchaient son utilisation dans le traitement des infections systémiques.

Dans les années 70, l'acide oxolinique et la cinoxacine n'apportèrent que des améliorations marginales. Un progrès décisif devait être, dans les années 80, l'introduction d'un radical fluorure (d'où leur nom), et d'un radical pipérazine au sein de la molécule de base donnant naissance à la norfloxacin. Celle-ci démontrait une bien meilleure activité contre, à la fois, les bactéries Gram négatif et Gram positif, incluant le *Pseudomonas aeruginosa* et les staphylocoques. Depuis lors, de nouvelles molécules sont apparues et d'autres sont en développement (1). Leurs propriétés principales alliant un spectre d'activité élargi, une excellente biodisponibilité par voie orale et une bonne tolérance du patient font qu'elles ont acquis une place importante et incontournable dans le traitement antibactérien. La norfloxacin (Zoroxin®) a été introduite en

Belgique en avril 84. La péfloxacin (Peflacin®), première quinolone injectable a été introduite en juin 88, suivie par l'ofloxacin (Tarivid®) dont la forme orale a été enregistrée en août 87 et la forme injectable en janvier 92, alors que la ciprofloxacine (Ciproxine®) était proposée en janvier 89 et juillet 89 pour ses formes orale et injectable respectivement. Plus récemment, la fléroxacin (Quinodis®) a été enregistrée en juin 93. La témafloxacin a failli être introduite en septembre 92. Elle a volontairement été retirée du marché mondial en juin 92, en raison d'accidents mortels.

## MÉCANISMES D'ACTION

Les quinolones inhibent rapidement la synthèse de l'ADN, entraînant la mort de la bactérie. Le mécanisme intime n'est toujours pas complètement élucidé, mais implique l'inhibition de la gyrase de l'ADN, enzyme essentielle pour la formation et le maintien de la structure de super hélice caractéristique de la molécule, ainsi que pour la réplication et la transcription des gènes. Modérément sensible à l'effet inoculum (une concentration plus élevée de bactéries étant moins sensible à une même concentration d'antibiotiques), les fluoroquinolones possèdent un effet postantibiotique (défini par la persistance d'une inhibition, alors que l'antibiotique a disparu du milieu), aussi bien sur les Gram positif que sur les Gram négatif, dépendant in vitro du temps d'exposition et de la concentration de la drogue. Leur activité est réduite par un pH acide et antagonisé par la rifampicine et le chloramphénicol dans le cas de certaines espèces bactériennes. L'association avec les bêta-lactamines ou les aminosides n'affecte pas leur pouvoir bactéricide (2).

## PHARMACOLOGIE

Les fluoroquinolones sont bien absorbées par le tractus gastro-intestinal supérieur, la biodisponibilité étant la meilleure pour l'ofloxacin et la péfloxacin (> 95 %), moins bonne pour la ciprofloxacine (75 %), et la norfloxacin (50 %). La prise d'aliments ne réduit pas leur absorption, mais retarde l'apparition du pic sérique. Elles sont peu liées aux protéines (15 à 30 %), leur volume de distribution excède le volume d'eau total indiquant une accumulation dans certains tissus. Les concentrations obtenues dans l'urine, le rein, le tissu prostatique, les selles, la

(1) Spécialiste des Hôpitaux, Université de Liège, Service d'Anesthésie (Pr. M. Lamy).

bile, le poumon, ainsi que dans les neutrophiles et les macrophages excèdent les concentrations sériques. Par contre, dans la salive, le liquide prostatique, l'os et le liquide céphalo-rachidien, les concentrations sont plus faibles, alors que dans l'ascite des patients cirrhotiques, elles seraient du même ordre de grandeur que dans le sérum. Les demi-vies diffèrent en fonction des molécules, allant de 3 heures pour la norfloxacine et la ciprofloxacine, à 11 heures pour la péfloxacine en passant par 5 heures pour l'ofloxacine. Les demi-vies permettent une administration de 2, voire une fois par jour. L'ofloxacine est éliminée quasi complètement par les reins, en partie par sécrétion tubulaire, la péfloxacine par métabolisation hépatique, tandis que la ciprofloxacine est éliminée en partie par le rein, en partie métabolisée par le foie, alors qu'elle subit après administration intraveineuse une excrétion transintestinale non négligeable (3).

#### SPECTRE D'ACTIVITÉ

Les fluoroquinolones possèdent une activité bactéricide contre la plupart des entérobactéries, y compris les germes typiquement nosocomiaux comme les *Enterobacter* et les *Serratia*, contre les *Hemophilus*, les *Neisseria* et *Moraxella catarrhalis*. *Pseudomonas aeruginosa* fait également partie du spectre d'action, mais pas les autres espèces de *Pseudomonas*. Les quinolones couvrent également *Staphylococcus aureus*, mais sont moins actives contre les streptocoques et les entérocoques. Le staphylocoque doré résistant à la méticilline a acquis malheureusement ces dernières années une résistance quasi totale aux quinolones. Il faut ajouter encore au spectre les mycoplasmes, les légionelles, *Chlamydia trachomatis* (ce dernier probablement plus sensible à l'ofloxacine), ainsi que, pour la ciprofloxacine et l'ofloxacine, *Mycobacterium tuberculosis* (4).

#### INDICATIONS

En raison de leur pharmacocinétique favorable et de leur spectre d'activité, les fluoroquinolones sont venues occuper une part du terrain autrefois dévolu aux bêta-lactamines et combler parfois les manques de celles-ci. Les fluoroquinolones occupent la première place dans le traitement des infections urinaires extra- ou intra-hospitalières, qu'elles soient aiguës, récurrentes ou compliquées; elles ne devraient toutefois être préférées que pour ces dernières ou en cas de germes résistant aux thérapeutiques plus anciennes. Elles ont permis une avancée certaine dans le traitement de la prostatite aiguë, sauf en

cas d'infection par entérocoque. Elles sont également particulièrement efficaces dans les gastro-entérites bactériennes, y compris la diarrhée du voyageur, pour laquelle la norfloxacine a supplanté le triméthoprime-sulfaméthoxazole. Les quinolones sont actives contre *Salmonella typhi* et préviennent ou en traitent le portage chronique, mais des résistances ont été récemment décrites. L'utilisation des quinolones dans la décontamination du tube digestif chez les patients immunocompromis est entrée dans la routine et est devenue un standard.

Etant donné leur relative inefficacité contre le pneumocoque, les quinolones ne devraient pas être employées en première intention dans le traitement des infections des voies respiratoires supérieures. Les pneumonies communautaires sont mieux prises en charge par les bêta-lactamines. Mais dans les pneumonies nosocomiales, souvent provoquées par des bactéries Gram négatif, parfois multirésistantes, les quinolones sont un recours appréciable par rapport aux autres thérapeutiques. Une place clairement acquise est celle de la surinfection par *Pseudomonas aeruginosa* de la mucoviscidose, les quinolones permettant une alternative orale aux autres traitements parentéraux.

Dans l'ostéomyélite aiguë ou chronique, surtout quand elle est provoquée par des bacilles Gram négatif, les quinolones sont également venues combler une attente, la possibilité d'un traitement prolongé par voie orale. Cependant des résistances peuvent être observées, surtout en présence de staphylocoques dorés ou de *Pseudomonas aeruginosa*. En ce qui concerne l'infection des tissus mous, les quinolones se sont révélées relativement décevantes en face d'infections provoquées par des streptocoques, staphylocoques ou *Pseudomonas aeruginosa*. Cependant, dans les infections nosocomiales elles se montrent efficaces contre les bacilles à Gram négatif qui leur sont sensibles (5).

Les quinolones ne sont pas indiquées dans les infections du système nerveux central, dans les endocardites et en monothérapie dans les infections intra-abdominales, ainsi que dans les infections où la flore anaérobie joue un rôle important.

#### EFFETS SECONDAIRES

Les quinolones sont généralement bien tolérées. En raison de leur action sur la formation du cartilage, il est préférable de les éviter chez l'enfant et chez la femme enceinte. Sinon, les effets secondaires sont essentiellement des troubles gastro-intestinaux modérés ou des atteintes

bénignes du système nerveux central de type maux de tête, tremblements ou désorientation. On note cependant la possibilité de convulsions. Cette neurotoxicité reposerait sur au moins 3 mécanismes : tout d'abord une action pharmacologique directe de la molécule probablement sur le récepteur de l'acide  $\gamma$  aminobutyrique (GABA); cette interaction pourrait être accrue en présence de certains anti-inflammatoires non stéroïdiens, notamment le fenbufen dont un métabolite potentie largement l'effet des fluoroquinolones sur le GABA-récepteur. Puisque le GABA est un neuromédiateur inhibiteur, la réduction de son action résulte en excitation. Le troisième mécanisme repose aussi sur une interaction médicamenteuse, conduisant à l'augmentation des concentrations sériques de l'une ou l'autre drogue, l'exemple typique étant l'interaction entre théophylline et ciprofloxacine (6). La témafloxacinine a, quant à elle, été retirée du marché après avoir provoqué des réactions hémolytiques mortelles, probablement par mécanisme immunoallergique. La pharmacovigilance française a rapporté des cas d'anaphylaxie (un cas pour un million de jours de traitement), insuffisance rénale (un cas pour 700.000 jours de traitement), et de rupture tendineuse (un cas pour 80.000 jours de traitement) (7). Il faut encore citer la photosensibilisation pour laquelle la fléroxacinine possède un potentiel nettement plus élevé que les autres quinolones disponibles en Belgique.

## EN CONCLUSION

Les quinolones ont acquis une place qui leur revient. Cependant, leur facilité d'emploi peut faire craindre une utilisation trop large. Il est préoccupant de voir que deux des germes les plus intéressants dans leur spectre d'activité, à

savoir le *Staphylococcus aureus* et le *Pseudomonas aeruginosa*, voient leur résistance rapidement augmenter. Pour réduire la pression de sélection, les quinolones ne devraient pas être employées dans les situations où d'autres traitements sont aussi, voire plus efficaces comme par exemple, dans les infections des voies respiratoires supérieures.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Norris S, Mandelle JL.— Les quinolones : History and overview, in *The quinolones*, Ed V.T. Andriole. Academic Press, London, 1988, 1-14.
2. Just PM.— Overview of the Fluoroquinolone antibiotics. *Pharmacotherapy*, 1993, **13**, 55-175.
3. Hooper D.— Quinolones, in *Principles and practice of infectious diseases*. Ed. Mandell, Douglas, Bennett, Fourth Edition. 1995, chap. 2, 364-375.
4. Carbon C, Rubinstein E.— 5th International Symposium on New Quinolones. *Drugs*, 1995, **49**, Suppl 2, 1-505.
5. Hooper D, Wolfon J.— Drug therapy : Fluoroquinolone antimicrobial agents. *N Engl J Med*, 1991, **324**, 384-394.
6. Lietman PS.— Fluoroquinolone toxicities - an update. *Drugs*, 1995, **49**, 159-163.
7. Scheen AJ.— Effets secondaires des fluoroquinolones : l'expérience de la pharmacovigilance française. *Rev Med Liege*, 1995, **50**, 492-493.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr P. Damas, Service d'Anesthésie-Réanimation, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.