

Les quinolones : des années soixante à aujourd'hui

Geneviève Larouche, M.Sc., pharmacienne, Centre hospitalier affilié universitaire de Québec, Hôpital de l'Enfant-Jésus.

Résumé

Les quinolones forment une classe d'antimicrobiens qui a pris énormément d'expansion depuis le tout premier agent, l'acide nalidixique. De la couverture des infections urinaires aux infections respiratoires (antimicrobien de troisième génération) ou aux infections intra-abdominales (trovafloxacin), plusieurs molécules ont été synthétisées avec chacune leurs particularités. Compte tenu d'une toxicité non négligeable, certains agents n'ont jamais vu le jour sur le marché canadien. Cet article se veut une revue des différentes quinolones, de leurs indications et de leur place dans la thérapie.

La classe des quinolones a vu le jour au début des années soixante avec la commercialisation du premier agent, l'acide nalidixique (*NegGram^{MD}* – Sanofi-Synthelabo). Ce dernier a été grandement utilisé, depuis, pour le traitement des infections urinaires. Un spectre d'action étroit, le développement de résistance et de faibles concentrations sériques ont restreint son utilisation (1). Les fluoroquinolones (ciprofloxacine, ofloxacine, norfloxacine) ont vite remplacé cette molécule de première génération en démontrant un spectre d'action élargi avec une bonne couverture des bacilles Gram-négatifs de même qu'une efficacité clinique améliorée. Récemment, deux nouvelles générations de quinolones possédant un spectre d'action encore plus large ont été synthétisées. Les agents de la troisième génération, la lévofloxacine, la gatifloxacine, la moxifloxacine, la gré-pafloxacine, la gémifloxacine et la sparfloxacine, possèdent un spectre englobant les bactéries Gram-positives, Gram-négatives ainsi que les bactéries atypiques (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila*) et, à ce spectre, s'ajoute la couverture partielle des anaérobies pour la moxifloxacine et la gatifloxacine et la couverture totale pour l'agent de la quatrième génération, la trovafloxacine.

De façon générale, les quinolones sont caractérisées par un large spectre d'activité, une bonne biodisponibilité orale, une bonne pénétration tissulaire et un profil d'effets indésirables favorable (2). Le mécanisme d'action de cette classe pharmacologique consiste en une inhibition de l'ADN gyrase, topoisomérase II bactérienne composée de deux sous-unités A et deux sous-unités B et de la topoisomérase IV (1, 3-4). Ces enzymes sont essentielles à la réplication et à la transcription de l'ADN

bactérien; l'inhibition par les quinolones du complexe ADN bactérien - enzymes empêche le «surenroulement» de l'ADN, le relâchement de l'ADN «surenroulé» et entraîne la séparation de la double chaîne hélicoïdale de l'ADN (1, 4-5). Les quinolones sont spécifiques à l'ADN bactérien et exercent une activité bactéricide pendant la phase de multiplication et de repos des bactéries (6). La résistance à ces molécules est médiée par une mutation des gènes codant pour l'ADN gyrase et le *par C* et *E* en particulier chez *S. pneumoniae* en réponse à la ciprofloxacine (5-6). Les mécanismes de résistance aux quinolones aussi rapportés sont une altération de la perméabilité bactérienne et le développement d'une pompe effluente (5, 7).

Efficacité et indications

Les principaux pathogènes impliqués dans les infections non compliquées du tractus urinaire sont *E. coli*, *S. saprophyticus* et *enterococcus spp.* (8). Le traitement de ces infections se fait la plupart du temps avec l'aide d'un agent administré par voie orale et différents antibiotiques peuvent éradiquer les bactéries en cause. Les quinolones sont habituellement actives contre ces pathogènes; toutefois, dans le cas d'une infection à *enterococcus spp.*, l'utilisation d'une pénicilline à spectre élargi comme l'amoxicilline sera préféré pour assurer une meilleure couverture de ce dernier pathogène. L'emploi des quinolones s'avère un traitement de première ligne lors d'infections urinaires hautes telle la pyélonéphrite ainsi que lors d'infections imputables à des organismes plus résistants (*Pseudomonas spp.* ou autres organismes acquis en milieu hospitalier) (9). La disponibilité intraveineuse et orale de la ciprofloxacine permet facilement le relais par voie orale pour le traitement de ces infections sévères.

Les quinolones semblent avoir une activité *in vitro* contre les principaux pathogènes impliqués dans les infections à *N. gonorrhoeae*, à *C. trachomatis* et à *H. ducreyi* lors des maladies transmissibles sexuellement (MTS) (9, 10). Contrairement à l'ofloxacine, plusieurs échecs ont été rencontrés avec la ciprofloxacine et la norfloxacine dans le traitement des infections génitales à *C. trachomatis*, elles ne sont donc pas indiquées et demeurent une option thérapeutique de substitution lorsque les agents de première ligne ont échoué ou sont contre-indiqués (8,10).

Les ostéomyélites et les arthrites septiques sont des infections systémiques le plus souvent liées à une invasion

de la bactéries *S. aureus*, de bactéries Gram-négatives ou autres Gram-positives (9-11). La forte pénétration des quinolones dans les tissus leur permet d'avoir une place privilégiée dans la thérapie de ces conditions pouvant impliquer des bactéries Gram-négatives tel *P. aeruginosa*.

Avant l'arrivée des agents de troisième et de quatrième génération, même si elles étaient très utilisées (ciprofloxacine), les quinolones n'étaient pas un traitement de choix pour les pneumonies acquises en milieu communautaire (9). La résistance du *S. pneumoniae* aux agents de deuxième génération existe et limite leur utilisation. Ces antibiotiques sont plutôt utilisés lorsque les infections respiratoires sont causées par des bactéries Gram-négatives (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*, bacille Gram-négatif, *P. aeruginosa*) comme les pneumonies nosocomiales et les exacerbations de bronchites chroniques (9-11). Le dernier consensus canadien sur la pneumonie acquise en communauté recommande les quinolones de troisième génération communément appelées quinolones des voies respiratoires comme agent de première ligne (lévofloxacine, gatifloxacine, moxifloxacine) (12). Les décompensations aiguës de la fibrose kystique causées par *P. aeruginosa* sont traitées avec la ciprofloxacine puisque cette dernière exerce une activité accrue contre la bactérie (9-11).

Les gastro-entérites bactériennes sont associées aux *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *E. coli*, *Y. enterocolitica* et *C. jejuni* (9). Les quinolones couvrent bien ces micro-organismes. Les concentrations dans les selles et dans la bile atteignent des valeurs respectivement de 100 à 1 000 fois et de 2 à 20 fois supérieures à celles observées dans le plasma après l'administration par voie orale et ce, même en présence de diarrhée (10-13). Les concentrations atteintes dans les parois du tube digestif sont aussi très bonnes. La pénétration des quinolones dans les macrophages favorise une éradication rapide des pathogènes incluant les salmonelles (organismes intracellulaires) (10).

Les cellulites et les pyodermites impliquent fréquemment comme organismes incriminants les souches de *Streptococcus spp.* et *S. aureus* (10-11). Chez les patients diabétiques souffrant de troubles vasculaires périphériques ou d'ulcères de décubitus, l'infection implique souvent, de surcroît, la présence de bactéries Gram-négatives et d'anaérobies (10). Ces infections mixtes peuvent très bien répondre à un traitement comportant une fluoroquinolone en association avec un antimicrobien actif contre les anaérobies (sauf trovafloxacine qui pourrait être utilisée seule).

Ciprofloxacine

La ciprofloxacine (Cipro^{MD} – Bayer) est offerte depuis le début des années 1980. Elle est surtout utilisée dans

le traitement des infections à bactéries Gram-négatives bien qu'elle soit aussi efficace contre certaines bactéries Gram-positives comme *S. aureus* sensible à la méthicilline et modérément efficace contre *S. pneumoniae* incluant certaines souches résistantes à la pénicilline (14). La résistance de ces deux organismes augmente avec l'utilisation du médicament. La molécule est actuellement en voie d'une perte d'efficacité pour le traitement des infections de la peau et des os ainsi que pour le traitement des infections des voies respiratoires lorsque ces pathogènes sont impliqués. Une des stratégies à adopter pour faire face à ce problème est d'administrer des doses supérieures (1 500 mg/jour) (14-15). Les indications de la ciprofloxacine sont les infections compliquées du tractus urinaire, les maladies transmissibles sexuellement (surtout blennorragie et chancre mou), les infections de la peau et des os impliquant des bâtonnets Gram-négatifs aérobies (diabétique, maladie vasculaire périphérique et ulcère de décubitus), les infections gastro-intestinales (organismes multirésistants), les infections des voies respiratoires inférieures (incluant la fibrose kystique), la neutropénie fébrile (en combinaison avec un agent actif contre les bactéries Gram-positives) (14-15). La ciprofloxacine est la quinolone possédant l'activité antipseudomonas la plus puissante.

Ofloxacine

L'ofloxacine (Floxin^{MD} – Janssen-Ortho) démontre un spectre d'action semblable à celui de la ciprofloxacine; elle est utilisée dans les infections du tractus urinaire et de la prostate, les infections de la peau et des os impliquant des bâtonnets Gram-négatifs, les infections gastro-intestinales (organismes multirésistants), les infections des voies respiratoires inférieures, les infections intra-abdominales (avec un agent antianaérobie) et les otites externes malignes. Elle est aussi utilisée pour le traitement de l'urétrite et de la cervicite à *C. trachomatis*, organisme contre lequel l'ofloxacine exerce une activité supérieure comparativement à la ciprofloxacine (8).

Norfloxacine

Selon les auteurs, la norfloxacine (Noroxin^{MD} – Merck) est classée avec la première ou la deuxième génération (16-17). Les raisons qui tendent à l'associer avec la première génération incluent une structure chimique apparentée à celle de l'acide nalidixique et une utilisation centrée sur le traitement des infections urinaires (16). Son spectre d'activité est cependant plus large que celui de l'acide nalidixique et elle provoque moins de résistance bactérienne (17). La norfloxacine couvre les pathogènes fréquemment impliqués dans les infections du tractus urinaire tels les *Enterobacteriaceae*, *S. saprophyticus* et *P. aeruginosa* (17). Elle est aussi efficace

contre les bactéries responsables d'entérites : *salmonella spp.*, *shigella spp.*, *C. jejuni*, *Y. enterocolitica*, *E. coli* et *Vibrio* (17). L'antibiotique se concentre au niveau du parenchyme rénal, de la vessie, du foie, des tissus et des parties génito-urinaires, du tube digestif, des amygdales, des muqueuses sinusales et de la bile (18). L'utilisation de la norfloxacine est limitée aux traitements des infections urinaires basses, non compliquées et aux infections gastro-intestinales. La prise orale de cet antibiotique ne permet pas l'atteinte de concentrations sanguines élevées puisque la fraction absorbée est rapidement éliminée au niveau rénal comme l'acide nalidixique (18).

Lévofloxacine et sparfloxacine

Les nouvelles quinolones, la lévofloxacine (Levaquin^{MD} – Janssen-Ortho) et la sparfloxacine (Zagam^{MD} – Rhône-Poulenc Rorer), sont caractérisées par un spectre d'activité plus large que les quinolones de deuxième génération. Elles sont plus actives contre les micro-organismes Gram-positifs tels que *S. pneumoniae*, incluant les souches très résistantes à la pénicilline et *S. aureus* (19-22). Cette activité confère à la lévofloxacine et à la sparfloxacine des résultats *in vivo* supérieurs à la ciprofloxacine dans le traitement des pneumonies acquises en communauté et des exacerbations des bronchites chroniques (15,19-22). La lévofloxacine est commercialisée au Canada, par contre, la sparfloxacine ne l'est pas; elle ne sera probablement jamais commercialisée parce qu'elle peut induire une phototoxicité parfois sévère. Cette réaction a été rapportée chez environ 8 % des malades et est survenue après une exposition directe et indirecte au soleil (au travers des vitres) et aux lampes (3,7,20). Les crèmes solaires ne semblent pas protéger contre cette phototoxicité. Le phénomène a été observé même cinq jours après l'arrêt de la sparfloxacine (3,8). Un groupement halogène en position C8 serait responsable de cet effet indésirable (5,23).

La lévofloxacine est en plus approuvée pour le traitement des sinusites, des infections cutanées et des phanères et des infections compliquées du tractus

urinaire (19-21). Les deux agents sont actifs contre les souches *L. pneumophila*, *Chlamydia spp.*, *M. pneumoniae*, *M. tuberculosis*, *H. influenzae* et *M. catarrhalis* avec une activité supérieure de la lévofloxacine pour *Entéroccoccus spp.* (7, 19).

La lévofloxacine est le stéréoisomère actif de l'ofloxacine, ce qui lui confère un potentiel antibactérien deux fois plus élevé (5, 24). Elle a un temps de demi-vie de 6 à 8 heures, ce qui représente environ 90 minutes de plus que celui de l'ofloxacine (Tableau I). Elle peut être administrée une fois par jour (15,20-21). Les deux formes intraveineuse et orale sont offertes et interchangeables puisque sa biodisponibilité orale est supérieure à 95 % (Tableau I) (15,20-21). Les indications de cet antibiotique sont le traitement des infections modérées à sévères des voies respiratoires inférieures acquises en milieu communautaire et les exacerbations des bronchites chroniques (5,7,15,19-21).

Afin de comparer l'efficacité des différentes quinolones pour un pathogène tel *S. pneumoniae*, la combinaison de données de sensibilités telle la concentration minimale inhibitrice (CMI) et de données pharmacocinétiques comme la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'aire sous la courbe (ASC) sont utilisées. Le rapport ASC : CMI optimal est une controverse, certains auteurs rapportent qu'un rapport supérieur à 125 doit être visé en présence de bactéries Gram-négatives et de 30 à 50 en présence de bactéries Gram-positives (25). L'atteinte d'un rapport C_{max} : CMI élevé est aussi une stratégie à adopter lorsque les organismes ont une faible sensibilité aux antibiotiques. Lorsque le rapport désiré ne peut être atteint avec les doses standards, l'atteinte d'un rapport ASC : CMI plus élevé par l'administration plus fréquente de l'antibiotique pourrait être utilisée (25). Cela justifierait l'administration de la lévofloxacine deux fois par jour ou 1 g une fois par jour lors d'infection à *S. pneumoniae* comme elle est rapportée par certains auteurs (25). Cette pratique ne repose toutefois pas sur des études cliniques et un approfondissement de ces principes théoriques devrait être effectué avant de recommander cette pratique.

Tableau I : Données pharmacocinétiques

| Antibiotiques | Cipro | Oflox | Norfl | Lévo | Moxi | Gati | Trova |
|--|-------|------------|-----------|-----------|------|--------|---------|
| Formulation IV | ✓ | | | ✓ | | ✓ | ✓ |
| Formulation orale | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| T ^{1/2} (heures) | 3 à 5 | 4 à 8 | 2 à 6 | 6 à 8 | 12 | 7 à 14 | 10 à 11 |
| Élimination | R/NR | R | R/NR | R | H | R | H |
| Liaison protéique | 30 % | 20 % | 15 % | 24 à 38 % | 50 % | 20 % | 70 % |
| Administration unique quotidienne possible | | | | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Diminution de l'absorption par la nourriture | N | O | O | N | N | N | N |
| Biodisponibilité orale | 70 % | 85 à 100 % | 30 à 40 % | > 95 % | 90 % | 96 % | 88 % |

Cipro : ciprofloxacine; Gati : gatifloxacine; H : hépatique; Lévo : lévofloxacine; Moxi : moxifloxacine; Norfl : norfloxacine; N : non; NR : non rénale (gastrointestinale et hépatique); Oflox : ofloxacine; O : oui; R : rénale; Trova : trovafloxacine.

Tableau II : Spectre d'action des quinolones

| Quinolones | | Spectre d'action | | | |
|---------------------------|--------------------|-------------------|--------|--------|-----------|
| | | Anaérobies Gram - | Gram + | Gram - | Atypiques |
| 2 ^e génération | Cipro Oflox | - | + | +++ | + |
| 3 ^e génération | Lévo | - | ++ | ++ | +++ |
| | Grépa* | - | ++ | ++ | +++ |
| | Sparfl* | - | ++ | ++ | +++ |
| | Gati | + | ++ | ++ | +++ |
| | Moxi | ++ | +++ | ++ | +++ |
| | Gémi* | + | +++ | ++ | +++ |
| 4 ^e génération | Trova | +++ | +++ | +++ | +++ |

Avancement du spectre d'une génération à l'autre

* Non disponible sur le marché

(-) : peu ou aucune activité; (+) : activité faible; (++) : activité modérée; (+++) : excellente activité; Cipro : ciprofloxacine; Gati : gatifloxacine; Gémi : gémi-floxacine; Grépa : grépafloracine; Lévo : lévofloxacine; Moxi : moxifloxacine; Oflox : ofloxacine; Sparfl : sparfloxacine; Trova : trovafloxacine.

Grépafloracine

La grépafloracine (Raxar^{MD} – Glaxo Wellcome) est indiquée pour le traitement de pneumonie acquise dans la communauté, d'exacerbation bactérienne aiguë de bronchite chronique, de blennorragie non compliquée et d'urétrite et cervicite non gonococcique (26-27). Son activité antibactérienne est semblable à celle de la lévofloxacine et de la sparfloxacine (Tableau II) (17). Lorsqu'on observe les concentrations minimales inhibitrices, les organismes susceptibles à la grépafloracine semblent par contre plus sensibles à cette dernière qu'à la lévofloxacine (21, 26). Elle est active contre *S. pneumoniae* résistant à la pénicilline et les autres pathogènes impliqués dans les infections des voies respiratoires : *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *L. pneumophila*, *C. pneumoniae* et *M. pneumoniae* (26). La grépafloracine est aussi active contre *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* et *S. aureus* (27). Toutefois, à la fin de l'année 1999, l'observation d'effets indésirables (allongement du QT et torsades

de pointe) ont entraîné le retrait du marché de cet agent (volontairement par la compagnie).

Trovafloxacine

La trovafloxacine (Trovan^{MD} – Pfizer) est le seul agent de la quatrième génération et la seule fluoroquinolone qui semble être aussi efficace que la ciprofloxacine contre *P. aeruginosa* (6, 28-29). Elle exprime un spectre d'activité intéressant par rapport aux autres quinolones. Un de ses avantages est son action significative exercée contre les bactéries anaérobies : *Bacteroides spp.* et *Clostridium spp.* (6, 29). Son activité antianaérobie *in vitro* serait comparable à celle du métronidazole (28). Par conséquent, elle peut être indiquée et employée en monothérapie pour le traitement des infections intra-abdominales et gynécologiques et en prophylaxie chirurgicale (6, 29). La trovafloxacine couvre les organismes les plus souvent impliqués dans ces infections. Cependant, le métronidazole demeure l'agent de première ligne seul

Tableau III : Posologies des quinolones

| Génération | Antibiotique | Dose | | Ajustement en insuffisance rénale | |
|------------|-------------------|--------------------|---------------------|------------------------------------|---------------------|
| | | Orale | IV | 50 mL/min < FG >10mL/min | FG <10mL/min |
| Première | Acide nalidixique | 1 g q6h | ND | À éviter | À éviter |
| Deuxième | Norfloxacine | 400 mg q12h | ND | q24h si Clcr < 30 mL/min | À éviter |
| | Ciprofloxacine | 250 à 750 mg q12h* | 200 à 400 mg q8-12h | q18h si Clcr < 30 mL/min | q24h |
| Troisième | Ofloxacine | 400 mg q12h | ND | q24h | ↓ dose de 50 % q24h |
| | Lévofloxacine | 500 mg q24h | 500 mg q24h | ↓ dose de 50 %** | ↓ dose de 50 à 75 % |
| | Gatifloxacine | 400 mg q24h | 400 mg q24h | ***400 mg q48h si Clcr < 40 mL/min | < 40 mL/min. |
| Quatrième | Moxifloxacine | 400 mg q24h | ND | Aucun ajustement | Aucun ajustement |
| | Trovafloxacine | 100 à 200 mg q24h | 200 à 300 mg q24h | Aucun ajustement | Aucun ajustement |

FG : taux de filtration glomérulaire; ND : non disponible. *Les doses de 750 mg bid sont recommandées pour le traitement des infections pulmonaires. **Première dose est de 500 mg et ajustement versus Clcr par la suite. *** Dose de charge de 400 mg q24h x 2 jours.

ou en association, compte tenu de son meilleur rapport coût-efficacité. Pour les autres pathogènes, la trovafloxacin est aussi efficace que la gréparfloxacin, la gatifloxacin, la sparfloxacin et la lévofloxacin.

Suivant l'utilisation de la trovafloxacin post-commercialisation, l'agent a été associé à plus de 140 cas de toxicité hépatique sévère incluant 14 cas d'insuffisance hépatique aiguë aux États-Unis. L'utilisation de cette dernière quinolone a donc été restreinte au traitement des infections sévères chez les patients hospitalisés. Cet antibiotique à large spectre est désormais approuvé pour le traitement des pneumonies nosocomiales, des pneumonies bactériennes acquises en milieu communautaire, d'infections de la peau et des tissus mous (pied diabétique), d'infections gynécologiques, pelviennes et intra-abdominales incluant les complications chirurgicales (5, 7). Des formulations orale et intraveineuse (alatrovafloxacin) sont offertes. Les doses sont de 300 mg IV pour les infections intra-abdominales et les pneumonies nosocomiales, et de 200 mg IV pour les autres indications (Tableau III). Une durée de traitement maximale de 14 jours est recommandée (traitement intra-veineux et oral) ainsi qu'un suivi étroit du bilan hépatique (5, 7).

Moxifloxacin

En octobre 2000, la moxifloxacin (Avelox^{MD} – Bayer) a été approuvée par Santé Canada. Cet antibiotique est indiqué dans le traitement des infections des voies respiratoires : pneumonie acquise en communauté, exacerbation bactérienne aiguë de bronchite chronique et sinusite bactérienne aiguë (5, 7, 31-32). La moxifloxacin s'avère une arme intéressante dans l'arsenal thérapeutique actuel. Cette molécule possède une activité contre les bactéries Gram-positives supérieure à la ciprofloxacin et à la lévofloxacin et semblable à la trovafloxacin et à la gatifloxacin (31). De plus, la moxifloxacin se distingue des agents de la troisième génération et se rapproche de l'efficacité de la trovafloxacin par une plus grande activité contre *Enterocoque faecalis* (31). Son spectre d'action contre les bactéries Gram-négatives demeure superposable à celui des agents de la même génération (7,31).

Gatifloxacin

Il y a quelques semaines, la gatifloxacin (Tequin^{MD} – Bristol-Myers Quibb) faisait son entrée sur le marché canadien. Le tout dernier membre de la famille des quinolones a démontré son efficacité dans le traitement d'exacerbation de bronchite chronique, de sinusite aiguë, de pneumonie acquise en communauté, d'infection non compliquée du tractus urinaire, de pyélonéphrite aiguë d'infection de la peau et des tissus mous et de

blennorragie non compliquée (5,7,30). Son spectre d'action est semblable aux agents de la troisième génération avec une activité supérieure contre les bactéries Gram-positives qui s'explique par l'ajout d'un groupement méthoxy en position 8 qui réduit l'incidence de résistance (30-31). Son activité contre *S. pneumoniae* est donc supérieure à la ciprofloxacin et à la lévofloxacin, ce qui fait de la gatifloxacin un meilleur agent pour les infections respiratoires (30-31).

Gémifloxacin

La gémifloxacin est un tout dernier agent à surveiller. De la classe des quinolones «respiratoires», elle est en investigation actuellement pour le traitement des pneumonies acquises en communauté, des exacerbations de bronchite chronique, de sinusite aiguë bactérienne et d'infection du tractus urinaire (25). Elle n'est pas encore offerte commercialement sur le marché américain ni canadien. Comparée aux autres antimicrobiens de la classe des fluoroquinolones, la gémifloxacin possède une activité accrue contre *S. pneumoniae* habituellement résistant à la ciprofloxacin et à la pénicilline ainsi que contre les souches *S. aureus* et de *S. epidermidis* résistantes ou sensibles à la méthicilline (activité de 8 à 64 fois supérieure versus les autres fluoroquinolones) (15,25). Son activité contre les principaux pathogènes respiratoires est semblable aux autres fluoroquinolones. Elle possède une certaine activité contre les bactéries Gram-positives anaérobies mais peu contre les Gram-négatives anaérobies, ce qui la distingue de la trovafloxacin.

Indications pédiatriques

L'utilisation des quinolones chez les enfants ainsi que chez la femme enceinte et lors de l'allaitement a été grandement restreinte à la suite d'observations animales démontrant des dommages articulaires après l'administration de ces agents chez les chiens et les rats (3,13,15,23). Les quinolones étant les seuls antimicrobiens oraux efficaces dans le traitement de certaines infections sévères telles que la fibrose kystique (*P. aeruginosa*) ou la salmonellose extra-intestinale, plusieurs enfants ont reçu des traitements avec les quinolones, principalement la ciprofloxacin, depuis les dernières années (13). Les quinolones se sont avérées efficaces et n'ont pas démontré de preuves d'arthropathie ou de dommages osseux chez ces enfants (13). Leur utilisation est donc acceptée lorsque les bénéfices surpassent les risques dans le traitement d'exacerbation de fibrose kystique, d'infection multirésistante et d'infection du tractus urinaire compliquée (diminution de la diurèse) en dernière ligne quand il n'y a pas d'autres agents antibiotiques offerts (3,13,23).

Tableau IV : Effets indésirables des quinolones

| Effets indésirables | Gastro-intestinaux | S.N.C. | Dermatologiques | Autres |
|---------------------|--|---|------------------------------|--|
| Norfloxacine | Nausée Diarrhée | Céphalée Fatigue Insomnie | Éruption cutanée | Neutropénie Éosinophilie Dommage aux tendons |
| Ofloxacine | Nausée Diarrhée Dyspepsie | Céphalée Insomnie Étourdissement Fatigue | Éruptions cutanées Prurit | Dommage aux tendons |
| Ciprofloxacine | Nausée Diarrhée | Étourdissement Convulsion Céphalée | Éruptions cutanées | Dommage aux tendons |
| Lévofloxacine | Nausée Diarrhée Douleur abdominale | N/R | N/R | N/R |
| Trovafoxacine | Nausée Vomissement Diarrhée | Céphalée Étourdissement (11%) | N/R | Toxicité hépatique |
| Moxifloxacine | Nausée Diarrhée | Convulsion Étourdissement | N/R | ↑ de l'intervalle QT Torsades de pointe |
| Gatifloxacine | Nausée Diarrhée | Céphalée Étourdissement | N/R | N/R |

N/R : non rapporté

Effets indésirables (Tableau IV)

Les effets indésirables rapportés avec les quinolones sont surtout de nature gastro-intestinale, dermatologique et centrale, et ils sont généralement peu sévères et réversibles à l'arrêt du traitement (23). La photosensibilité varie selon les agents. Les effets d'allongement de l'intervalle QT ont été rapportés avec quatre des nouvelles quinolones : la grépafoxacine, la gatifloxacine, la moxifloxacine et la sparfloxacine (6,15,23,30,33). Une attention particulière doit donc être apportée lorsque ces deux agents sont administrés à des patients affectés par un problème de QT préexistant ou en concomitance avec des médicaments qui prolongent le QT comme l'érythromycine, le co-trimoxaole, l'haldol, le lithium, les antiarythmiques de classe 1A, etc (6,15,23,30).

Interactions médicamenteuses

Les quinolones subissent une diminution de leur absorption lorsqu'elles sont administrées en même temps que le fer, le calcium, l'aluminium, la magnésium, le zinc et le sucralfate (30). Il y a formation d'un complexe au niveau gastro-intestinal qui réduit l'absorption de l'antibiotique de façon importante. Une diminution de la biodisponibilité est aussi rapportée lors de l'administration concomitante des quinolones et de l'alimentation entérale continue via les tubes nasogastriques (33,34). Une attention particulière doit donc être portée lors du passage de l'antibiotique par tube nasogastrique chez les patients sévèrement malades aux soins intensifs (33-34). La ciprofloxacine diminue significativement le métabo-

lisme hépatique (inhibiteur du CYP450 1A2) de la théophylline et de la caféine entraînant ainsi une augmentation des taux sériques de ces agents et un risque de toxicité accru. L'administration concomitante de certaines quinolones (ciprofloxacine et norfloxacine) et de la warfarine peut résulter en un risque augmenté de saignement (prolongation du temps de prothrombine). L'administration de morphine intraveineuse a entraînée respectivement une diminution de l'aire sous la courbe et de la concentration maximale de la trovafoxacine orale de 36 % et de 46 % (5,15,26). Par conséquent, il est recommandé, lorsque possible, d'administrer la morphine intraveineuse deux heures après la prise de trovafoxacine à jeun et quatre heures après si l'antimicrobien est pris avec de la nourriture (29). Ces interactions n'ont pas été observées avec chacune des quinolones, mais un effet de classe est suspecté. La prudence est suggérée lors de telles associations puisque la plupart des mécanismes d'interaction ne sont pas connus à l'heure actuelle (29).

En général, l'ensemble des quinolones ont une excellente activité contre les bactéries Gram-négatives. Les nouvelles quinolones ont permis un avancement notable par rapport à leurs prédécesseurs de la même classe. Un spectre d'activité étendu contre les bactéries Gram-positives, les bactéries atypiques (*C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*) et les anaérobies (trovafoxacine) leur permet de se démarquer. La ciprofloxacine demeure la quinolone la plus puissante contre *P. aeruginosa*. La lévofloxacine, la gatifloxacine et la

moxifloxacin se sont taillés une place de choix dans le traitement des exacerbations de bronchite chronique et des pneumonies acquises en communauté (versus *S. pneumoniae*). La trovafloxacin peut être utilisée en monothérapie dans le traitement des infections mixtes aérobies et anaérobies où la couverture des anaérobies est nécessaire comme la pneumonie nosocomiale avec suspicion d'aspiration, les infections du pied diabétique. Malheureusement, des réactions hépatiques défavorables sérieuses et imprévisibles sont survenues si bien que l'utilisation de la trovafloxacin doit être réservée au traitement de certaines infections graves en milieu hospitalier. Une administration unique quotidienne, une biodisponibilité favorable après une prise orale et la possibilité d'une administration intraveineuse pour certaines quinolones permettent de passer à une thérapie séquentielle plus rapidement. Plusieurs nouvelles quinolones s'en viennent à grands pas, à surveiller lesquelles percevront le marché canadien et dans quelles nouvelles indications.

Review of quinolone antibiotics

Quinolone antibiotics is a class of antimicrobials that had a tremendous development since the first agent, nalidixic acid. From urinary infections to respiratory infections (third generation antimicrobial) or intra-abdominal infections (trovafloxacin), several molecules have been synthesized with their specific characteristics. Considering significant toxicity, some agents never reached the Canadian market. This article is a review of quinolones, their indications and their place in drug treatment.

Références

- Mandell GL, Sande MA. Antimicrobial agents. In : Gilman AG, Rall TW, Nies AS et al. Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 8th ed. New York, McGraw-Hill, 1990 : 1057-1060.
- Borcherding SM, Stevens R, Nicholas RA, et al. Quinolones: a practical review of clinical uses, dosing considerations, and drug interactions. *The Journal of family practice* 1996; 42 (1): 69-78.
- Bertino JJ, Fish D. The safety profiles of the fluoroquinolones. *Clin Ther* 2000;22(7) :798-817.
- Hooper DC. Quinolone mode of Action. *Drugs* 1995;49 (suppl.2) :10-5.
- Walker RC. The fluoroquinolones. *Mayo Clin Proc* 1999;74 :1030-37.
- Anon. The broad-spectrum quinolones are here. *Drugs & therapy perspectives* 1998; 12 (6): 1-7.
- King DE, Malone R, Lilley SH. New classification and update on the quinolones antibiotics. *Am Fam Physician* 2000;61 :2741-8.
- Sanford JP, Gilbert DN, Moellering RC, et al. The Sanford guide to antimicrobial therapy. 28th ed. Virginie, Antimicrobial Therapy Inc, 1998 :55 p.
- Reese RE, Betts RF. Antibiotic use. In : Reese RE, Betts RF, eds. A practical approach to infectious diseases. 3rd ed. Boston, Little Brown and company, 1991; 28 : 991-1001.
- Hooper DC. Quinolones. In : Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. 4th ed. New York, Churchill Livingstone, 1995; 1(27) : 364-76.
- Percival A. The appropriate use of Quinolones. *Drugs* 1996; 52 (suppl. 2) :34-41.
- Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, et al. Summary of Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumoniae : An evidence-based update by the Canadian Infectious Disease Society and the Canadian Thoracic society. *Can J Infect Dis* 2000; 11(5) :237-48.
- Schaad UB, Salam MA, Aujard Y, et al. Use of fluoroquinolones in pediatrics : consensus report of an International Society of Chemotherapy commission. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14 :1-9.
- Davis R, Markham A, Balfour JA. Ciprofloxacin an updated review of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability. *Drugs* 1996; 51: 1019-74.
- Zhanell GG, Walkty A, Vercaigne L et al. The new fluoroquinolones : a critical review. *Can J Infect Dis* 1999;10(3) :207-38.
- Goff DA. Determining the cost of antimicrobial therapy : A focus on fluoroquinolones. *Formulary* 1998; 33 : 648-56.
- Anon. Norfloxacin. *La lettre médicale* 1987; 10 (25) : 109-11.
- American society of health-system pharmacists. American hospital formulary service drug information. 40th ed. Bethesda, AHFS, 1998 :640.
- Anon. Sparfloxacin et lévofloxacin. *La lettre médicale* 1997; 21 (3) : 13-5.
- Ernst ME, Ernst EJ, Klepser ME. Levofloxacin and trovafloxacin : the next generation of fluoroquinolones ? *Am J Health-syst pharm* 1997; 54 : 2569-84.
- Langtry HD, Lamb HM. Levofloxacin its use in infections of the respiratory tract, skin, soft tissues and urinary tract. *Drugs* 1998; 56 : 487-515.
- Goa KL, Bryson HM, Markham A. Sparfloxacin a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability in lower respiratory tract infections. *Drugs* 1997;53(4) :700-25.
- Lietman PS. Fluoroquinolone toxicities an update. *Drugs* 49;(suppl. 2) :159-63.
- Bryskier A, Chantot JF. Classification and structure-activity relationships of fluoroquinolones. *Drugs* 1995;49(suppl. 2) :16-28.
- Lomaestro BM. Gemifloxacin A broad-spectrum oral quinolone for treatment of respiratory and urinary tract infections. *Formulary* 2000;35 :961-8.
- Anon. Grépafoxacin -Une nouvelle fluoroquinolone. *La lettre médicale* 1998; 21 (23) :109-10.
- Wagstaff AJ, Balfour JA. Grépafoxacin. *Drugs* 1997; 53 : 817-24.
- Anon. La trovafloxacin. *La lettre médicale* 1998; 21 (26) : 122-3.
- Garey KW, Amsden GW. Trovafloxacin : an overview. *Pharmacotherapy* 1999;19(1):21-34.
- Bristol-Myers Squibb Company. Tequin^{MD} monography (Gatifloxacin). Princeton, NJ, 2000.
- Blondeau JM. A review of the comparative in-vitro activities of 12 antimicrobial agents, with focus on five new respiratory quinolones. *JAC* 1999;43 (suppl. B) :1-11.
- Bayer Inc. Monographie de Avelox^{MD} (Moxifloxacin). West Haven, CT, 2000.
- Tatro DS. Drug interaction facts on disc. St-Louis (MO), Facts and comparisons, Médifor inc, 1998 : 892-901.
- Mimoz O, Binter V, Jacolot A et al. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of ciprofloxacin administered through a nasogastric tube with continuous enteral feeding to critically ill patients. *Intensive Care Med* 1998; 24(10) : 1047-51.