

# QUINOLONES

---



F.Bricaire

Hopital de la Pitié- Salpêtrière  
Paris VI

# QUINOLONES

---

- **A. Nalidixique**  
**(Negram)**
- **A. Pipemidique**  
**(Pipram)**
- **Flumequine**

# QUINOLONES

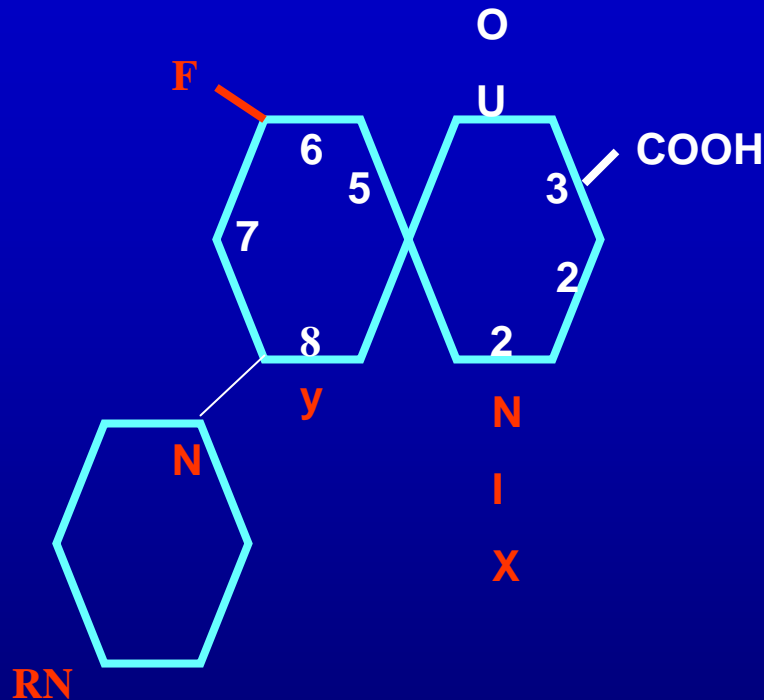
---

- **BG - ( E. Coli)**
- **Diffusion= -**
- **Urines +++**

# Nouvelles Quinolones

3 : action sur ADNgynase

5 : diffusion absorption



- Péfloxaxine
- Ciprofloxacine
- Ofloxacine
  
- Norfloxacine

X : activité antibactérienne

6 : F → ↗ «

7 : → ↗ « G +

8 : Halogène → ↗ absorption

# FLUORO-QUINOLONES

---

- **Diffusion**
- **Spectre : BG –**  
**G +**

# FLUORO-QUINOLONES

---

- **Pefloxacin - Ciprofloxacin – Ofloxacin  
Fleroxacin**
- **Norfloxacin**
- **Sparfloxacin**
- **Levofloxacin**
- **Moxifloxacin**

# Nouvelles « FQ »

---

❖ **Trovafloxacin**

❖ **Temafloxacin**

❖ **Gatifloxacin**

❖ **Clinofloxacin**

❖ **Grepafloxacin**

❖ **Amifloxacin**

❖ .../...

# Nouvelles Quinolones

---

## Mécanisme d'action

- ADN Gynase
- Action sur noyau

**R**

**Chromosomique**

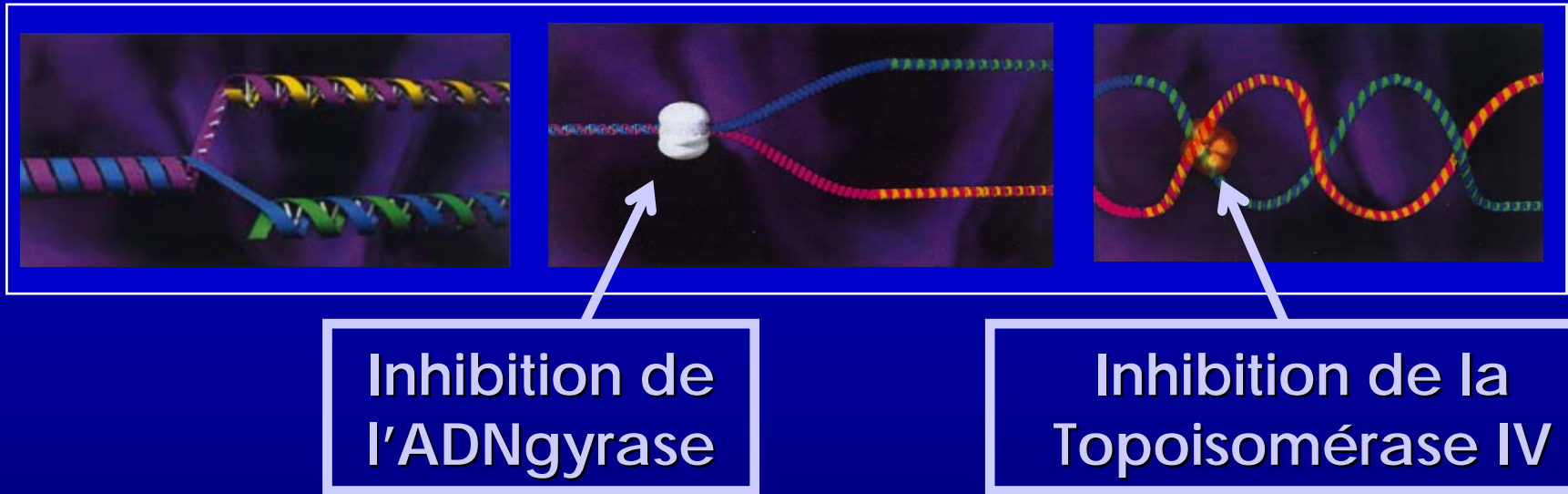
**++**

- ADN Gynase
- Perméabilité

**Plasmidique : 0**

# Fluoroquinolones

## Sites d'action



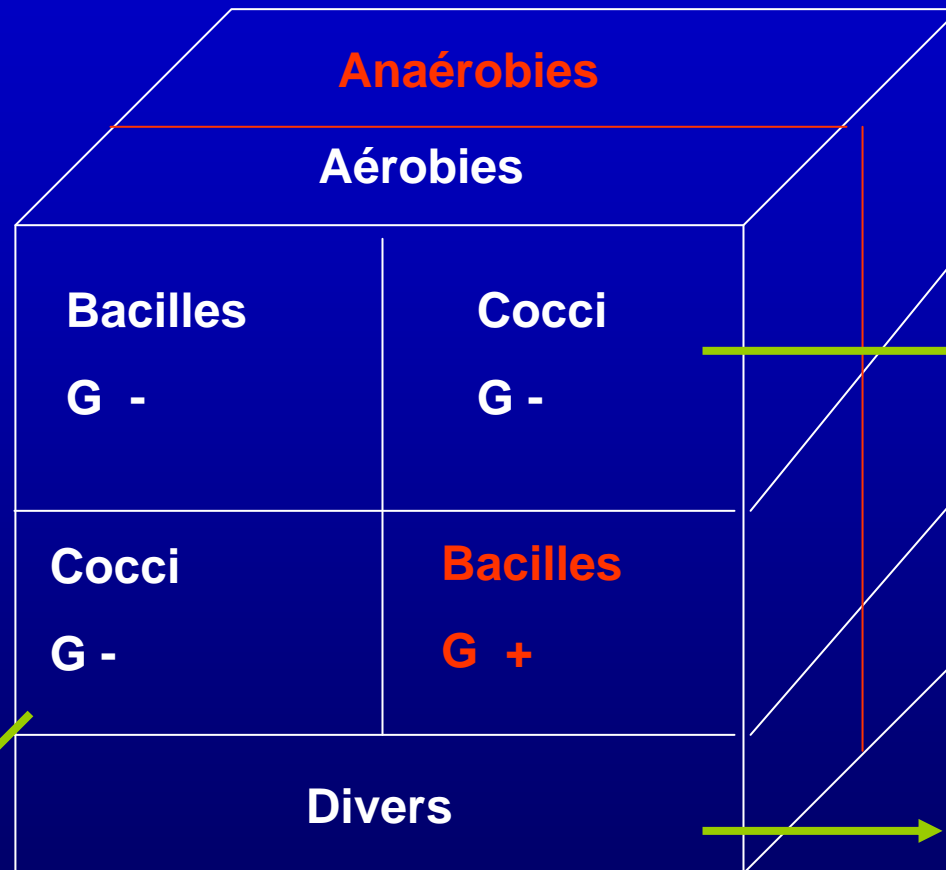
- Mécanisme d'action :
- Blocage réplication ADN
- Topoisomérase II (Gram négatif)
- Topoisomérase IV (Gram positif)

# Nouvelles Quinolones

- Enterobactéries
- E. coli
- Proteus
- Klebsielle
- Serratia
- Enterobacter
- Salmonelles

- Autres
- Hem. Infl
- Pseudomonas aer
- Acinetobacter

- Staphylocoques



Neisseria Meningo  
gonor  
Branham. Cetar

Chlamydia  
Legionella  
Rickettsia  
Mycoplasma  
(Mycobactéries)

# Nouvelles Quinolones

## C M I

	<b>Ofloxacine</b>	<b>Ac. Nalidixique</b>
<b>Hemophilus influ.</b>	<b>0,06 - 0,6</b>	<b>0,8 - 1</b>
<b>pseudomonas aer.</b>	<b>4 - 8</b>	<b>&gt; 100</b>
<b>St aureus</b>	<b>0,20 - 0,5</b>	<b>32 - 256</b>
<b>St Epidermidis</b>	<b>0,128 - 0,8</b>	<b>&gt; 100</b>
<b>Streptocoques</b>	<b>2 - 4</b>	<b>&gt; 128</b>
<b>Pneumocoque</b>	<b>1 - 2</b>	<b>&gt; 128</b>

# Nouvelles Quinolones

## C M I

	<b>Ofloxacine</b>	<b>Ac. Nalidixique</b>
<b>E. coli</b>	<b>&lt; 0,01 - 1</b>	<b>4 - 32</b>
<b>Klebsielle</b>	<b>0,25 - 1</b>	<b>15 - 64</b>
<b>Proteus</b>	<b>0,2 - 0,5</b>	<b>6 - 32</b>
<b>Providencia</b>	<b>0,25 - 2</b>	<b>&gt; 100</b>
<b>Salmonelles</b>	<b>0,06 - 0,15</b>	<b>2 - 12,5</b>
<b>Serratia</b>	<b>0,25 - 1</b>	<b>32</b>
<b>Enterobacter</b>	<b>0,12 - 1</b>	<b>&gt; 8</b>
<b>Citrobacter</b>	<b>0,06 - 0,6</b>	<b>4 - 20</b>

# Nouvelles Quinolones

	<b>Ofloxacine</b>	<b>Ciprofloxacine</b>
<b>Enterobacter</b>	<b>0,12 - 1</b>	<b>0,03 - 0,12</b>
<b>E. coli</b>	<b>0,1 - 1</b>	<b>0,03 - 0,1</b>
<b>Klebsielle</b>	<b>0,25 - 1</b>	<b>0 06</b>
<b>Providencia</b>	<b>0,25 - 0,5</b>	<b>0,03 - 0,06</b>
<b>Salmonelles</b>	<b>0,06 - 0,15</b>	<b>0,015 - 0,1</b>
<b>Pyocyanique</b>	<b>4 - 8</b>	<b>0,015 - 0,1</b>
<b>Staphylocoque</b>	<b>0,5 - 1</b>	<b>0,5 - 4</b>
<b>Strept. Pneum</b>	<b>1 - 2</b>	<b>1 - 2</b>
<b>Enterocoques</b>	<b>2 - 4</b>	<b>0,5 - 4</b>

# Nouvelles Quinolones

## *Mycobactéries*

---

	CMI m
<b>BK</b>	<b>0,5 - 1</b>
<b>M</b> <b>Bovis</b> <b>Xenopi</b> <b>Kansasii</b>	<b>1 - 2</b>
<b>M.A.I.</b>	<b>&gt; 2 - 32</b>

# Pharmacodynamie

## *Streptococcus pneumoniae*

	<b>CMI<sub>90</sub></b>	<b>Cmax/ CMI<sub>90</sub></b>	<b>AUIC</b>
<b>Moxifloxacin</b>	0.12-0.25	18-37.5	192-400
<b>Sparfloxacin</b>	0.5	3	65
<b>Trovafloxacin</b>	0.12-0.25	12.4-26	138-287
<b>Lévofloxacin</b>	1-2	3-6	24-48
<b>Gréapfloxacin</b>	0.25	5.6	44

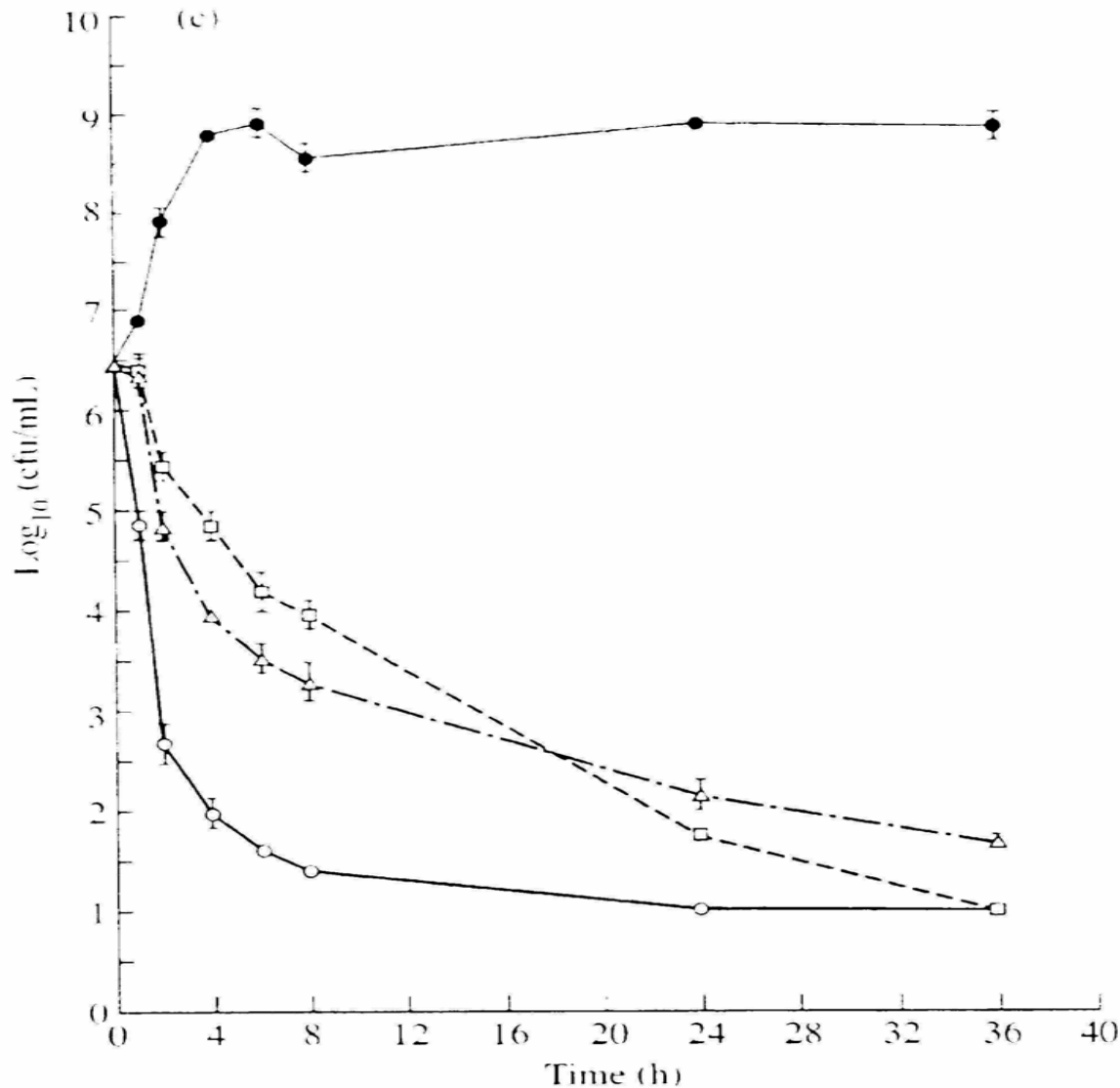
# Activité sur pneumocoques à sensibilité diminuée à la pénicilline

---

<b>N = 362</b>	<b>Ofloxacine</b>	<b>Ciprofloxacine</b>	<b>Moxifloxacine</b>
<b>Sensibles</b>	<b>8,6 %</b>	<b>63,5 %</b>	<b>98,1 %</b>
<b>I / R</b>	<b>91,4 %</b>	<b>36,5 %</b>	<b>1,9 %</b>

Pourcentage de sensibilité (CMI90) des F-quinolones sur les PSDP

# Bactéricidie des Fluoroquinolones





*Streptococcus pneumoniae*

- Moxifloxacine
- △ Lévofloxacine
- Sparfloxacine

# Nouvelles Quinolones

## *cinétique*

---

- Repas : Retard pic de c.
- Absorb.  par antiacides  
Al. Mg
- Interactions :
  - Theophylline 
  - Cimetidine ( Métabolisme hépatique)

# Nouvelles Quinolones *cinétique*

	<b>NORFLO</b>	<b>PEFLO</b>	<b>CIPRO</b>	<b>OFLO</b>
<b>Absorption (%)</b>	<b>30 - 40</b>	<b>80-100</b>	<b>50-70</b>	<b>80-100</b>
<b>Fixation protéique</b>		<b>5 à 30 %</b>		
<b>diffusion</b>	<b>+</b>	<b>+++</b>	<b>++</b>	<b>+++</b>
<b>1/2 vie (h)</b>	<b>3 - 4</b>	<b>10-12</b>	<b>6-7</b>	<b>6-7</b>
<b>Métabolisation (%)</b>	<b>20</b>	<b>85</b>	<b>25-40</b>	<b>10</b>
<b>Elimination</b>	<b>Urinaire</b>	<b>+</b>	<b>biliaire</b>	
<b>% urinaire (24H)</b>	<b>30</b>	<b>40</b>	<b>55</b>	<b>80</b>

# Nouvelles Quinolones

## *Activité dans l'urine*

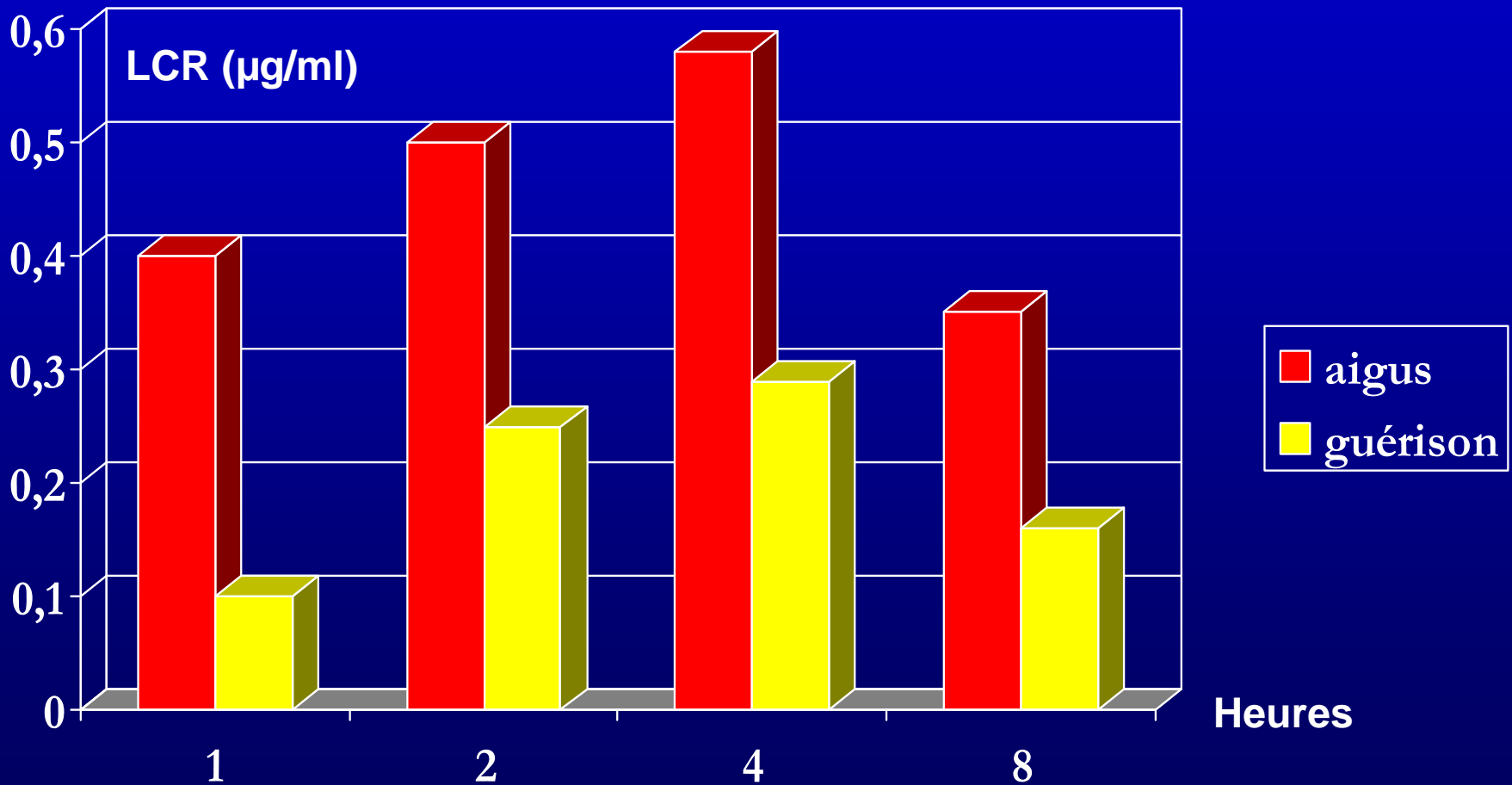
---

- 800 mg - 1 prise
- Elimination urinaire
  - 5è j (> CMI)
  - 7è j
- Guérison « cystite » : 80 %  
(= norflo pdt 5 j - 400 mg x 2)

# LCR

## *Ciprofloxacin*

200 mg/12h x 3 N : 20



# Nouvelles Quinolones

## *Œil - Quinolones*

NQ	Dose (mg)	voie	N	t pic	Hum Aq. µg/ml	Sérum µg/ml
<b>PEFLO</b>	<b>400</b>	<b>IV</b>	<b>20</b>	<b>6</b>	<b>1,5</b>	<b>3,5</b>
<b>OFLO</b>	<b>400</b>	<b>PO</b>	<b>20</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>5</b>
<b>OFLO</b>	<b>200</b>	<b>PO</b>	<b>30</b>	<b>2</b>	<b>0,30</b>	<b>3</b>
<b>CIPRO</b>	<b>200</b>	<b>IV</b>	<b>16</b>	<b>1</b>	<b>0,02</b>	<b>1,8</b>

# Nouvelles Quinolones

## *Cinétique Diffusion + + +*

---

Liposolubilité ++, pka élevé, fix. Protéique  $\pm$

- Salive + + Oflo > Cipro
- LCR +++ (50 %) Peflo>Oflo>Cipro
- Sécrétions bronchiques ++ (40 - 120 %)
- Os - cartilage +++ (x2 sérum) 5 µg/g
- Œil + Péflo > cipro
- .... +++ cipro
- Autres tissus +++
- $\nabla$  +++

# Diffusion de Moxifloxacine (dès la 3ème heure)

	Concentrations	Ratio / plasma
Plasma	3,1 mg/l	-
Salive	3,6 mg/l	1,2
Liquide alvéolaire	20,7 mg/l	6,7
Muqueuse bronchique	5,4 mg/kg	1,7
Macrophages alvéolaires	56,7 mg/kg	18,3
Sinus maxillaire	7,5 mg/kg	2,4
Sinus éthmoïdal	8,2 mg/kg	2,6
Polypes nasaux	9,1 mg/kg	2,9

# Nouvelles Quinolones

## *Effet II*

---

5 - 10 %

- T.D.      nausées -épigastralgies      3 - 5,5 %
- Cutanés    Photosensibilisation
- Neuropsy vertiges, Insomnie      4 %  
(interactions : gamma récepteurs ?)
- Articulaires - musculaires
- Biologiques    ↗ transaminases - leucopénie
- Cristallurie      ? (animal)

# Nouvelles Quinolones

---

● Bactériologie  
Mycobact

**Cipro** (pyo ++++)  
**Oflo**

● Cinétique

**Péflo** - **Oflo**

● Effets II

**Oflo**

# « R » aux FQ

---

- **Mutation ADNgyrase**

**Gyr B**

**Gyr A +++**

- **Topo Iso IV**

**PAR C ++**

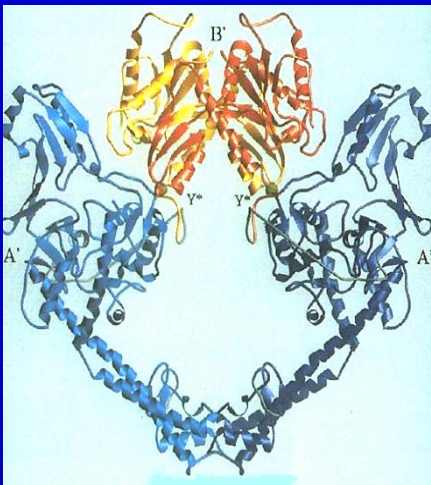
**PAR E**

- **Efflux**

**pmMAR**

**micf**

# Mécanisme de résistance



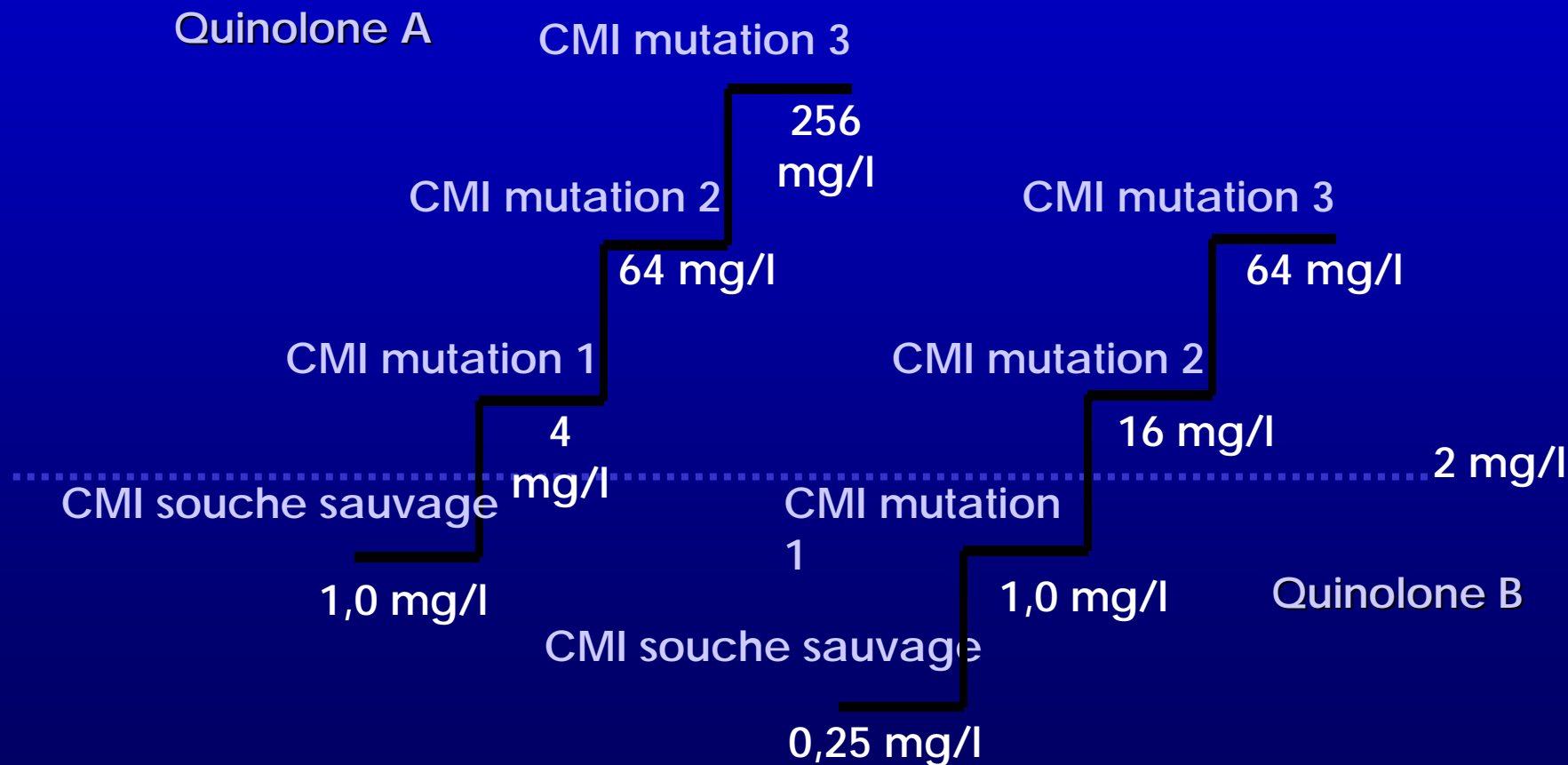
## Mécanisme de résistance:

- Mutations chromosomiques (*gyrA*, *gyrB*)
- Imperméabilité (*Ompf*)
- Efflux (*NorA*)

*Topo II*      $A \rightarrow Gyr A$   
                  $B \rightarrow Gyr B$

*Topo IV*      $A \rightarrow Par C$   
                  $B \rightarrow Par E$

# Mécanismes de résistance acquise concernant les quinolones



# FQ et résistance de *S.pneumoniae*

128		
64	C + A	
32		
16	C	C + A + Ef
8		
4		
2		C + A
1	S	
0,5		
0,2		C
0,1		S
0,05		
0,02		
0,01		
CMI (mg/l)	lévofloxacine	moxifloxacine

*S.pneumoniae*

S : sauvage

A : gyrA

C : parC

Ef : efflux

# FQ Marqueurs de « R »

---

□ PAR C = **Peflo** – Cipro – Levo

□ GYR A = **Sparflo** – Gatiflo – Moxiflo

□ Les 2 : Clinaflo

□ Efflux : **Cipro** - Norflo

# Mécanisme de résistance

---

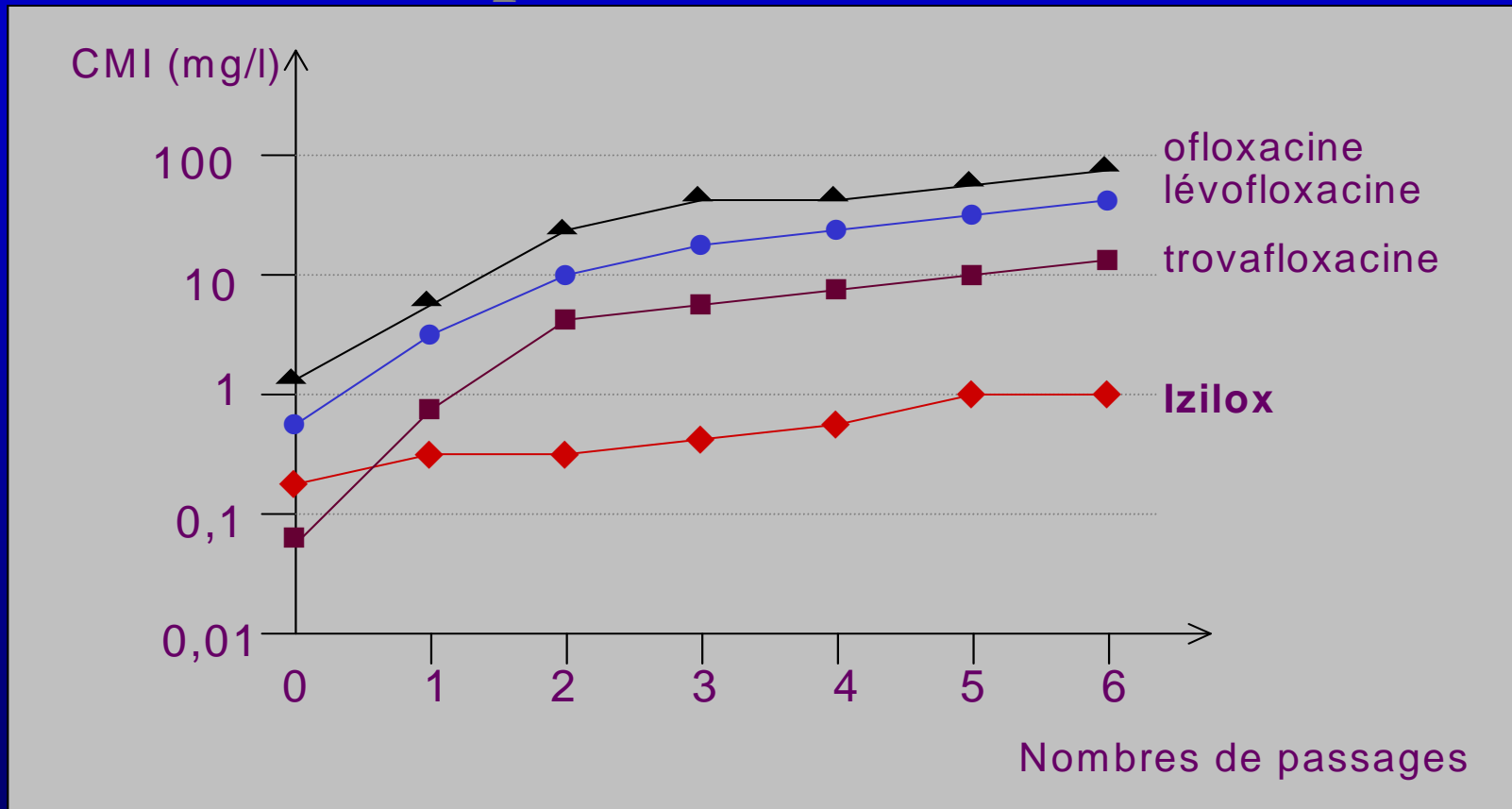
**Quinolones  
hydrophiles**

**ciprofloxacin  
ofloxacin  
lévofloxacin  
norfloxacin  
énoxacin**

**Quinolones  
hydrophobes**

**moxifloxacin  
sparfloxacin  
péfloxacin  
acide oxolinique**

# Mutations par paliers sur *S.pneumoniae*



Etude du développement des résistances de *S.pneumoniae* suite à expositions répétées de 4 fluoroquinolones à des doses sub-inhibitrices (CMI / 2)

# Nouvelles Quinolones

## *Indications - adultes*

---

- Infections sévères : septicémies - Endocardites
- Infections urinaires hautes : pyélonéphrites- Prostatites
- infections respiratoires : Bronches → **△ en ville**  
légionelles
- Infections ostéo-articulaires: chroniques
- Infections gynécologiques : **△ anaérobies - strepto D**
- Méningites
- Salmonelloses + + +
- infections ORL : récidivantes ou « chroniques »

# Nouvelles Quinolones

## *Enfants ?*

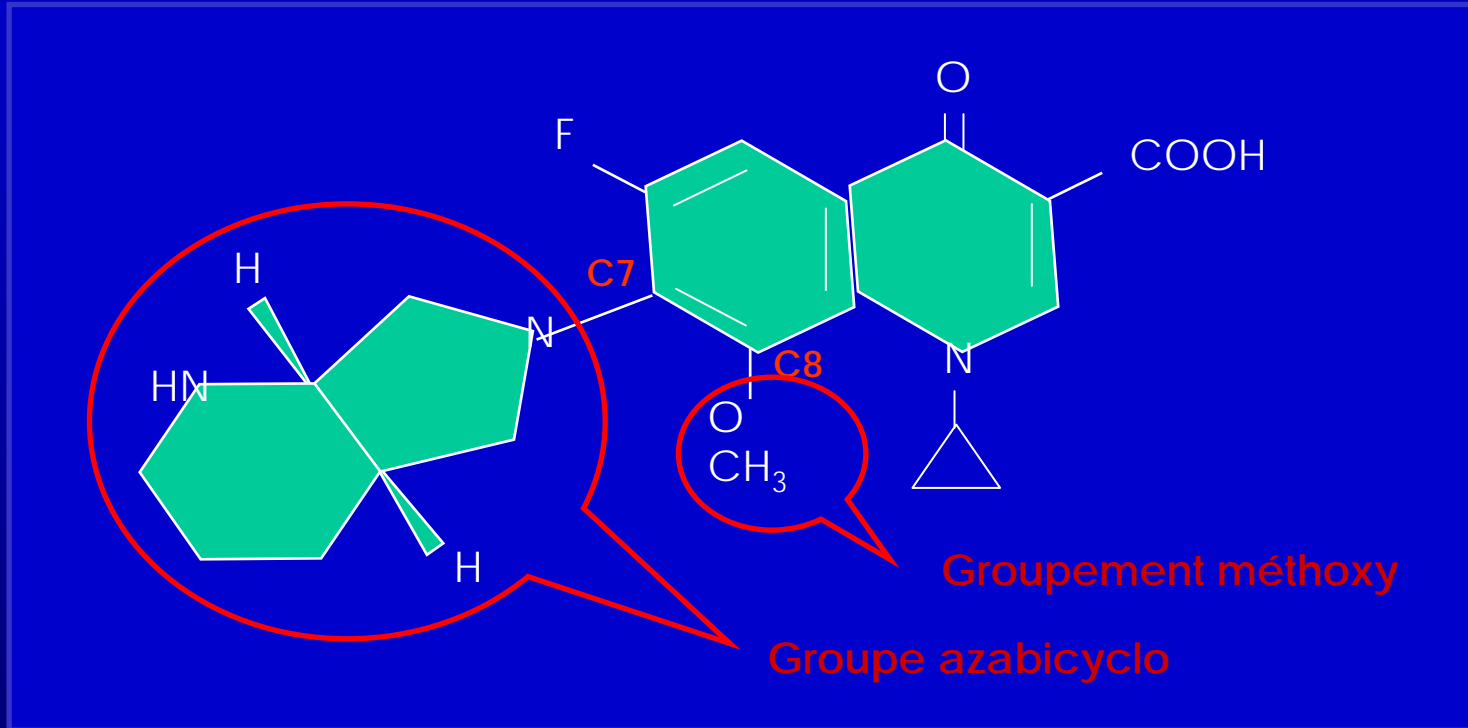
---

- **Gravité**
  - f (germe) : pseudomonas (mucoviscidose)
  - f (localisation) os  
LCR
- **Terrain : ID Drépanocytose**
- **« Rapidité »**
  - activité +++ > autres AB : salmonelles
  - Tr court : inf. urinaires
- **Voie orale + +**

8 - 16 mg/kg/j

# Fluoroquinolones :

## Moxifloxacin



**Chlorhydrate d'acide carboxylique de  
1-cyclopropyl-7-2,8-diazabicyclo-6-fluoro-8-méthoxy  
-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoline**

# Moxifloxacin et phototoxicité

---

Moxifloxacin : un groupe méthoxy en C-8

« ...moxifloxacin ne présente pas de potentiel phototoxique aux doses journalières utilisées... »

*I. Man, J. Ferguson British Society of Antimicrobial Chemotherapy 1999*

# Moxifloxacine et allongement de l'intervalle QT

---

$QTc + 6 \text{ msec} \pm 26 \text{ msec}$   
soit : + 1,4 % / valeur initiale

Fréquence d'allongement de l'intervalle QT significatif :

- Moxiflo 2,8 %
- Clarithromycine 3,7 %
- Autres comparateurs 2,2 %

# Moxifloxacin

---

## Intérêts

- Activité sur *M.tuberculosis*
- Activité x 8 sur SARM et SPPR / levofloxacin
- 1 prise/J

## Inconvénients

- Voie orale uniquement !...


# Moxifloxacin

---

## Indications

- Pneumonies communautaires
- Exacerbations aiguës de bronchite chronique
- Sinusite aiguë

# Quinolones

- Ofloxacin (Oflocet) / Moxifloxacin
- Generique / Nouveau produit
- Oflo  Levo (Tavanic)
  - Urines, Os, Meninges...
  - Respiratoire = non
- Moxiflo : Respiratoire

# CONCLUSIONS

- **Excellente Famille AB**
- **Spectre ++**
- **Bactericidie**
- **Diffusion +++ (os – LCR ...)**
- **Tolerance**
  
- **MAIS : +++++**
  - Resistance :Mecanisme –Pallier**
  - Attention respiratoire : Pneumo ++**