

## Les quinolones et fluoroquinolones

Ce sont des ATB d'origine purement synthétique, l'apparition sur le marché dans les années 1980 de la norfloxacine, ofloxacine, ciprofloxacine, péfloxacine et loméfloxacine a permis aux fluoroquinolones de devenir des antibiotiques de référence pour de nombreuses infections.

### 1. 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>
  - Norfloxacine **NOROXINE**<sup>®</sup>
  - Lomefloxacine **LOGIFLOX**<sup>®</sup>
  - Ofloxacine **OFLOCET**<sup>®</sup> : } ttt des IU uniquement
  - IU } racémique +/- ; utilisé aussi pour les
  - Pefloxacine **PEFLACINE**<sup>®</sup> : aussi pour les IU (monodose)
  - Ciprofloxacine **CIFLOX**<sup>®</sup> : aussi pour IU
- Quinolones de 3<sup>ème</sup> génération = fluoroquinolones de 2<sup>ème</sup> génération
  - Levofloxacine **TAVANIC**<sup>®</sup> : forme lévogyre (-) de l'ofloxacine
  - Moxifloxacine **IZILOX**<sup>®</sup>

### Autre classification :

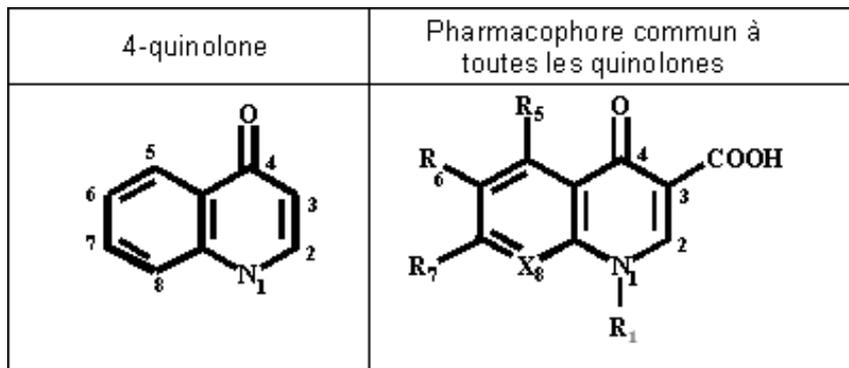
- Traitement des IU :
  - **1<sup>ère</sup> génération** : Tropisme rénale important
    - Ac nalidixique **NEGRAM**<sup>®</sup>
    - Ac pipémidique **PIPRAM**<sup>®</sup>
    - Fluméquine **APURONE**<sup>®</sup>
  - **2<sup>ème</sup> génération** :
    - Norfloxacine **NOROXINE**<sup>®</sup> ++ (mal résorbé donc très utilisé pour les IU).
    - Enoxacine **ENOXOR**<sup>®</sup>
- Traitement des infections systémiques :
  - Pefloxacine **PEFLACINE**<sup>®</sup>
  - Ofloxacine **OFLOCET**<sup>®</sup>
  - Levofloxacine **TAVANIC**<sup>®</sup>
  - Ciprofloxacine **CIFLOX**<sup>®</sup>
  - Moxifloxacine **IZILOX**<sup>®</sup>

## 2. Relation structure activité :

### 2.1 Structure de base :

Les quinolones sont des molécules obtenues par synthèse chimique, qui dérivent d'acides carboxyliques hétérocycliques diversement substitués. Toutes les quinolones actuelles présentent une structure bicyclique, avec un azote en position 1, un carboxylate en position 3 et un carbonyle en

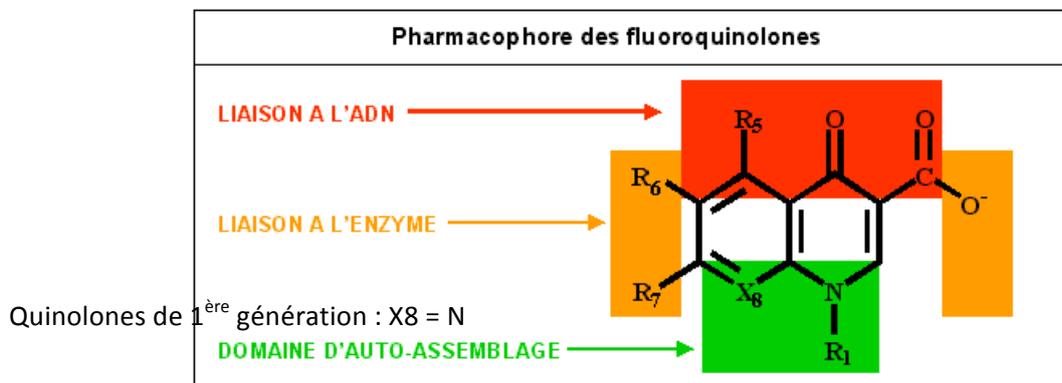
position 4. Les fluoroquinolones, ainsi appelées car contenant un atome de fluor en position 6, dérivent de la quinoléine.



Les fluoroquinolones (FQ) de première génération portent en position 7 un cycle à 6 pièces. Celles de deuxième génération présentent dans la même position un cycle plus petit diversement substitué.

## 2.2 Relation structure/activité :

La présence d'une fonction **acide carboxylique** en position 3, et un **cycle pyridone** dont la **fonction aminée en position 1 est substituée** par une chaîne aliphatique ou par un cycle sont indispensables à l'activité antibiotique, tandis que l'addition d'un fluor en 6 et d'un cycle diaminé en 7 accroît très significativement l'activité par rapport aux dérivés originaux (acide nalidixique). La nature des substituants en position 1, 5, 7 et 8 module le spectre d'activité, les effets secondaires et la pharmacocinétique des différentes molécules.



- **Fluoroquinolones :**

- X8 = C
- R6 = F → **élargissement du spectre** ainsi qu'une amélioration de la pharmacocinétique
- Ces composés ont montré une activité accrue **envers les germes Gram +.**

## 3. Caractéristiques physico-chimiques importantes :

- Ces composés ont une fonction cétone et une fonction COOH qui ont tendance à piéger des ions divalents comme : Ca<sup>2+</sup>, Fe<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>...
- Il faudra donc faire attention à ne pas les utiliser avec des topiques digestifs qui vont les transformer en chélates qui ne seront pas résorbés et donc vont diminuer l'activité de l'ATB. Or ces ATB donnent souvent des brûlures ce qui peut inciter à donner des médicaments type MAALOX® donc ATTENTION !
- Pour palier à ce problème il faut prendre ces médicaments en mangeant.

- ATTENTION : autre problème : ces composés sont instables à la lumière, il faudra faire attention aux risques de photosensibilisation.

## 4. Mécanisme d'action :

### 4.1 Pénétration dans la bactérie :

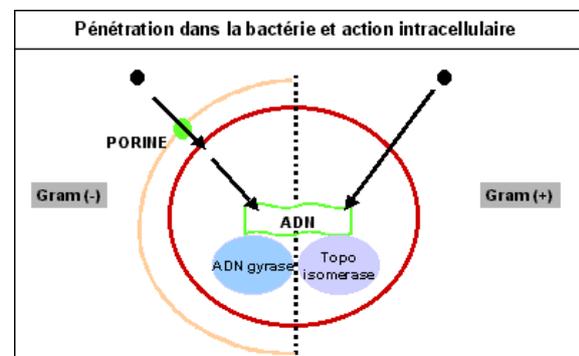
Les fluoroquinolones (FQ) pénètrent très bien dans les bactéries à Gram (-), dont la membrane externe est riche en porines permettant le passage des petites molécules hydrophiles.

### 4.2 Action intracellulaire :

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 topoisomérases sont les enzymes responsables du superenroulement de la molécule d'ADN (ADN-Gyrase), nécessaire à son stockage sous forme compacte ou, inversement, au déroulement local s'opérant lors de la traduction en ARNm (topoisomérase IV). Chacune de ces enzymes est constituée de 4 sous-unités organisées en 2 paires identiques responsables respectivement de la liaison de l'ADN (GyrB/ParE) et de l'action catalytique (GyrA/ParC).



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.

### 4.3 Caractéristiques de l'activité intrabactérienne :

Les fluoroquinolones sont **rapidement bactéricides**. Pour des raisons encore inconnues, cette bactéricidie est toutefois réduite par la présence concomitante d'antibiotiques agissant sur la synthèse protéique. Elle n'est par contre pas influencée par l'importance de l'inoculum bactérien.

⇒ **bactéricidie concentration et temps dépendante**

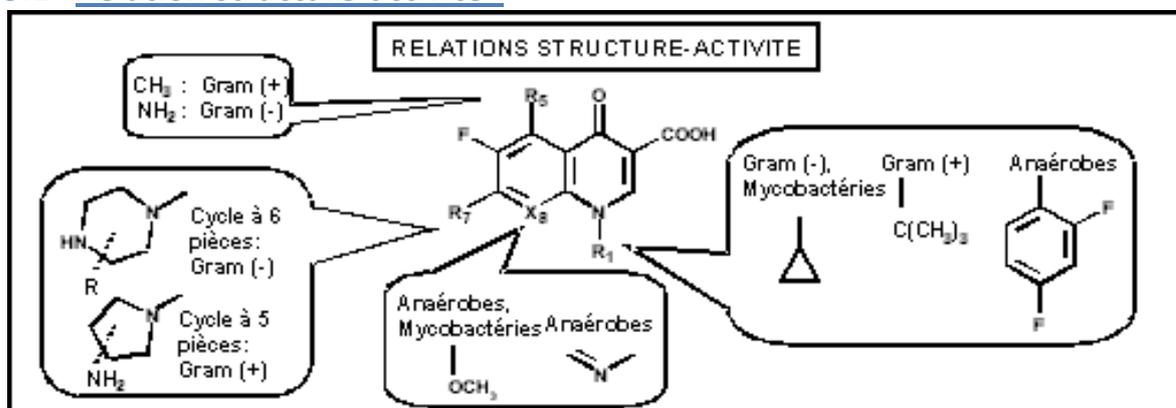
L'activité antibiotique est proportionnelle à la dose totale à laquelle est exposé le patient. Cette dose doit être adaptée en fonction de la sensibilité du germe, ce qui permet de définir le rapport ASC/CMI (Aire Sous la Courbe/CMI du germe) comme élément prédictif d'activité.

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

Elles modifient la conformation topographique de l'ADN et sont impliquées dans les processus de transcription et de réplication.

## 5. Spectre d'action des fluoroquinolones :

### 5.1 Relation structure-activité :



### 5.2 Spectre global :

Les fluoroquinolones (FQ) sont des antibiotiques à large spectre. 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"> <li>- Les germes responsables d'infections digestives (Salmonella, Shigella, Campylobacter, Helicobacter, Yersinia) sont bien sensibles à l'ensemble des FQ</li> <li>- N. meningitidis, N. gonorrhoeae, H. influenzae sont également bien sensibles à l'ensemble des FQ</li> <li>- Les germes responsables d'infections respiratoires sont sensibles à certaines FQ</li> <li>- Pseudomonas aeruginosa est surtout sensible à la ciprofloxacine</li> <li>- Mycobacterium tuberculosis est variablement sensible, tandis que Mycobacterium avium est résistant</li> </ul>
Gram (+)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les FQ de 1<sup>ère</sup> génération ne sont guère actives sur les germes Gram (+). A côté de Streptococcus et de Listeria intrinsèquement peu actifs, S. aureus a acquis un niveau de résistance qui empêche l'usage pratique de ces molécules.</li> <li>- 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.</li> </ul>
Anaérobies	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les FQ de première génération ne sont pas actives contre les germes anaérobies, contrairement à la moxifloxacine.</li> </ul>

Les quinolones de 1<sup>o</sup> génération ont un spectre étroit **limité aux germes Gram -** (entérobactéries)  
**Fluoroquinolones** : élargissement vers SAMS, P. Aeruginosa, Intracellulaires (Chlamydia...)

**Quinolones de 3<sup>e</sup> génération** : élargissement vers streptocoques (avec notamment le pneumo)

#### • FQ de 1<sup>o</sup> génération :

##### Efficacité sur :

- **Cocci Gram+** : Staphylocoques y compris les **SARM** mais résistance acquises nombreuses ⇒ perte d'activité sur les SARM
- **Cocci Gram -** : **Neisseria** ( *N.gonorrhoeae.*, *N. meningitidis* )

- **Bacilles Gram - :**
  - **Entérobactéries** (*E.coli*, *Klebsiella sp*, *Salmonella sp*, *Shigella sp*, *Citrobacter sp*, *Proteus sp...*)
  - Haemophilus y compris bêta-lactamase +
  - *P. aeruginosa* → ciprofloxacine

- **FQ de 2° génération :**

Les fluoroquinolones de 2° génération ont un spectre d'activité plus large que celles de première génération, couvrant :

- **les germes anaérobies**
- les **mycobactéries** (BK, *M. bovis*, *M. avium*) ⇒ moxifloxacine > levofloxacine
- mieux les **germes Gram +** (Pneumocoques, les Streptocoques A, B, C, G et non groupables)
- **Mais perte d'efficacité sur le *Pseudomonas aeruginosa*.**

Remarque : Ces FQ sont actives sur le Pneumocoque mais restent moins efficaces que les bêta-lactamines (même sur le PSDP) qu'il faut donc privilégier en cas de suspicion de pneumonie à Pneumocoque

## **6. Résistance bactérienne :**

### **6.1 Résistance naturelle :**

- **FQ de 1° génération :**
  - Streptocoques
  - Enterocoques (*E.faecalis*, *E .faecium*)
  - *Listeria sp*
  - Anaérobies (Clostridium, Bactéroides)
  - *Mycobacterium avium*
- **FQ de 2° génération :**
  - Enterocoques (*E.faecalis*, *E .faecium*)
  - *Pseudomonas aeruginosa* : sensible à la levofloxacine

### **6.2 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.

### **Il existe 3 mécanismes de résistance :**

Ces mécanismes conduisent à une insensibilisation progressive des bactéries qui se produit au cours de l'exposition aux FQ (émergence de résistance en cours de traitement), et s'applique à l'ensemble des antibiotiques de cette classe.

### 1 Baisse de la perméabilité de la paroi bactérienne :

Ce type de résistance est fréquemment observé **chez les Gram -**. Elle est due à une modification (réduction) de l'expression du gène codant pour les porines OmpF.

### 2 Modification de la cible :

Mutation du gène codant pour :

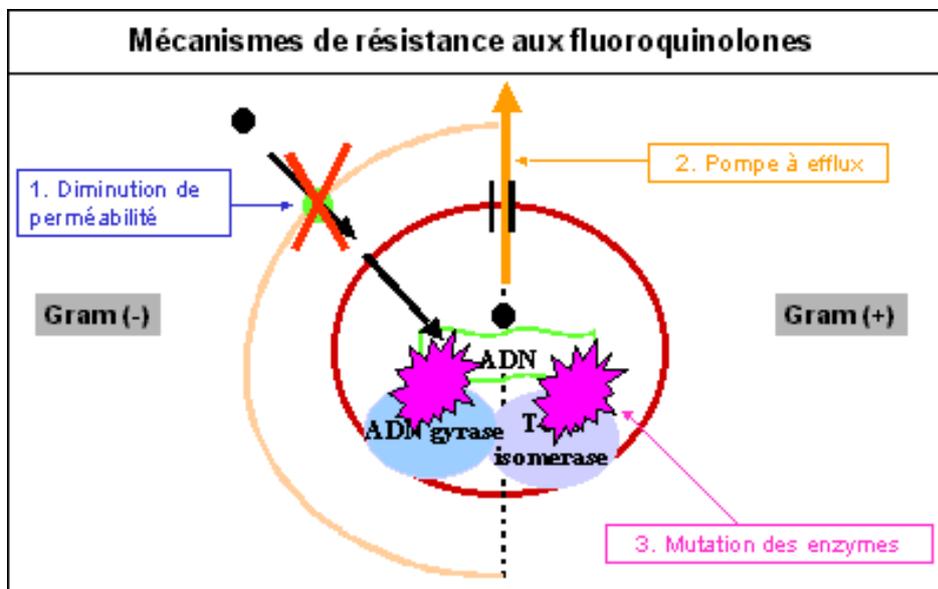
- la sous-unité **GyrA** de l'**ADN-gyrase** (germes gram -)
- la sous-unité **ParC** de la **topoisomérase IV** (germes gram +)

⇒ réduction de l'affinité de l'antibiotique pour sa cible (hausse des CMI)

### 3 Phénomène d'efflux :

L'acquisition ou la **surexpression d'une pompe à efflux** fonctionnant par échange contre les protons réduit la concentration des FQ dans la bactérie.

Ces protéines d'efflux sont ATP-dépendantes



### Germes concernés :

- *Staphylococcus aureus*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Streptococcus pneumoniae*

L'usage clinique important auquel le large spectre d'action prédestine les FQ favorise la sélection de souches résistantes et conduit à une augmentation lente des CMI des souches sensibles jusqu'à des valeurs supérieures aux concentrations sériques. Ce problème, spécialement aigu pour *Staphylococcus aureus* (surtout pour les souches résistantes à la pénicilline) et *Pseudomonas aeruginosa*, devrait conduire les cliniciens à rationaliser (doses suffisantes pour être rapidement efficaces) et limiter l'usage de ces antibiotiques. L'exposition à des doses faibles paraît particulièrement dangereuse à ce point de vue.

**Exemple 1 :** L'utilisation de FQ dans le cadre d'infections à *S. aureus* (y compris MRSA) et *S. epidermidis* - et surtout d'infections liées aux prothèses et implants - s'accompagne fréquemment de la sélection de clones résistants.

Plusieurs facteurs y contribuent : pathogènes avec des CMI élevées, pénétration tissulaire sous-optimale, doses d'antibiotique trop faibles.

**Exemple 2 :** Apparition de résistance suite à l'utilisation prolongée et répétitive de FQ contre *P. aeruginosa* chez des patients atteints de mucoviscidose

### 7. Pharmacocinétique :

**Hosto :** PO + parentéral

**Officine :** que PO

#### • Absorption :

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

#### • Distribution :

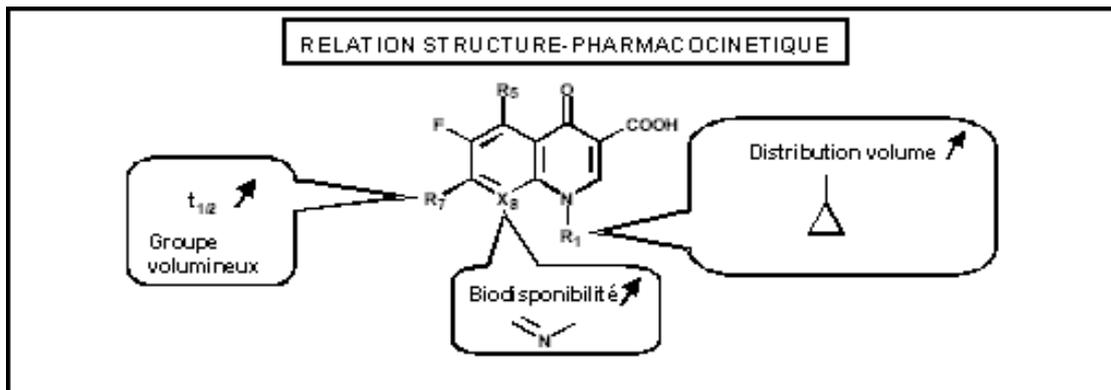
- large, bonne diffusibilité tissulaire
- concentrations élevées dans certains tissus (tissus mous, muscles), ce qui est donc favorable au traitement des infections qui y sont localisées :
  - **quinolones contre les IU :** tropisme rénal, concentrations bactéricides uniquement dans la sphère rénale (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 grasseux, 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%).

#### • 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 ofloxacine et lévofloxacine et chez les insuffisants hépatiques sous péfloxacine.
- 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.

• Relation structure – pharmacocinétique :



## 8. Indications :

Le large spectre d'action des FQ et leur bonne distribution tissulaire en font des antibiotiques de choix dans le traitement de nombreuses infections. 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.

### 8.1 FQ de 1<sup>ère</sup> génération :

NATURE DE L'INFECTION	1er choix	Alternatif	Commentaires
<b>Infections urinaires</b>			
Infections non compliquées		x	A n'utiliser qu'en cas de résistance du pathogène à d'autres antibiotiques
Infections compliquées	x		- Indication majeure vu l'activité des FQ contre les germes Gram (-) et les taux élevés atteints dans les urines - Durée du traitement: 1-2 semaines
Prostatite	x		- Bonne pénétration dans le tissu prostatique - Durée du Tx: 4-6 semaines (3-6 mois pour les infections chroniques)
<b>Infections génitales</b>			
Gonocoque (urethrite, cervicite)	x		Dose unique
Chlamydia		x	Ofloxacine pendant 7 jours: alternative aux tétracyclines
Syphilis			
<b>Infections gastro-intestinales</b>			
Diarrhée du voyageur	x		- Ciprofloxacine et norfloxacine (5 jours) efficaces si >3-5

## V-29 QUINOLONES

			selles aqueuses/jour et si Tx débuté peu après les premiers symptômes - Attention à l'effet photosensibilisant
Fièvre (para)typhoïde	x		
Shigellose	x		
Salmonellose	x		Traitement de 5-7 jours efficace pour diminuer la durée et la sévérité des symptômes
Neutropénie (prévention)		x	
<b>Infections respiratoires</b>			
Exacerbation aiguë BPCO		x	
Exacerbation mucoviscidose	x		- Exacerbations dues à P. aeruginosa - Attention à l'émergence de résistances
Pneumopathie nosocomiale		x	- Meilleurs résultats avec les FQ de 2e génération (moxifloxacine)
Pneumopathie extra-hospitalière			Streptocoques non couverts et staphylocoques deviennent résistants
Tuberculose		x	Ofloxacine (et ciprofloxacine) utiles dans le traitement des tuberculoses multi-résistantes, en combinaison avec d'autres antibiotiques
<b>Infections ostéo-articulaires</b>			
Infections (ostéomyélites) par Gram (-)	x		Prise orale avantageuse (cf Tx de longue durée)
Infections staphylococciques			
Infections de la peau et des tissus mous			Risque d'échec thérapeutique dans les infections causées par S. aureus, P. aeruginosa, streptocoques
<b>Autres indications</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Méningites à Gram (-): alternative en cas de contre-indication ou d'échec avec d'autres antibiotiques</li> <li>- Chimio prophylaxie des infections à méningocoque: dose unique de ciprofloxacine ou d'ofloxacine; éradique le portage nasopharyngé dans 95% des cas.</li> <li>- Chimio prophylaxie chez les patients neutropéniques: un traitement par voie orale diminue le risque de bactériémie à Gram (-), mais l'apparition de souches d'E. coli résistantes et d'infections à Gram (+) doivent être prises en considération.</li> <li>- Fièvre chez des patients neutropéniques: alternative à la combinaison beta-lactame + aminoglycoside</li> </ul>			

### 8.2 FQ de 2<sup>ème</sup> génération :

Les FQ de 2e génération peuvent être utilisées pour les mêmes indications que les molécules de 1ère génération, en ce qui concerne les infections à Gram (-), mais il n'y a pas de justification à les préférer dans ces indications.

Elles pourraient être par contre fort utiles dans le traitement des infections à Gram (+). Néanmoins, pour éviter l'usage abusif qui conduirait à une rapide émergence de résistance, elles ne devraient pas constituer un premier choix et il faut donc les **réserver à des indications particulières**. Leur utilisation dans le traitement des infections respiratoires doit être limité au maximum.

### 8.3 Indications incontestables :

- **Infections urinaires basses et hautes :**
  - **cystite :**
    - traitements monodoses : pefloxacin, ciprofloxacine, ofloxacine ( ATTENTION : pas chez les >65 ans ).
    - traitements courts 3 j : lomefloxacine, norfloxacine
  - **Pyelonéphrite :** monothérapie, association si critères de gravité. **Mais** souvent germe résistant aux quinolones de 1° génération donc :
    - bithérapie : C3G (CLAFORAN®) + aminoside (genta) pdt 2 à 5j selon les critères de gravité puis relais par FQ si germe sensible (antibiogramme)
    - Durée du traitement 14 ou 21 jours voire plus selon les critères de gravité.
  - **Prostatites : traitement de référence**
    - Forme simple : FQ (ou C3G)
    - Forme compliquée (rétention d'urines, septicémie, immunodépression, abcès, sujet agé)
      - bithérapie : FQ (ou C3G) + aminoside pdt 5 j
    - Durée du traitement : 3 à 6 semaines selon la gravité
- **Infections pulmonaires :**
  - Bronchites chroniques : seulement avec Moxifloxacine et Levofloxacine
  - Pneumopathies communautaires
  - Surinfection de la mucoviscidose à *Pseudomonas aeruginosa*.
  - Infections ORL : sinusites ++ (bonne diffusion), pas angine simple
- **Infections gastro-intestinales :**
  - diarrhées aiguës bactériennes : shigellose
  - fièvre typhoïde, salmonellose mineure
  - péritonites post-opératoires à bacilles Gram -
- **Infections graves : (en assoc)**
  - Septicémies
  - Endocardites
  - Syndromes méningés
- **Infections ostéo-articulaires :**
  - **Mais** si gram + ⇒ association obligatoire avec rifampicine ou clindamycine ou glycopeptides ou fosfomycine
  - La durée totale du traitement est de 6 semaines à 3 mois
- **Absence d'AMM mais :**
  - L'Ofloxacine et la Ciprofloxacine peuvent être utilisées dans le traitement de la tuberculose ou de la lèpre quand on a une résistance aux traitements classiques.
- **Légionellose :**
  - **Forme commune** (gravité légère à modérée) : ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine (ou Macrolide)
  - **Forme sévère** (gravité élevée et/ou immunodépression) : Association éventuelle de 2 antibiotiques au sein des 3 types de molécules suivantes :
    - spiramycine (IV)
    - fluoroquinolones (ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine)
    - rifampicine
  - La durée de traitement est classiquement de 14 à 21 jours chez l'immunocompétent.
  - Elle peut être allongée à 30 jours chez l'immunodéprimé ou dans les formes sévères.

## 9. Effets indésirables :

En général, les FQ sont bien tolérées, mais les effets secondaires ne sont pas exceptionnels. La sévérité et l'incidence des effets secondaires dépendent de la durée du traitement, de la quantité de médicament administrée. Ces effets secondaires nécessitent rarement un arrêt du traitement. La plupart des effets secondaires sont des effets de classe, mais leur incidence peut varier suivant les composés.

- **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 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

## 10. 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

## 11. Interactions médicamenteuses :

### 11.1 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-H2, 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

### 11.2 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 moxifloxacin.

### 11.3 Autres :

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

Interactions médicamenteuses avec les FLUOROQUINOLONES (FQ)			
Médicament co-administré	Conséquence(s)	Importance	Attitude clinique / Remarques
Antacides	↓ Cp FQ par formation de chélates insolubles avec les sels d'Al et de Mg	- Documentation ++ - Importance +/-	- Risque d'échec thérapeutique - Interaction plus importante avec les sels d'Al et de Mg qu'avec les sels de Ca - Séparer la prise d'au moins 2h
Solutions de nutrition entérale	<i>Idem supra</i>	<i>Idem supra</i>	- Décrit avec ciprofloxacine + solutions comme Ensure, Jevity, Pulmocare et Sustacal - Considérer la nécessité d'↑ les doses
Préparations à base de fer	↓ Cp FQ (par formation de chélates)	- Documentation + - Importance +	- Prendre la FQ au moins 2h avant la préparation de fer (mais pas l'inverse!)
Produits laitiers	↓ absorption FQ	<i>Idem supra</i>	- Décrit avec ciprofloxacine et norfloxacine
AINS	Risque de convulsions	- Documentation +/- - Importance +	- Très rare - Pas de raison valable pour éviter l'usage concomitant (sauf chez les épileptiques)
Anticoagulants oraux	Potentialisation de l'effet anticoagulant	- Documentation +/- - Sévérité ++	- Normalement pas d'interaction, mais dans de rares cas augmentation imprédictible de l'effet anticoagulant (avec risque de saignement) - Surveillance requise si usage concomitant
Anti-épileptiques	Moins bon contrôle de l'épilepsie (diminution du seuil épiléptogène)	- Documentation + - Sévérité +	- Interaction maladie-médicament plutôt que médicament-médicament - Éviter l'usage de FQ si patient épileptique
Ciclosporine	(1) Potentialisation de la toxicité rénale (2) Diminution des effets immunosupresseurs	- Documentation +/- - Importance +/-	(1) Décrit avec la ciprofloxacine et la norfloxacine (mais rare) (2) Décrit avec la ciprofloxacine - Pas d'interaction décrite avec l'ofloxacine, la péfloxacine et la lévofloxacine
Théophylline	↑ Cp théophylline (par inhibition des CYP 1A2 et 3A4) et risque de toxicité	Ciprofloxacine: - Documentation ++ - Importance +++	- Très bien documenté mais ne se développe pas chez tous les patients - Signes de toxicité endéans 2-3 jours - ↓ doses d'environ 50% peut être nécessaire - Moins de risque avec FQ autres que ciprofl.

12. Relation structure – toxicité :

