

Les fluoroquinolones

Les quinolones sont des premiers antibiotiques produits de manière entièrement synthétique, est sans doute l'une des classes d'antibiotiques à avoir subi le plus d'évolutions ces dernières années développant la génération des fluoroquinolones (FQ). Leur facilité d'utilisation, leur bon profil global de tolérance, leur bonne diffusion tissulaire et leur large spectre antibactérien leur procurent une place de choix dans la prescription antibiotique de ville. Néanmoins, leur usage massif peut avoir des conséquences écologiques néfastes et provoquer l'émergence de résistances. Le développement des FQ à activité antipneumococcique, parfois appelées FQ de troisième génération, a permis d'élargir encore le spectre antibactérien et de revendiquer de nouvelles indications.

Mécanisme d'action:

Les fluoroquinolones (FQ) pénètrent très bien dans les bactéries à Gram (-). Elles agissent au niveau de la synthèse de l'ADN bactérien, en empêchant de manière sélective l'action de deux enzymes de la classe des topoisomérases, l'ADN-gyrase et la topoisomérase IV. La relation structure-activité est bien définie. Les FQ sont bactéricides et présentent un effet post-antibiotique.

Mécanisme de résistance

La résistance aux FQ est de nature chromosomique. Trois mécanismes sont décrits: imperméabilisation de la bactérie, mutation du gène codant pour une sous-unité de l'enzyme cible, et acquisition ou surexpression d'une pompe à efflux. L'usage clinique important des FQ favorise la sélection de souches résistantes, et ce problème est particulièrement aigu pour les souches de *S. aureus* et *P. aeruginosa*.

Spectre

Les FQ sont des antibiotiques à large spectre. Les FQ de première génération (norfloxacin, ciprofloxacine, péfloxacine, ofloxacine, lévofloxacine) sont majoritairement actives contre les bactéries à Gram (-). Les FQ de deuxième génération (moxifloxacine) ont un spectre d'activité plus large que celles de première génération, couvrant les germes Gram (+) et les anaérobies.

Gram (-)	<ul style="list-style-type: none">- Les germes responsables d'infections digestives (<i>Salmonella</i>, <i>Shigella</i>, <i>Campylobacter</i>, <i>Helicobacter</i>, <i>Yersinia</i>) sont bien sensibles à l'ensemble des FQ- <i>N. meningitidis</i>, <i>N. gonorrhoeae</i>, <i>H. influenzae</i> sont également bien sensibles à l'ensemble des FQ- Les germes responsables d'infections respiratoires sont sensibles à certaines FQ- <i>Pseudomonas aeruginosa</i> est surtout sensible à la ciprofloxacine- <i>Mycobacterium tuberculosis</i> est variablement sensible, tandis que <i>Mycobacterium avium</i> est résistant
Gram (+)	<ul style="list-style-type: none">- Les FQ de première génération ne sont guère actives sur les germes Gram (+). A côté de <i>Streptococcus</i> et de <i>Listeria</i> intrinsèquement peu actifs, <i>S. aureus</i> a acquis un niveau de résistance qui empêche l'usage pratique de ces molécules.- Les FQ de deuxième génération (moxifloxacine) présentent une activité intrinsèque beaucoup plus élevée vis-à-vis des germes Gram (+) et sont donc utiles dans la plupart des infections.
Anaérobies	<ul style="list-style-type: none">- Les FQ de première génération ne sont pas actives contre les germes anaérobies, contrairement à la moxifloxacine.

Pharmacocinétique

L'absorption orale des FQ est très bonne. Elle est toutefois ralentie par l'alimentation et diminuée par la présence de cations divalents tels les antiacides. La distribution des FQ est large, en raison de leur bonne diffusibilité tissulaire ce qui est donc favorable au traitement des infections qui y sont localisées. De même, les FQ peuvent s'accumuler dans les phagocytes, et peuvent donc agir sur les germes intracellulaires sensibles. 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. L'élimination des FQ se fait par voie hépatique et/ou rénale. La demi-vie varie entre 3 et 11 heures.

Indications

Le large spectre d'action des fluoroquinolones (FQ) et leur bonne distribution tissulaire en font des antibiotiques de choix dans le traitement de nombreuses infections, notamment génitales, urinaires, gastro-intestinales, ostéo-articulaires. Toutefois, dans la mesure où c'est leur usage qui favorise le développement de résistances, les FQ devraient être réservées au contrôle des infections ne répondant pas à d'autres antibiotiques ou celles où leur propriétés pharmacocinétiques sont essentielles.

Les FQ de deuxième génération (mofloxacine) sont en se caractérisent par des valeurs de CMI très basses vis-à-vis des germes sensibles aux quinolones actuelles, et présentent en outre une activité intrinsèque améliorée sur des souches généralement peu sensibles (*S. pneumoniae*, anaérobies). Il conviendra de réserver à ces molécules puissantes un usage rationnel et modéré, de manière à éviter la sélection rapide de résistances.

Effets secondaires

→ Effets indésirables gastro-intestinaux

Ce sont les plus fréquents. Il s'agit de nausées, d'anorexie, de vomissements, de douleurs abdominales, de diarrhée et de modification du goût.

→ Système nerveux central

Leur incidence varie entre 1 à 2 %. Ils surviennent surtout chez les sujets âgés et en cas d'insuffisance rénale. Ils sont surtout représentés par des vertiges, des céphalées et une somnolence. On peut également voir une agitation, un délire, une confusion, des hallucinations, voire un état psychotique.

Par ailleurs, les effets neuropsychiques de la ciprofloxacine sont potentialisés en cas de coprescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou de théophylline.

→ Tendinopathies

Elles surviennent dans environ 1 % des cas. Elles touchent le plus souvent l'homme de plus de 60 ans et sont favorisées par l'insuffisance rénale et/ou la corticothérapie. Elles sont bilatérales dans plus de 50 % des cas et le tendon d'Achille est le plus fréquemment touché. L'apparition de symptômes tendineux doit faire immédiatement arrêter le traitement par FQ.

→ Photosensibilisation

C'est un effet secondaire peu fréquent mais potentiellement grave. Les patients doivent être prévenus de ces effets et se protéger du soleil.

→ Effets cardiaques

Les troubles du rythme cardiaque et notamment les torsades de pointes sont rarissimes. Ils surviennent surtout chez des patients prédisposés, présentant une insuffisance rénale, des troubles métaboliques, des cardiopathies sous-jacentes et surtout recevant des antiarythmiques de classe IA et III de la classification de Vaughan et Williams.

→ Autres effets

**Réactions allergiques*

Elles sont très rares et surviennent sur des terrains atopiques. Les réactions sont croisées entre les différentes FQ.

***Régulation glycémique**

Des épisodes d'hypoglycémie mais aussi d'hyperglycémie ont été rapportés chez des patients âgés, diabétiques de type 2 sous antidiabétiques oraux. La levofloxacin semble être le plus fréquemment en cause.

***Réactions auto-immunes**

Des anémies hémolytiques auto-immunes sont possibles ainsi que des hépatites auto-immunes.

Colite à *Clostridium difficile

Elles sont possibles sous FQ, devant faire stopper le traitement.

Contre-indications

Peu de contre-indications existent. Classiquement, l'utilisation des FQ est contre-indiquée chez la femme enceinte et allaitante (passage important dans le lait maternel). L'utilisation pédiatrique doit être évitée, surtout chez l'enfant en pleine croissance (atteinte du cartilage de croissance). Cependant, cette règle est à moduler en fonction de l'indication et, si les FQ semblent nécessaires, apportant manifestement un bénéfice en cas d'infection grave, elles peuvent être employées en privilégiant alors la ciprofloxacine. En dehors de ces situations, les contre-indications classiques sont : l'hypersensibilité connue à une des FQ, le déficit en glucose 6-phosphate déshydrogénase (G6PD).

Interactions médicamenteuses

- L'absorption orale des fluoroquinolones est nettement diminuée par la prise concomitante de sels d'aluminium, de magnésium ou de calcium.
- FQ et théophylline : risque de surdosage en théophylline
- Eviter la prescription de moxifloxacine chez les patients prenant un traitement susceptible d'augmenter l'espace QT.

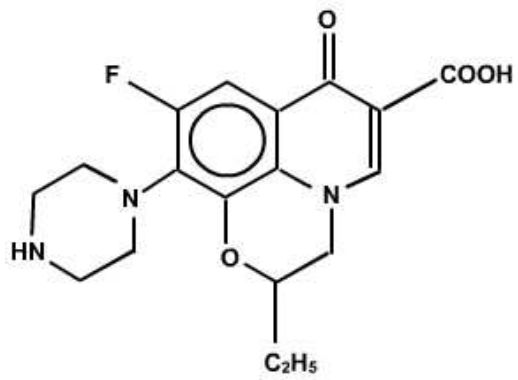
Précautions d'emploi

Certaines populations sont plus à risque d'effets indésirables dose-dépendants des fluoroquinolones, notamment sur le système nerveux central : il s'agit des personnes âgées (ne pas hésiter à réduire les doses en fonction de l'âge physiologique), des insuffisants rénaux sévères (adaptations posologiques) et des insuffisants hépatiques sévères (réduire les doses de péfloxacin ou de ciprofloxacine).

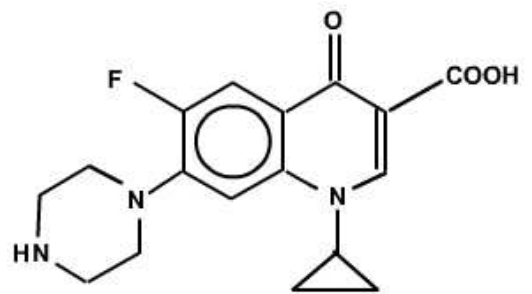
Conclusion

Les fluoroquinolones sont donc des antibiotiques offrant un excellent rapport bénéfice-risque avec notamment une pharmacocinétique très favorable (absorption par voie orale, diffusion, demi-vie), un large spectre antibactérien, une bactéricidie rapide et une faible incidence d'effets secondaires. Pour autant, leur utilisation large n'est pas sans poser quelques problèmes, occasionnant l'émergence rapide de résistance(s) bactérienne(s) et parfois la survenue d'effets secondaires pouvant être graves. La prescription de fluoroquinolones est donc un acte réfléchi, devant s'inscrire dans des indications connues mais limitées, permettant de conserver l'activité intacte de ces molécules, excellentes lorsque la situation l'exige.

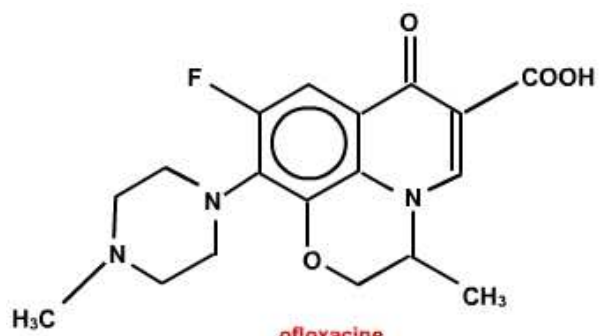
Les Produits



norfloxacin



ciprofloxacin



ofloxacin



péfloxacin