

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2017

THESE 2017 / TOU3 / 2064

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

par

CAZES MARIE

LA DISPENSATION DES FLUOROQUINOLONES PAR LE PHARMACIEN D'OFFICINE

Le 10 Octobre 2017

Directeur de thèse : JOUANJUS Émilie

JURY

VERHAEGHE Pierre

JOUANJUS Émilie

LASSERRE Stéphanie

MAS Stéphane

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 17 février 2017

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
Mme FOURASTE L.	Pharmacognosie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospita-Universitaires

M. CHATELUT E.	Pharmacologie
M. FAVRE G.	Biochimie
M. HOUIN G.	Pharmacologie
M. PARIN A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSEAU A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN G.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOLS S.	Mathématiques - Biostat
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme DOISNEAU-SOUDOU S.	Biochimie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIRONO-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLEN-STAUDMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SÉQUI B.	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET P.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitolo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique	Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme DE MAS MANSAT V. (*)	Hématologie	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
Mme GANDIA-MAILLY P. (*)	Pharmacologie	M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme JULLIARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme BON C.	Biophysique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILIA J. (*)	Chimie analytique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	Mme BOUTET E. (*)	Toxicologie - Sémiologie
Mme SÉRONIE-VIVIEN S.	Biochimie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS-VIATGE C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N.	Biochimie
		Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
		Mme ÉCHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. OLICHON A.	Biochimie
		PEM. PERE D.	Pharmacognosie
		Mme PORTE G.	Immunologie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE A.	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitolo-Universitaires	
Mme COOL C.	Physiologie
Mme FONTAN C.	Biophysique
Mme KELLER L.	Biochimie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PÉRES M.	Immunologie
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique

Remerciements

À mon président de thèse, Monsieur Pierre Verhaeghe, Professeur d'Université, Chimie thérapeutique.

Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse, pour vos disponibilités, et vos conseils qui ont apporté un plus à mon travail, veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect. Sincères remerciements.

A ma directrice de thèse, Madame Émilie Jouanjus, Maître de Conférences en Pharmacologie, attachée des Hôpitaux de Toulouse, CEIP-Addictovigilance.

Pour avoir accepté de diriger ce travail et pour m'avoir aidé à élaborer cette thèse. Je vous remercie pour le temps que vous m'avez accordé. Malgré les contraintes spatio temporelles, entre l'Aveyron, le Pays Basque et le D.U. orthopédie, je vous remercie pour votre disponibilité et votre efficacité. Veuillez trouver ici mes sincères remerciements. Je garderai un excellent souvenir et n'oublierai jamais votre gentillesse ni votre façon de travailler que j'apprécie beaucoup.

Aux membres du jury :

Madame Stéphanie Lasserre, pharmacien à Gourdan Polignan et **Monsieur Stéphane Mas, pharmacien** à Vicdessos.

Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury, je ne vous remercierai jamais assez d'avoir accepté. Merci également de m'avoir toujours encouragée à persévérer dans mon choix d'exercer cette belle profession. Je vous dois aussi à tous les deux les acquis fondamentaux de l'exercice à l'officine car vous m'avez tous les deux beaucoup appris, d'autant plus que vous êtes toujours présents pour partager vos bons conseils pour m'aider à faire face aux préoccupations qui surviennent au cours de mon avancée dans la profession. Vous avez toujours su vers qui m'orienter, avec toutes vos connaissances et tous les contacts que vous avez ! Sachez que je prendrai toujours pour exemple votre façon d'exercer.

Mes remerciements s'adressent également à deux autres pharmaciens d'officine :

Je remercie **Monsieur Bernard Champanet** qui m'a suivi tout au long de mon parcours universitaire, et dont les discours prévoyant un bel avenir dans la profession m'ont toujours encouragé à poursuivre dans cette voie. J'espère également que notre collaboration ne s'arrêtera pas là.

Monsieur Jean Frédéric Bourva, bien que je n'ai malheureusement jamais eu l'occasion d'effectuer un stage avec lui durant mon cursus universitaire, je n'oublierai pas les conseils qu'il a pu me prodiguer, et qu'il continuera à me donner encore je l'espère.

Je dédie cette thèse :

À mes parents, à mon frère Thomas et à ma soeur Sophie, mon papi, ma mamie, mes tantes et oncles, ma marraine Myriam ainsi que Monique et Sandrine qui m'ont toujours entourée et encouragée à chaque étape de ma vie.

Et une mention spéciale à trois amis de fac :

Oriane Dervyn, ma binôme avec qui j'ai partagé tous les quid en TP puisque nous ne choissions jamais la bonne paillasse ! À nos erreurs de mesures et de manipulations et à nos présentations orales ! Jusqu'au stage de vaccination, nous aurons tout partagé !

Jean-Baptiste Aliaga, « délégué un jour délégué toujours » de qui j'ai largement usé de conseils et de sa sympathie pour avoir voté pour lui.

Grégory Lancréot, « chef de la série C » pour les emplois du temps. Pour l'organisation de nos « repas de série » et tous nos moments passés ensemble. Je l'encourage de tout cœur à finir vite lui aussi, et je l'attends pour l'ouverture de nos officines climatisées en Guadeloupe !

A ma nouvelle famille "les basques", j'adresse un grand merci à **Maryse, Paul et Benoit Castagnet**, qui m'ont accueillie chaleureusement parmi eux et m'ont fait

découvrir cette belle région avec cette patientelle adorable que j'espère servir encore et ce, dès que l'occasion s'en présentera. A très bientôt !

Et enfin, j'ai une pensée particulière pour les personnes qui resteront toujours à mes côtés, **tonton Georges, tonton René et tatie Yvonne.**

TABLE DES MATIÈRES

Remerciements	4
Liste des abréviations	10
Introduction	11
Partie I - Rationnel scientifique	15
I - Généralités	15
II – Pharmacologie	18
A – Mécanisme d'action	18
a – Pénétration	18
b – Cible moléculaire	18
c – Propriétés bactériologiques	20
d - Spectre	21
e - Résistances	21
1 – Résistances chromosomiques	22
2 – Résistances plasmidiques.....	23
B – Propriétés pharmacocinétiques communes à l'ensemble des fluoroquinolones	24
a – Administration et Absorption.....	24
b – Distribution.....	24
c – Métabolisme.....	25
d – Élimination	26
e - Impact clinique de ces paramètres et conjecture chimique	27
III – Toxicité.....	29
A - Effets indésirables	29
a - Affections cardiaques	34
b - Affections de la peau	37
c - Affections du rein	40
d - Affections du système immunitaire	41
e - Affections du système nerveux.....	43
f - Affections endocriniennes	46
g - Affections gastro-intestinales.....	47
h - Affections hémathologiques	48
i - Affections hépatobiliaires.....	49

j - Affections musculo-squelettiques	50
k - Affections oculaires.....	54
l - Affections psychiatriques	55
B - Interactions	55
a – Pharmacodynamiques	56
1 – Pouvoir bactéricide.....	56
2 – Altération de la flore commensale.....	56
3 – Potentialisation de la toxicité.....	57
b – Pharmacocinétiques	58
1 – Absorption	58
2 – Métabolisme des fluoroquinolones.....	59
3 – Effet inhibiteur enzymatique des fluoroquinolones sur les autres médicaments.....	59
4 – Élimination.....	61
c – Interactions avec les tests de laboratoires.....	62
C - Contre-indications communes	62
IV – Spécificités : caractéristiques propres à chaque fluoroquinolone.....	63
La ciprofloxacin	64
La lévofloxacin.....	68
La loméfloxacin	71
La moxifloxacin.....	73
La norfloxacin	76
L'ofloxacin	79
La péfloxacin	82
Molécules en cours d'essai clinique	85
Partie II – Rôle du pharmacien d'officine lors de la dispensation des fluoroquinolones à l'officine.....	86
I – Conseils communs à tous les antibiotiques	86
II – Conseils associés à la dispensation de fluoroquinolones.....	87
III – Attitude et conseils associés aux populations particulières	89
A - Les populations faisant l'objet d'une contre-indication	90
a – Grossesse et allaitement	90
b – Pédiatrie.....	91

c – Patient épileptique ou à risque de convulsions	92
d – Cas d’hypersensibilité	92
e – Patient souffrant d’affection cardiaque	93
B - Situations pathologiques nécessitant une adaptation de posologie	93
a – Insuffisance rénale.....	93
b – Insuffisance hépatique	94
c – Le sujet âgé	94
d – Cas de polymédication	96
C – situations particulières fréquemment retrouvées	97
a – Patient souffrant d’affection gastro-intestinale « Voyageur »	97
b – Patient sportif.....	98
c – Patient asthmatique	98
D – Autres situations	99
a – Patient déshydraté ou dénutri.....	99
b – Patient obèse.....	99
c - Patient déficitaire en « G6PD »	99
d - Patient souffrant de myasthénie	100
e - Cas de neutropénie	100
f - Patient infecté par le VIH.....	100
g - Le sexe	101
Conclusion.....	102
Bibliographie.....	104
Annexes.....	110

Liste des abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ATP	Adénosine triphosphate
AVC	Accident vasculaire cérébral
AVK	Anti-vitamine K
CRAT	Centre de référence sur les agents tératogènes
ECG	Electrocardiographie
EMA	European medicines agency
GABA	Acide gamma aminobutyrique
GC	Glucocorticoïde
hERG	Human ether-a-go-go-related gene
HIF	Hypoxia inducible factors
INR	International normalized ratio
KCNE₂	Potassium voltage-gated channel subfamily E member 2
Mg	Milligramme
mL/min	Millilitre par minute
OMS	Organisation mondiale de la santé
ORL	Oto-rhino-laryngologie
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
ROS	Reactive oxygen species
UV	Ultraviolets
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

Introduction

(1)

Les fluoroquinolones forment une classe d'antibiotiques utilisée depuis les années 1980. Des progrès ont été réalisés dans la compréhension des mécanismes moléculaires de leur action contre les bactéries, l'induction de résistances, et leur potentiel à induire une toxicité. Elles occupent une place importante dans notre arsenal d'antibiotiques et sont très prescrites en ville (Figure 1). Les nombreux avantages qu'elles possèdent expliquent leur utilisation fréquente en pratique courante. Les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sont particulièrement intéressants et elles ont un large spectre d'action, une efficacité bactéricide rapide, une bonne diffusion tissulaire, propriétés qui en font des antibiotiques de référence pour de nombreuses infections et dans différentes localisations. Elles possèdent donc de **nombreuses indications**. L'administration est simple : le traitement est de **courte** durée, la **prise uni quotidienne** par **voie orale** est possible (elle est moins coûteuse, et il n'y a pas de risque d'infection).

Cependant l'utilisation des fluoroquinolones comporte un risque au niveau individuel qui dépend de la pharmacologie des produits concernés, des interactions médicamenteuses éventuelles, mais qui ne doit toutefois pas priver certains patients d'en bénéficier : certains **effets indésirables** sont potentiellement graves et doivent être connus. Les **interactions** possibles causant une perte d'efficacité, ou une augmentation de toxicité, sont à éviter. Au niveau collectif, le risque d'émergence de **résistances** suite à l'utilisation massive de cette classe est un enjeu de santé publique bien réel et fait l'objet de préoccupations actuelles en France. L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) analyse chaque année les données relatives à la consommation des antibiotiques en France. Les résultats présentés dans le rapport du 10 janvier 2017 montrent que la consommation des antibiotiques a globalement diminué en France de 11,4% entre 2000 et 2015, mais elle repart à la hausse de 5,4% depuis 2010. La France reste parmi les pays européens où celle-ci est la plus élevée : en ville, la France se situe en 2015 au 4^{ème} rang, derrière la Grèce, la Roumanie et Chypre, et son niveau de consommation reste très supérieur à la moyenne européenne (Figures 1 et 2).

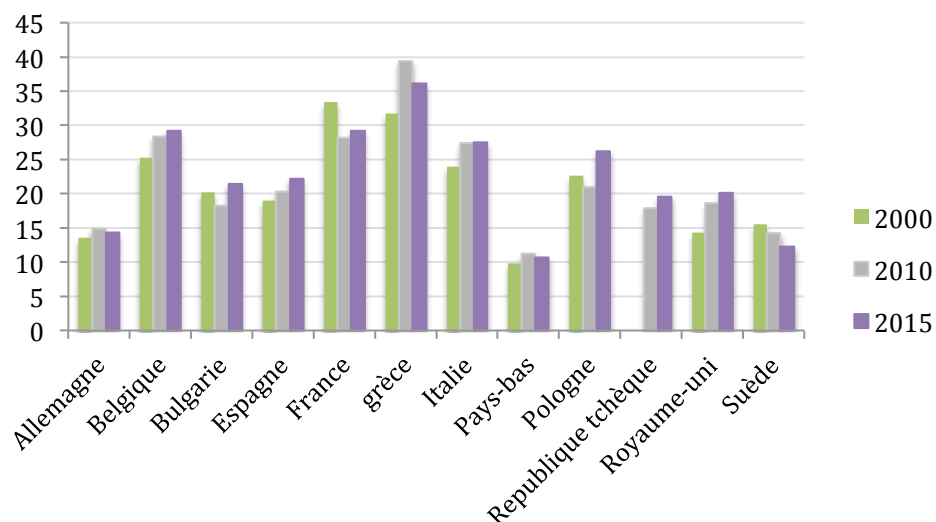


Figure 1 : Comparaison des consommations d'antibiotiques en 2015 en ville dans plusieurs pays européens, en nombre de DDJ (dose définie journalière) pour 1000 habitants et par jour (1)

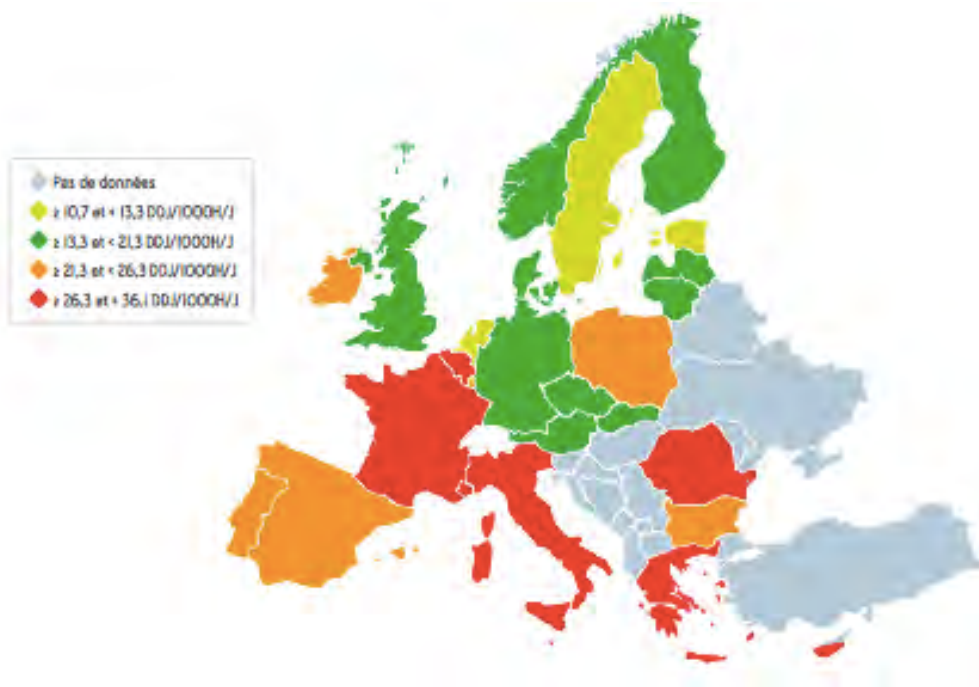


Figure 2 : Consommation d'antibiotiques en Europe en 2015 dans le secteur ambulatoire (1)

La consommation d'antibiotiques en ville représente 93% de la consommation totale et elle est caractérisée par un usage important des pénicillines notamment. En revanche, la diminution des quinolones constitue un point positif de ce rapport (Figure 3).

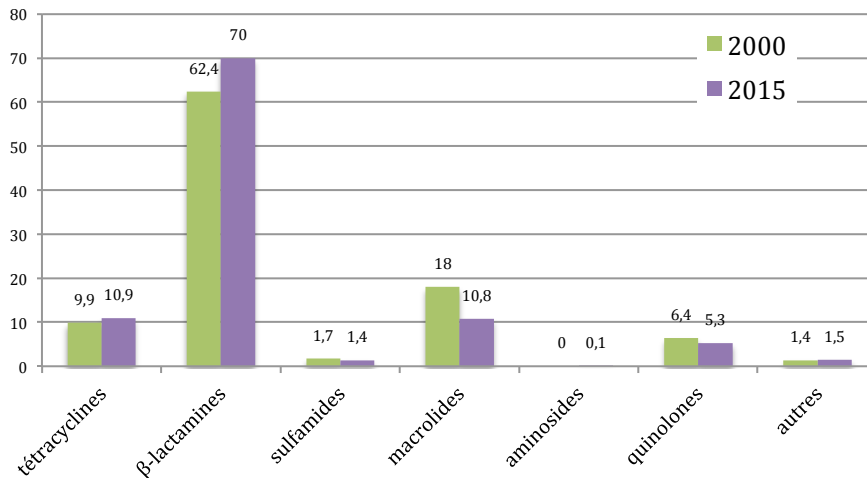


Figure 3 : Part des différentes classes d'antibiotiques dans la consommation de ville en 2000 et 2015 en France (1)

La dispensation de fluoroquinolones en officine doit donc s'appuyer sur des connaissances solides. Le pharmacien et son équipe officinale n'ont pas pour unique but de délivrer l'antibiotique prescrit au patient, de nombreuses recommandations sont à aborder au comptoir : si nécessaire, adapter la **posologie**, détecter les **interactions** médicamenteuses, utiliser des **alternatives** thérapeutiques chez des patients qui présentent des comorbidités et enfin, accompagner la délivrance de **conseils** sur la vie courante.

Ma thèse présente une vue d'ensemble des fluoroquinolones utilisées *per os* et disponibles en 2017 dans les officines françaises. Elle a pour objectif d'attirer l'attention des pharmaciens sur cette classe de médicaments de prescription courante et qu'ils sont amenés à délivrer au quotidien, afin d'en rappeler les éléments essentiels. Ce travail de thèse a été conçu comme un guide des bonnes pratiques de la délivrance des fluoroquinolones orales à l'officine. Ce manuscrit est structuré en deux grandes parties. La première d'entre elles s'appuie sur la structure chimique des différentes molécules afin d'anticiper les propriétés pharmacologiques et la toxicité des fluoroquinolones. Ces données sont nécessaires pour la compréhension de la deuxième partie, dans laquelle

est proposée une synthèse destinée à aider le pharmacien lors de la dispensation de ces médicaments (s'il souhaite une information plus exhaustive, il sera invité par des renvois à se référer aux données restituées dans la première partie). La vigilance du pharmacien étant un élément central dans la gestion des effets indésirables des fluoroquinolones, une attention particulière a été portée aux effets indésirables de cette classe médicamenteuse.

Partie I - Rationnel scientifique

I - Généralités

(2–9)

Les fluoroquinolones dérivent des quinolones, d'où l'appellation « quinolones de deuxième génération ». Ce sont des antibiotiques de synthèse, qui possèdent toutes un atome de fluor. En empêchant la réplication de l'Acide désoxyribonucléique (ADN) bactérien, elles possèdent une activité bactéricide utilisée en clinique depuis les années 1980. Ce sont des composés qui couvrent presque tous les pathogènes connus, avec une diffusion tissulaire et intracellulaire remarquable. Ainsi les fluoroquinolones constituent une alternative intéressante, en particulier pour lutter contre les organismes résistants aux autres antibiotiques tels que les macrolides ou les pénicillines.

Les fluoroquinolones possèdent toutes une structure de base commune enrichie (Figure 4) :

- Le noyau de base commun est composé de **deux cycles aromatiques** accolés, d'un **azote** en position **1**, d'une double liaison en 2 – 3. Il présente aussi des substituants : un **carboxyle** en position **3**, une **cétone** en position **4** et un **atome de fluor** en position **6**.
- Les **trois positions 2, 3 et 4** ne peuvent être modifiées sans perte significative de l'activité biologique. **L'évolution** de cette classe repose sur la modification du noyau par l'ajout de différents substituants en position 1, 7 et 8 ce qui module le **spectre** d'activité, les **effets secondaires** et la **pharmacocinétique**.

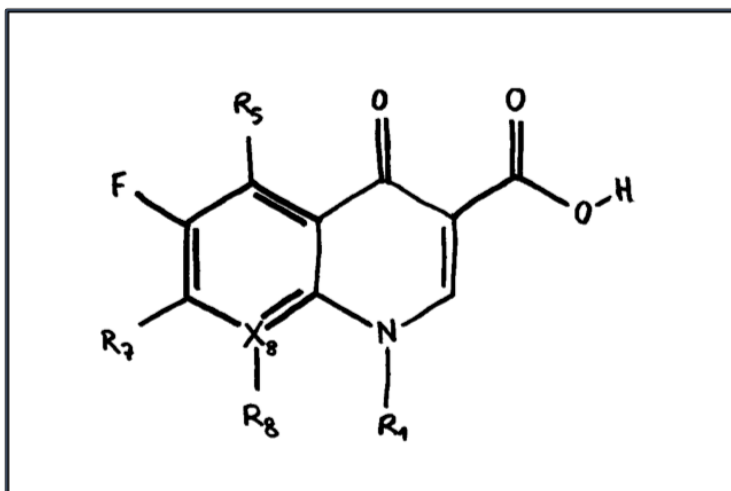


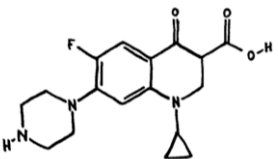
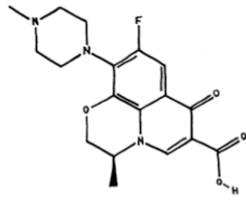
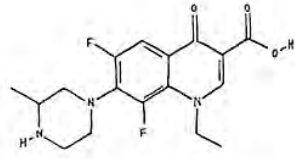
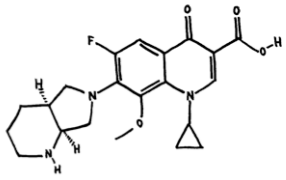
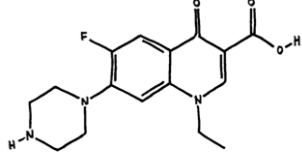
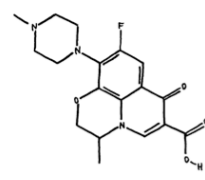
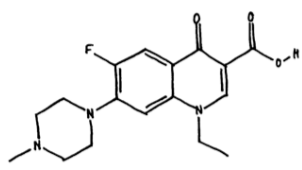
Figure 4 : Structure chimique commune aux fluoroquinolones

En 1938, des chercheurs du the Sterling-Winthrop laboratories in Rochester, NY, s'aperçoivent lors de recherches sur les antipaludéens, que les solvants de lavage utilisés pour la purification de la chloroquine possédaient une activité bactéricide due à la présence d'un produit de synthèse, **la 7-chloroquinoline**. Georges Ilesher synthétisa en 1962 la première molécule de la classe des « quinolones de première génération » : **l'acide nalidixique**, actif contre certaines bactéries à gram négatif aérobies, dont l'utilité restait limitée aux infections urinaires.

Un grand progrès eut lieu au début des **années 1980** avec la première « vraie fluoroquinolone », quinolone dite de deuxième génération caractérisée par la présence de l'atome de fluor, la **norfloxacin**. D'autres optimisations structurales ont permis d'obtenir des molécules ayant un spectre antibactérien considérablement élargi. Leur atout supplémentaire est leur profil pharmacocinétique incluant une meilleure diffusion tissulaire qui permet de nouvelles indications, une demi-vie d'élimination plus longue, et une bonne absorption après administration orale, mais cette génération comprend aussi des produits administrables par voie parentérale (l'ofloxacin et la ciprofloxacin). Cette **deuxième génération** englobe la **norfloxacin** et la **péfloxacin (1985)**, l'énoxacin (1986), **l'ofloxacin (1986)**, la **ciprofloxacin** et la **loméfloxacin (1987)**. Plus récemment, dans les **années 1990**, sont apparues les fluoroquinolones dites **antipneumococciques** de **troisième génération** incluant la **lévofloxacin** (forme lévogyre de l'ofloxacin) et la **moxifloxacin**. Puis de nombreuses fluoroquinolones ont été brevetées mais peu sont encore utilisées aujourd'hui en France car plusieurs d'entre elles ont été retirées du marché en raison d'effets indésirables graves.

Dans la suite de cette thèse, seules les fluoroquinolones prises par voie orale disponibles en officine en 2017 seront développées (Tableau 1).

Tableau 1 : Fluoroquinolones prises par voie orale disponibles en officine française en 2017 (10,11)

DCI	Nom de spécialité	Structure chimique
Ciprofloxacin	Ciflox [®] Uniflox [®] Génériques	
Lévofloxacin	Tavanic [®] Génériques	
Loméfloxacin	Decalogiflox [®] Logiflox [®]	
Moxifloxacin	Izilox [®] Génériques	
Norfloxacin	Génériques	
Ofloxacin	Monoflocet [®] Oflocet [®] Génériques	
Péfloxacin	Péflacine monodose (Arrêt de commercialisation le 15/06/2017.)	

II – Pharmacologie

A – Mécanisme d'action

(2,4,7,12)

a – Pénétration

La pénétration des fluoroquinolones se fait par diffusion passive pour les bactéries à gram positif, qui sont dénuées de membrane externe, et ayant une paroi constituée par un peptidoglycane épais. La pénétration intra-bactérienne des bactéries à gram négatif se fait par deux voies. La première correspond à la voie des porines (canaux protéiques hydrophiles sous forme de trimères situés au niveau de la membrane externe) pour les fluoroquinolones de petite taille (poids moléculaire inférieur à 400 daltons) et hydrophiles, telles que la norfloxacin et la ciprofloxacine, cette perméabilité aux fluoroquinolones varie en fonction des types de porines présents dans les différentes espèces bactériennes. La deuxième voie est celle du lipopolysaccharide pour les fluoroquinolones hydrophobes (ofloxacine, péfloxacine, lévofloxacine) via la chélation du magnésium (Mg^{2+}). La concentration de fluoroquinolone dans les cellules bactériennes est la résultante de la perméabilité de la paroi bactérienne et de l'action de différents systèmes de pompes d'efflux qui expulsent par un système de transport actif l'antibiotique au travers de la membrane cytoplasmique, de la paroi bactérienne et de la membrane externe.

b – Cible moléculaire

Les fluoroquinolones ciblent deux enzymes liées à la réplication, spécifiques de l'ADN bactérien et absentes chez les espèces animales. **L'ADN gyrase** aussi appelée **topoisomérase II** est la principale cible dans les organismes gram négatif, responsable du surenroulement négatif de la molécule d'ADN (l'ADN stockée est super enroulée sous forme compacte, le déroulement est indispensable au moment de la réplication : ce sont en premier lieu les enzymes appelées hélicases qui déroulent la double hélice d'ADN conduisant à un surenroulement excessif de l'ADN qui reste en double hélice, une tension est créée, la topoisomérase II réalise donc la linéarisation de la double

hélice de l'ADN aboutissant au soulagement des contraintes de torsion, elle induit aussi la séparation des deux brins, via l'hydrolyse de l'adénosine triphosphate (ATP), pour permettre la fixation des protéines de transcription). La principale cible dans les organismes gram positif est l'ADN **topoisomérase IV** plus spécifiquement impliquée dans la décaténation (relaxation) des copies d'ADN circulaires (des chromosomes fils) en fin de réplication, aboutissant à la ségrégation des chromosomes lors de la division cellulaire. Chacune de ces deux enzymes est constituée de quatre sous-unités, organisées en deux paires identiques, sous forme de dimères, la sous-unité A, formant des liens covalents via une tyrosine en position 122 avec l'extrémité 5' de l'ADN, étant responsable de l'activité catalytique (*GyrA* pour l'ADN gyrase et *ParC* pour la topoisomérase IV) et la sous-unité B responsable de la liaison à l'ADN et de la production d'énergie par hydrolyse de l'ATP (*GyrB* pour l'ADN gyrase et *ParE* pour la topoisomérase IV). Le site de liaison pour les fluoroquinolones est localisé dans la bulle ménagée lors de l'ouverture locale de la molécule d'ADN : elles se fixent de manière irréversible à l'enzyme, entraînent la séparation de la double chaîne hélicoïdale ce qui conduit à une altération de l'ADN. **En bloquant la progression de la fourche de réplication, les fluoroquinolones inhibent ainsi la synthèse bactérienne** normale d'ADN. Elles sectionnent l'ADN « clastogène » au site de fixation et entraîne ainsi la **mort cellulaire bactérienne rapide** par un mécanisme qui correspond à l'apoptose.

Des **modifications chimiques** permettant d'améliorer l'activité de cette classe de médicaments sont axées sur le domaine de liaison à l'ADN (Figure 5) : l'interaction hydrophobe avec l'ADN de l'enzyme bactérienne nécessite que la molécule ait une **configuration plane, influencée par les substituants de la position 1, 5 et 8**, les substituants méthyle et méthoxy sont optimaux en position 5 et 8. La **liaison hydrogène** avec l'ADN se fait avec les substituants **carbonyle et carboxyle de la position 3 et 4, le fluor de la position 6** et le substituant de la position 7.

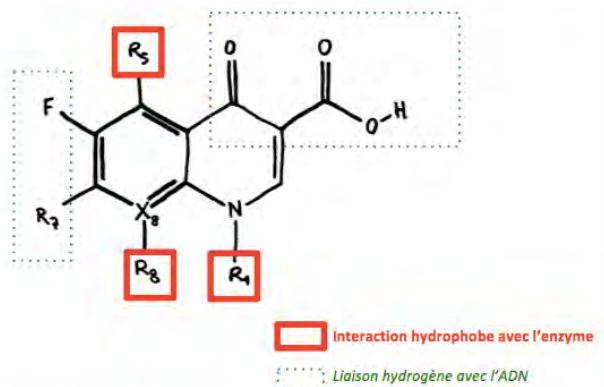


Figure 5 : Pharmacophore des fluoroquinolones

c – Propriétés bactériologiques

L'activité antibactérienne dépend de la dose totale administrée à laquelle est exposée le patient « **concentration dépendant** ». Les fluoroquinolones sont douées d'un **effet post-antibiotique** : l'absence de croissance bactérienne persiste alors que l'antibiotique n'est plus présent dans le milieu, ou qu'à une concentration inférieure au seuil d'efficacité, la durée de cet effet diffère d'une molécule à l'autre. Enfin, les fluoroquinolones sont sujettes à **l'effet inoculum** (une concentration plus élevée de bactéries étant moins sensibles à une même concentration d'antibiotique) : ces paramètres conditionnent le rythme d'administration. Pour des raisons encore inconnues, cette bactéricidie est toutefois réduite par la présence concomitante d'antibiotiques agissant sur la synthèse protéique.

Par ailleurs, la molécule JTK303 (GS – 9137) (Figure 6), ressemble aux antibiotiques de la famille des quinolones, d'où sa capacité à se lier au magnésium. Elle présente une forte **activité antivirale *in vitro*** sur de nombreuses souches de virus. « Eltégravir » développée par la firme Gilead est une dihydroxyquinoléine appartenant à la famille des anti-intégrases inhibiteurs sélectifs de transfert de brin (INtegrase Stand Transfer Inhibitor, INSTI) (13,14). Cette molécule a été brevetée par la société Japan Tobacco. L'intégration de l'ADN du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) dans l'ADN de la cellule hôte est un processus impliquant quatre partenaires : l'intégrase, l'ADN viral, l'ADN hôte et un cofacteur métallique, le magnésium (Mg^{2+}). Les prérequis pour un inhibiteur de transfert de brins sont : une fonction comprenant trois hétéroatomes (azote ou oxygène généralement) capable de se lier à deux ions divalents et une partie aromatique hydrophobe permettant une interaction spécifique avec le

complexe intégrase-ADN viral. Une fonction donneur d'hydrogène supplémentaire (fonction amide ou alcool) est importante pour l'activité antivirale.

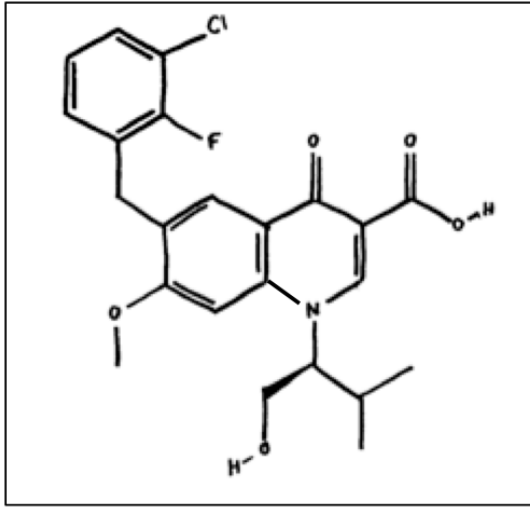


Figure 6 : L'eltégravir (15)

d - Spectre

(2,4,5,9,16)

Le spectre antibactérien change constamment en raison de l'émergence de résistances. Aussi, l'antibiogramme reste le seul moyen pour définir et surveiller la sensibilité des germes vis à vis de chacune des fluoroquinolones. Cependant, on peut retenir quelques généralités : alors que les fluoroquinolones de première génération ne sont actives que sur certaines bactéries gram négatif, la deuxième génération l'est aussi sur les gram positif et les germes intracellulaires. Les dernières molécules « fluoroquinolones de troisième génération » sont également actives contre les germes anaérobies et les mycobactéries. C'est la ciprofloxacin qui possède la meilleure activité sur *Pseudomonas aeruginosa*. La lévofloxacin et la moxifloxacin sont, elles, actives contre *Streptococcus pneumoniae*.

e - Résistances

(2,4,5,9,16)

En plus des résistances naturelles, qui ne sont pas développées ici, s'ajoutent des résistances acquises (i) chromosomiques ou (ii) plasmidiques. Le niveau de

résistance varie en fonction des fluoroquinolones mais également entre les différentes espèces de bactéries. La résistance peut être croisée et commune à certains agents. Elles concernent essentiellement *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, et *Streptococcus pneumoniae*.

1 – Résistances chromosomiques

Les résistances les plus répandues aux fluoroquinolones sont de nature chromosomique (modification de gènes déjà présents) conduisant à une insensibilisation progressive des bactéries au cours du traitement. La propagation de cette résistance est lente, il n'y a pas de transmission du gène entre espèces bactériennes différentes. Différents mécanismes sont retrouvés :

- Une mutation du gène codant pour la sous-unité « GyrA » de l'ADN-gyrase ou pour la sous-unité « ParC » de la topoisomérase IV **diminue l'affinité de l'antibiotique pour sa cible**. Les domaines spécifiques de ces gènes sont connus comme des régions de résistances déterminantes des fluoroquinolones (quinolone resistance-determining régions : QRDRs). Moins fréquemment des mutations sont localisées dans les régions du gène RRRQ de « GyrB » et « ParE ».

- La réduction de l'expression du gène codant pour les porines chez les bactéries gram négatives conduit à la réduction de la perméabilité de la paroi bactérienne aux fluoroquinolones. L'acquisition ou la surexpression d'une pompe à efflux ATP dépendante fonctionnant par échange contre les protons, est un mécanisme non spécifique, qui vise initialement à désintoxiquer le cytoplasme cellulaire. Ces deux moyens de résistance qui **réduisent la concentration des fluoroquinolones** dans la bactérie sont qualifiés de bas niveau mais c'est une résistance qui sera partagée à toute la classe des fluoroquinolones voire même commune à plusieurs classes d'antibiotiques. De plus, les composés tels que les salicylates sont capables d'augmenter la résistance aux fluoroquinolones par l'activation de ce mécanisme. Par ailleurs, il ne faut pas négliger ce mécanisme qui est répandu et qui permet aux bactéries de survivre initialement puis de développer ensuite des mutations au niveau des sites cibles du médicament.

2 – Résistances plasmidiques

Il s'agit de résistances de bas niveau, qui sont plus rares mais transmissibles entre bactéries et souvent croisées avec des résistances aux céphalosporines de troisième génération. Différents mécanismes sont retrouvés :

- Des protéines codées par le gène **Qnr protègent** les topoisomérases de l'action des fluoroquinolones.
- Le gène **qepA code pour une pompe à efflux** plasmidique, son hyper-expression permettant la sortie accrue des fluoroquinolones de la bactérie.
- Enfin, le gène AAC (6')-Ib-cr code pour la première enzyme, et à ce jour la seule, capable d'**inactiver** par acétylation les fluoroquinolones les plus hydrophiles, telles que la ciprofloxacine et la norfloxacine. Elle inactive aussi les aminosides.

L'incidence globale de la résistance aux fluoroquinolones est actuellement relativement faible mais en augmentation. Afin de limiter le risque d'accumulation de ces mécanismes (chromosomiques et/ou plasmidiques) conduisant à une résistance cliniquement observable, les prescripteurs doivent respecter les **règles de bon usage** des fluoroquinolones comme il leur a été rappelé dans la *Mise au point* rédigée par la société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) afin de préserver leur efficacité dans les situations où elles sont indispensables (17). Les nouvelles fluoroquinolones sont rarement des agents de première ligne et doivent être utilisées judicieusement.

- Éviter de prescrire une fluoroquinolone dans les situations où **d'autres antibiotiques** peuvent être utilisés.
- Ne pas prescrire des fluoroquinolones de façon répétée chez un même patient : une **prescription antérieure dans les 6 mois précédents quelle qu'en soit l'indication de prescription** est un facteur important d'isolement de souche résistante.
- Choisir la fluoroquinolone **la plus active** sur la bactérie et **adéquate** au site de l'infection.
- Respecter la **posologie** recommandée.
- Respecter la durée de traitement recommandée.
- **Associer** un deuxième antibiotique si nécessaire.

Ce sont des bons antibiotiques mais ils ne doivent pas être considérés comme universels. L'émergence de résistances déterminera l'avenir et l'efficacité clinique de ces agents.

Des **modifications chimiques** confèrent une protection contre les protéines d'efflux et contribuent donc à diminuer la probabilité de résistances bactériennes, comme par exemple la présence d'un substituant encombrant en position 7 ou un substituant méthoxy en position 8.

B – Propriétés pharmacocinétiques communes à l'ensemble des fluoroquinolones (2–4,7)

a – Administration et Absorption

Les fluoroquinolones sont caractérisées par une bonne absorption après administration orale, la biodisponibilité variant de 70 à 100%. L'absorption digestive (duodénum et jéjunum) est rapide et plus ou moins complète. Elle semble ralentie par l'alimentation (et donc modifie l'aire sous la courbe concentration-temps) mais ne modifie pas la biodisponibilité. La pathologie, dans les cas où l'on souhaite traiter une affection gastro-intestinale, peut diminuer elle même l'absorption digestive et faire courir le risque d'un échec thérapeutique.

Les fluoroquinolones peuvent être prises sans recommandations particulières vis-à-vis des repas. Cependant, l'absorption, et par conséquent la biodisponibilité, est diminuée par la présence de cations di/trivalents ou de médicaments diminuant l'acidité gastrique.

b – Distribution

La distribution des fluoroquinolones est large en raison de leur lipophilie élevée et de leur faible poids moléculaire. Cette bonne diffusion tissulaire permet d'obtenir des concentrations élevées en principe actif et confère de **nombreuses indications, mais aussi une toxicité potentielle au sein de ces tissus**. De même, ces molécules s'accumulent dans les phagocytes, polynucléaires neutrophiles et macrophages et peuvent donc agir sur les **germes intracellulaires** sensibles.

- La pénétration dans le liquide céphalorachidien est plutôt bonne, en dépit de grande variabilité, nécessitant parfois de fortes posologies s'accompagnant d'un risque de **toxicité centrale**.
- La rémanence des fluoroquinolones dans les tissus expliquerait la chronicité de certaines séquelles, dans le cartilage notamment.
- Les fluoroquinolones passent la barrière placentaire et atteignent le lait maternel : elles ne doivent donc **pas être prescrites en cas de grossesse ou d'allaitement** en raison du risque théorique d'effet tératogène et d'atteinte des cartilages.
- La liaison des fluoroquinolones aux protéines plasmatiques se fait essentiellement sur l'albumine. Elle est modérée (25 à 50%) ce qui **exclut les risques d'interactions, par déplacement des sites de fixation**, et favorise un passage extravasculaire rapide.

c – Métabolisme

Le métabolisme se fait en deux étapes : l'hydroxylation du cycle, qui est réalisée par les réactions de la phase I, rend les composés plus hydrosolubles mais n'a aucun effet sur l'activité médicamenteuse. Puis les fluoroquinolones subissent à des degrés divers un métabolisme hépatique par les cytochromes P-450 **1A2 et 3A4** : des glucurono et sulfo conjuguaisons du groupement 3-carboxylique sont possibles. Tous les métabolites produits sont microbiologiquement inactifs. Le cycle pipérazine est facilement métabolisé conduisant à une activité antimicrobienne réduite (Tableau 2 et Annexe 1).

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Il y a un risque de surdosage en cas de co-administration avec des inhibiteurs des cytochromes P-450. - Et un risque de sous dosage en cas de co-administration avec des inducteurs des cytochromes P-450. |
|---|

Alors qu'aucune fluoroquinolone n'est inductrice des cytochromes P-450, la **ciprofloxacin** et la **norfloxacin** sont **inhibitrices** du cytochrome P-450 **1A2** (Tableau 2), exposant à un risque d'interaction avec les médicaments métabolisés par ces derniers (Annexe 1).

Tableau 2 : Degrés de métabolisation des fluoroquinolones par les cytochromes P-450 1A2 et 3A4 et potentiel d'inhibition du cytochrome P-450 1A2 par les fluoroquinolones

DCI	Substrat des CYP P-450 1A2 et 3A4	Inhibiteur du CYP P-450 1A2
Ciprofloxacin		
Lévofloxacin		
Loméfloxacine		
Moxifloxacine		
Norfloxacine		
Ofloxacine		
Péfloxacine		

d – Élimination

L'élimination est rénale pour la lévofloxacine, la loméfloxacine et l'ofloxacine. Elle se fait par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. La péfloxacine est elle éliminée par voie hépatique. Quant à la ciprofloxacin, la moxifloxacine et la norfloxacine l'élimination est mixte (Tableau 3). Les demi-vies d'élimination varient entre 4 et 12 heures et autorisent **une à trois prises** médicamenteuses **par jour**.

Tableau 3 : Voie d'élimination de chacune des fluoroquinolones

DCI	Rénale	Hépatique	Mixte
Ciprofloxacin			
Lévofloxacin			
Loméfloxacine			
Moxifloxacine			
Norfloxacine			
Ofloxacine			
Péfloxacine			

e - Impact clinique de ces paramètres et conjecture chimique

Toute situation physiologique ou pathologique conduisant à un changement de la pharmacocinétique nécessite une adaptation posologique.

- Le patient présente un **risque de surdosage** dès lors qu'il y a une accumulation sérique causée par une pathologie **rénale** (par exemple, insuffisance primaire ou secondaire à une **déshydratation**, **iatrogène**, hypoperfusion chez les insuffisants cardiaques, elles sont mal éliminées par la dialyse péritonéale et l'hémodialyse), une insuffisance **hépatique**, **cardiaque**. Ce risque est retrouvé également chez le **sujet âgé**, **dénutri**, souffrant de **neutropénie**. La prise de traitement concomitant en cas de polymédication par un **inhibiteur enzymatique** des cytochromes P-450 1A2 et 3A4 (Annexe 1) entraîne aussi ce risque.
- Le patient peut aussi être exposé à un **risque de sous dosage** retrouvé dans des conditions pathologiques responsables d'une augmentation du volume de distribution (insuffisant cardiaque), ou d'une diminution de la diffusion tissulaire ainsi que lors d'interaction médicamenteuse s'il est traité par des molécules responsables de l'induction enzymatique des cytochromes P-450 1A2 ou 3A4 (Annexe 1).

Cependant chaque fluoroquinolone possède ses **propres caractéristiques** pharmacocinétiques prédites par la structure chimique des molécules et qui doivent être prises en considération pour éviter une accumulation sérique de la molécule (Figure 7). De manière générale, l'alkylation du noyau de base augmente la lipophilie et donc l'absorption (biodisponibilité), la diffusion tissulaire (volume de distribution), la liaison aux protéines plasmatiques et la demi-vie. La position 7 est le site majeur de modulation des paramètres pharmacocinétiques, ainsi un substituant volumineux est optimal. Des modifications concernant les substituants en position 1, 5 et 8 contribuent aussi à améliorer ces paramètres pharmacocinétiques. On obtient les conditions optimales lorsque la molécule possède un cyclopropyle en position 1, un substituant amine en position 5, un substituant halogéné en position 8 tel que le fluor ou le chlore ou bien un atome d'azote à la place de ce carbone en position 8 voire un pont benzoxazine reliant ce carbone 8 à l'azote 1.

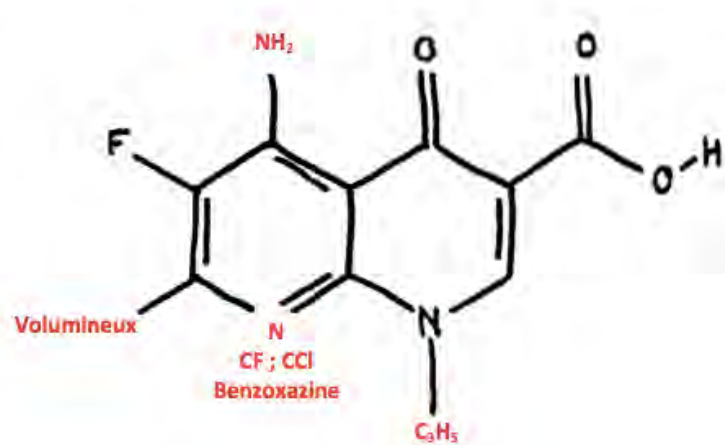


Figure 7 : Influence de la structure chimique sur les propriétés pharmacocinétiques des fluoroquinolones

III – Toxicité

A - Effets indésirables

(2–9,16,18–23)

Les médicaments antimicrobiens ciblent les micro-organismes pathogènes avec un minimum d'effet sur l'hôte. L'étude des structures chimiques, les essais précliniques, cliniques de phases I, II et III et les études post-commercialisation de phase IV permettent de préciser le profil d'effets indésirables de chaque molécule et d'évaluer l'incidence avec laquelle ces effets se produisent. La balance bénéfice/risque des fluoroquinolones est globalement favorable par rapport à d'autres classes d'antibiotiques. Toutefois, comme tout principe actif, elles peuvent induire des effets indésirables, mineurs (cutanées, neurologiques, gastro-intestinaux) pour la plupart qui sont réversibles. Les effets potentiellement graves engageant le pronostic vital tels que la cardiotoxicité, le syndrome de Lyell, les hépatites fulminantes ne concernent que rarement les molécules commercialisées en France, cependant, celles dont nous disposons sont associées à des lésions tendineuses ou articulaires qui engagent le pronostic fonctionnel. Compte tenu d'une toxicité non négligeable, le développement clinique de plusieurs fluoroquinolones a été interrompu. Les essais incluent le plus souvent des sujets jeunes et sains, rendant toute tentative d'extrapolation aux autres populations de patients, incertaine : les effets indésirables associés aux fluoroquinolones sont devenus un sujet de préoccupation importante au cours des dernières années, ce qui a engendré un renforcement de la surveillance post-commercialisation, qui permet de détecter les événements indésirables rares et inattendus. Les informations sur les effets indésirables recueillis via la notification spontanée permettent la constante évolution des données de pharmacovigilance. L'ANSM rappelle en conséquence dans le cadre d'un point d'information communiqué en octobre 2015 qui précise *Le profil de sécurité des quinolones administrées par voie générale* (24), qu'il appartient aux professionnels de santé (médecins ou pharmaciens) informés de cas d'effets indésirables ou aux patients eux-mêmes, de notifier ces cas et de communiquer toutes les informations sur les circonstances d'apparition au Centre Régional de Pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement au moyen du formulaire disponible sur le site internet de l'ANSM.

L'ANSM rappelle aux professionnels de santé les risques liés à ces antibiotiques et les mesures permettant de minimiser leur survenue. **Le pharmacien joue ainsi un rôle prépondérant dans la prévention de ces effets indésirables médicamenteux**, c'est pourquoi je consacre dans cet ouvrage des chapitres spécifiques à chacun de ces effets. Il doit activement **identifier les patients présentant un facteur de risque** spécifique prédisposant à certains effets indésirables afin d'associer à la dispensation des recommandations appropriées, et inversement, il doit **imputer** rapidement le rôle des fluoroquinolones devant des symptômes caractéristiques. Ces derniers sont détaillés dans la section « Partie I – III - toxicité » et sont rappelés dans la section « Partie II – II -conseils associés à la dispensation de fluoroquinolones ». Les patients auxquels est délivré un traitement par fluoroquinolone, quelle que soit la durée, doivent être **informés des signes d'alerte** évoquant un effet indésirable (même mineur). Ils devront en cas de survenue le **signaler** à leur médecin ou à leur pharmacien, qui expliquera la **conduite à tenir**. La décision d'arrêter le traitement doit être prise après avis médical, la majorité des effets secondaires sont réversibles à l'arrêt du traitement et l'arrêt précoce permet de limiter les complications. La survenue d'un effet secondaire associé à un traitement par fluoroquinolone devra toujours être notifiée lors d'un traitement antibiotique ultérieur, afin **d'éviter le recours à cette classe** de médicaments puisque ce sont des effets de classe.

Les mécanismes toxiques envisagés sont : la captation des cations (magnésium), altérant le métabolisme cellulaire induisant une production de toxines létales pour les cellules ; action toxique sur l'ADN du noyau cellulaire ; altération du métabolisme mitochondrial.

La **sévérité et l'incidence de survenue de l'effet indésirable varie** : suivant les **doses utilisées et la durée** du traitement, en ce qui concerne les problèmes cardiovasculaires, de photosensibilité, rénaux, neuropsychiatriques, endocriniens, gastro-intestinaux, hépatobiliaires, musculo-squelettiques. Ce n'est pas le cas des colites pseudomembraneuses. Les posologies élevées sont plus toxiques que les posologies moindres pendant un temps prolongé. **L'association à d'autres antibiotiques** ne majore que la toxicité rénale et digestive. Elles diffèrent aussi entre les **molécules** (sauf pour les effets gastro-intestinaux, hépatobiliaires et musculo-squelettiques). Les essais pré-cliniques chez l'animal et la structure chimique (Figure 8) des molécules doivent permettre de suspecter un certain profil de tolérance différent

d'une fluoroquinolone à l'autre et doit être pris en considération pour le choix du traitement (Tableau 4). Par exemple, les molécules naphthyridine ont deux atomes d'azote dans leur noyau de base (positions 1 et 8) et sont associées à une incidence plus élevée et un plus grand nombre d'effets indésirables graves par rapport aux molécules dépourvues d'azote en position 8.

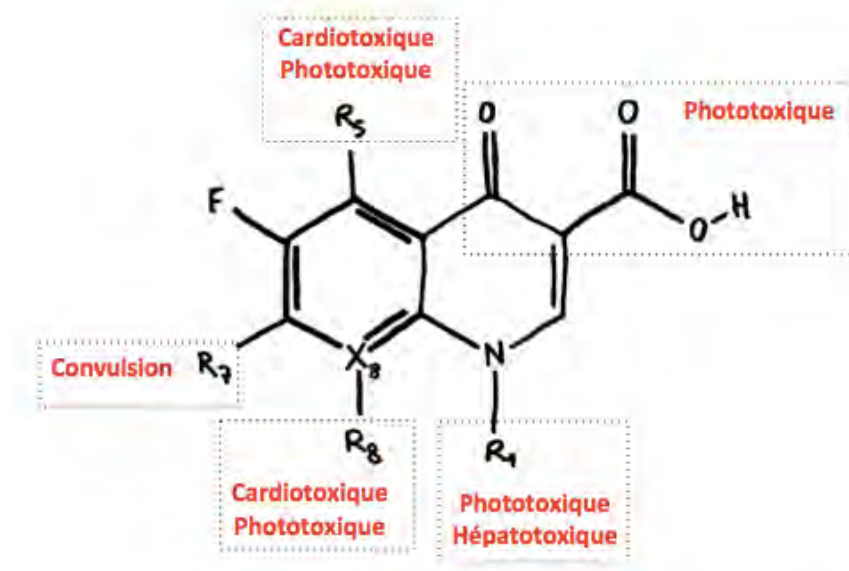


Figure 8 : Relation structure-toxicité des fluoroquinolones

Les effets tels que la chondrotoxicité, la toxicité du développement mental, la reprotoxicité, la génotoxicité et la cancérogénicité ont été observés dans des modèles animaux mais ne sont pas cliniquement pertinents.

Tableau 4 : Profil de tolérance de chacune des fluoroquinolones

	Ciprofloxacin	Lévofoxacin	Loméfoxacin	Moxifloxacin	Norfloxacine	Ofloxacin	Péfloxacin
Allongement de l'intervalle QT							
Phototoxicité							
Cristallurie							
Hypersensibilité							
Convulsion							
Dysglycémie							
Diarrhée							
Anémie Hémolytique							
Lésion du foie							
Tendinopathie							
Confusion							

Le pharmacien tient un rôle majeur dans la gestion de ces effets indésirables qui peuvent être évitables si les précautions nécessaires sont appliquées. C'est pourquoi j'y consacre une place importante dans mon ouvrage. Enumérés en fonction du système d'organe affecté par ordre lexicographique, j'insisterai particulièrement sur certains effets, pour lesquels **le pharmacien doit connaître les signes évocateurs. Je précise dans un encadré les situations majorant leur risque de survenue. Enfin, je propose des conseils relatifs à certaines toxicités qui doivent être donnés par le pharmacien s'il est en mesure d'atténuer voire d'éviter ces désagréments.** Je précise également, lorsque les données sont disponibles, les mécanismes physiopathologiques à l'origine de la toxicité et si tel est le cas les influences apportées par la structure chimique des différentes molécules.

Contenu

a - Affections cardiaques	34
b - Affections de la peau	37
c - Affections du rein	40
d - Affections du système immunitaire	41
e - Affections du système nerveux.....	43
f - Affections endocriniennes	46
g - Affections gastro-intestinales.....	47
h - Affections hémathologiques	48
i - Affections hépatobiliaires.....	49
j - Affections musculo-squelettiques	50
k - Affections oculaires.....	54
l - Affections psychiatriques	55

a - Affections cardiaques

(20)

- Les fluoroquinolones peuvent engendrer des troubles bénins à titre de **sensations lipothymiques ou palpitations**.

- Mais certains sont plus préoccupants tels que le risque **d'anévrisme et de dissection aortique**. L'atteinte des fibres de collagène liée aux fluoroquinolones évoque le même mécanisme que celui des affections du rein, tendineuses et oculaires abordés ultérieurement. Les fluoroquinolones possèdent une puissante affinité aux cations métalliques expliquant leur propriété chélatrice du fer. Ceci est dû aux atomes d'oxygène électronégatifs des groupes 3-carboxyle et 4-carbonyl partagés à toutes les molécules de cette classe d'antibiotique. Les di-oxygénases (lysine et proline hydroxylases) font parties d'une classe d'enzymes dépendantes du fer (cofacteur nécessaire dans le site actif). L'hydroxylation de la proline et de la lysine est essentielle à la modification post-transcriptionnelle du collagène. Ainsi les fluoroquinolones inhibent la maturation du collagène. Or, la réticulation covalente est indispensable pour la résistance à la traction des fibres de collagène. On remarque aussi des effets épigénétiques : ces antibiotiques inhibent les histones déméthylases conduisant à l'accumulation d'histones méthylés. Enfin, le dernier mécanisme évoqué serait que les fluoroquinolones inhibent la traduction de l'ARNm l'hypoxia inducible factors-1 (HIF-1) bloquant ainsi l'accumulation de HIF-1. La suppression du facteur inductible par hypoxie peut avoir des effets drastiques sur la vascularisation et le métabolisme énergétique des tissus conjonctifs, ce qui contribue à diminuer le débit sanguin dans un tissu déjà hypoxique et avasculaire. La perte de HIF-1 suggère l'utilisation possible des fluoroquinolones dans le traitement du cancer.

- Lors des **six premières semaines** du traitement peut survenir un **allongement de l'intervalle QT** (observé lors d'enregistrement d'électrocardiographie (ECG) ou symptomatique), des troubles du rythme voire un arrêt cardiaque. On suspecte un blocage des canaux potassiques intervenant dans la repolarisation de la cellule **myocardique I_{kr}** (profil génotypique). La survenue de cet effet est rare et la plupart des cas se produisent dans une **population dite sensible** « congénital ». La découverte

d'une mutation du gène Potassium voltage-gated channel subfamily E member 2 (KCNE₂), un gène régulateur d'un canal K⁺-potentiel-dépendant présent dans les cardiomyocytes, qui, lorsqu'il est combiné avec l'human ether-a-go-go-related gene (hERG), gène codant pour la sous-unité alpha, forme le canal I_{Kr}, en corrélation avec la sensibilité à la prolongation de l'intervalle QT induite par le médicament, est importante. Il y a maintenant sept génotypes identifiés du syndrome du QT long (LQTS). Ces patients sont à risque accru de tachyarythmie ventriculaire polymorphe (TdP) lorsqu'un médicament qui prolonge l'intervalle QT lui est prescrit (dans le ventricule normal, il n'existe pratiquement aucun potentiel à développer un TdP, ceci est principalement dû à l'effet des courants re-polarisants, en particulier le I_{Kr} et sa composante lente, dans le maintien d'une grande réserve de repolarisation qui permet la stabilité électrique). Les fluoroquinolones, en se liant à hERG, bloquent l'ouverture de ce canal et ralentissent donc la repolarisation des cardiomyocytes. Cependant si plusieurs facteurs de risque s'accumulent, la réserve de repolarisation est épuisée, ce qui entraîne une instabilité électrique dans le ventricule.

Outres ce caractère **héréditaire**, d'autres patients peuvent aussi se trouver dans des **situations susceptibles d'allonger l'intervalle QT**. On portera une attention particulière au patient s'il présente des troubles hydroélectrolytiques (en particulier une hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie), une affection cardiaque (comme une bradycardie cliniquement significative, une insuffisance cardiaque gauche, des antécédents de troubles du rythme). Les femmes et les sujets âgés sont eux aussi plus vulnérables. Un allongement peut être **iatrogène** (Annexe 2). Enfin, toute situation responsable d'accumulation sérique accroît ce risque puisqu'il s'agit d'un effet **dose-dépendant**.

Lors de l'évaluation pré-clinique chez l'animal, **toutes les fluoroquinolones** ont montré un allongement de l'intervalle QT. Chez l'homme, la difficulté rencontrée avec ce type d'effet indésirable est sa faible fréquence de survenue, il n'est donc pas observé au cours du programme de développement d'un nouveau médicament (moins de 10 000 patients traités). On s'appuie sur un bio-marqueur électrocardiographique « étude pré-AMM spécifique ». Les nouveaux médicaments sont soumis à trois essais précliniques : hERG (test d'inhibition du courant potassique à rectification retardée à composante activante rapide (I_{Kr}), les études de fibres de Purkinje canines, afin de déterminer l'effet sur le potentiel d'action, des tests *in vivo* dans le modèle de rongeur, pour établir

l'influence du médicament sur l'ECG. Mais la plupart des fluoroquinolones actuellement sur le marché ont été évaluées avant la mise en œuvre des recommandations réglementaires actuelles. De ce fait, la connaissance de leur effet pro-arythmique est restée partielle, avec les résumés des caractéristiques des produits (RCP) non conformes à l'état des connaissances et des exigences actuelles, voire même discordants en regard des recommandations déjà émises en 2003 par l'european medicines agency (EMA). Le potentiel cardiotoxique varie d'une fluoroquinolone à l'autre. Il peut être **prédit par la nature chimique** (Figure 9) des substituants en position 8 : il est accru pour les molécules possédant un substituant méthoxy, et amoindri pour celles ayant un pont entre le carbone 1 et 8 et plus faible encore pour celles possédant un atome d'hydrogène ou un atome de fluor. Les substituants en position 5 modulent aussi la prévalence de cet effet : elle sera plus importante avec les substituants amine, puis méthyle et diminué si le carbone n'a pas de substituant. Enfin, on peut noter que l'acide carboxylique a aussi une influence puisqu'il est chargé négativement au pH physiologique, ce qui diminue l'affinité pour les canaux hERG.

Les fluoroquinolones sont classées en 3 groupes en fonction de leur potentiel à induire une prolongation de l'intervalle QT :

- La **moxifloxacin** est la seule molécule du **groupe 1** et présente un « potentiel réel » à prolonger régulièrement l'intervalle QT. Son profil est particulièrement bien connu car cette molécule est utilisée depuis dix ans comme témoin positif au cours des études pharmacologiques évaluant la prolongation de l'intervalle QT induite par les nouvelles molécules en développement.
- Les molécules appartenant au **groupe 2**, à savoir la **ciprofloxacin**, la **lévofloxacin**, la **norfloxacin** et l'**ofloxacin**, ont un « moyen/faible potentiel » à prolonger l'intervalle QT.
- Le risque est « faible/très faible potentiel/ inconnu pour lesquelles il n'est pas possible de conclure définitivement en l'absence de données pré-cliniques pertinentes » à prolonger l'intervalle QT pour les molécules du **groupe 3**, soit la **loméfloxacin** et la **péfloxacin**.

Cette toxicité a conduit au retrait de la gatifloxacin, de la grépafoxacin et de la sparfoxacin.

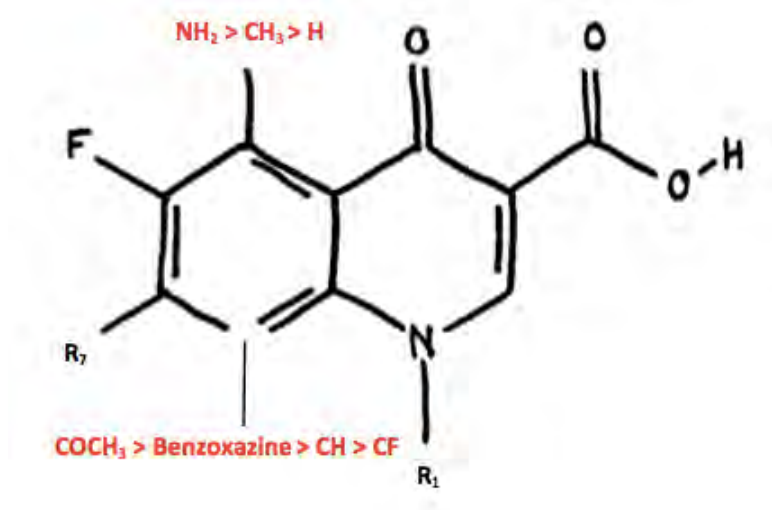


Figure 9 : Influence de la structure chimique sur la cardiotoxicité des fluoroquinolones

Le degré de précautions à prendre est corrélé à cette hiérarchisation : seule la moxifloxacin (groupe 1) est **contre-indiquée chez les patients présentant des facteurs de risque accru** de torsade de pointe (*cf.* Partie I – IV - Spécificités : caractéristiques propres à la moxifloxacin – contre-indications). En revanche, pour les autres fluoroquinolones (groupe 2 et 3), le risque arythmique est à **prendre en compte en cas de surdosage** et il faudra penser à adapter les posologies dans les situations à risque d'accumulation sérique puisque cet effet est dose-dépendant. Il est de plus recommandé de **suspendre le traitement et de réaliser un ECG en cas de survenue de symptômes** suggestifs d'arythmie cardiaque (palpitations ou sensations de battements du cœur irréguliers ou rapides).

b - Affections de la peau

La prise de fluoroquinolone est à l'origine de phototoxicité pouvant apparaître rapidement, dès la première prise (dans les minutes et jusqu'à 3 semaines après l'arrêt), mais nécessite une dose suffisante suivie d'une exposition solaire aux rayons ultraviolets (UV). Les fluoroquinolones dans les tissus cutanés sont dégradées lorsqu'elles sont exposées aux UVA. Elles peuvent emprunter trois voies différentes : soit elles subissent une décomposition progressive, soit ils retournent à leur forme initiale, ou encore elles peuvent se transformer sous forme oxygénée, génératrice d'agents oxydants et de radicaux libres « reactive oxygen species» (ROS) superoxyde

et peroxyde d'hydrogène. C'est cette dernière voie qui serait responsable des réactions phototoxiques : ces espèces réactives attaquent les membranes lipidiques initiant le processus inflammatoire. Cet effet indésirable est commun à **toutes les fluoroquinolones** mais la fréquence de survenue varie selon chacune, en raison d'une contribution multifactorielle. La photostabilité face aux UV semblerait être déterminante et elle est fortement liée à la structure chimique (Figure 10) bien que l'on ne puisse pas toujours extrapoler les données puisqu'il faut aussi prendre en compte des paramètres pharmacocinétiques : les molécules qui ont une longue demi-vie d'élimination ont également une importante pénétration et accumulation cutanée. Les substituants en position 3 et 4 sont impliqués dans cette phototoxicité, mais sont indispensables, donc communs à toutes les molécules. Cependant, on peut moduler les substituants en position 1 et 8. La compréhension du processus de photodégradation nous donnerait des indices et fut permise par des études menées sur des souris auxquelles on a administré différentes fluoroquinolones, puis elles ont immédiatement été exposées à la lumière UVA. Dans ces études, les molécules utilisées avaient toutes le même substituant en position 7 (3'-amino-pyrrolidinyle). Elles différaient uniquement de par leur substituant en position 8 (halogène ou hydrogène) et en position 1 (aminodifluorophényle, cyclopropyle, difluorophényle, éthyle ou oxétanyle).

a/ En ce qui concerne les substituants en position 8, les molécules les plus phototoxiques sont celles qui ont un halogène (la loméfloxacin). Les molécules ayant un atome d'hydrogène ont une phototoxicité légère (la ciprofloxacine, la norfloxacine et la péfloxacin). La molécule la moins phototoxique est la moxifloxacine qui possède sur cette position un méthoxy.

b/ Par ailleurs, il faut combiner à ces données l'effet protecteur du substituant en position 1 :

- Les molécules ayant un cyclopropyle (la ciprofloxacine et la moxifloxacine) ou un éthyle (la loméfloxacin, la norfloxacine et la péfloxacin) présentent une phototoxicité sévère, que le substituant en position 8 soit un halogène comme un hydrogène.
- Les molécules ayant un difluorophényle ou un oxétanyle en position 1 auront elles aussi une phototoxicité sévère lorsqu'elles auront un halogène en position 8, mais cette toxicité sera atténuée «modérément phototoxique» pour les molécules qui auront un hydrogène en position 8.

- Les molécules ayant un aminodifluorophényle ou un pont benzoxazine en position 1 telles que l'ofloxacin et la lévofloxacin, seront sûres en terme de toxicité « phototoxicité légère » et cela quel que soit le substituant en position 8.

La présence d'un halogène en position 8 permet d'élargir le spectre, d'améliorer la biodisponibilité orale (mais ce substituant était rarement utilisé à cause de cette phototoxicité sévère qu'il est maintenant possible d'atténuer). Cela ouvre la voie à la conception de nouveaux types de molécules : les 8-halogeno pour leur niveau élevé d'activité antibactérienne, sans provoquer une phototoxicité sévère en modifiant le substituant de la position 1.

Les composés possédant en position 1 un 2,4-difluorophényle présentent une phototoxicité importante et de ce fait ne sont pas commercialisés en France actuellement.

c/ Cette toxicité est influencée subsidiairement par les substituants présents en position 5. On constate un risque décroissant lorsque les substituants suivants sont présents : méthoxy, méthyle, hydrogène, amine.

Cette toxicité a conduit au retrait de la sparfloxacin, et à l'arrêt du développement de la clinafloxacin et de la sitafloxacin.

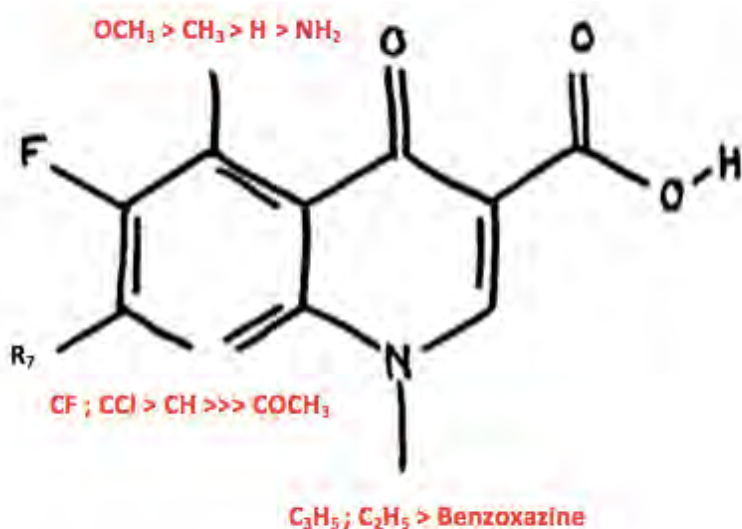


Figure 10 : Influence de la structure chimique sur la phototoxicité des fluoroquinolones

Bien que ce type de toxicité puisse apparaître chez n'importe quel patient, certaines situations sont plus à risque : la présence d'une accumulation sérique, la nature de la fluoroquinolone utilisée, l'importance de l'exposition aux UVA et le phototype clair, l'âge et la présence de comorbidité, ainsi que l'association avec un autre médicament photosensibilisant (Annexe 3).

Le pharmacien doit, quelle que soit la fluoroquinolone dispensée, rappeler au patient qu'il est nécessaire d'éviter de s'exposer au soleil ou aux rayonnements UV en solarium ou en cabine de bronzage. Il faut recommander au patient de toujours porter un **vêtement et d'utiliser des écrans totaux** pour se protéger de toute exposition directe importante au soleil pendant **toute la durée du traitement et quelques jours suivant l'arrêt**.

En cas d'apparition d'une réaction cutanée (rougeur, irritation, démangeaison), les patients doivent en **informer** leur médecin qui jugera alors de la nécessité de modifier ou non le traitement antibiotique. Cette affection est complètement réversible en quelques jours à quelques semaines après l'arrêt du traitement.

c - Affections du rein

- Bien que rare, cette atteinte est toujours grave (l'insuffisance rénale aigüe impliquant une néphrite interstitielle, une nécrose tubulaire aigüe).

Elle survient quelques heures à quelques semaines après le début du traitement chez des patients vulnérables : on peut cibler ceux ayant une pathologie rénale préexistante ou déshydratés, les sujets âgés, les patients présentant un risque d'accumulation sérique, ou co-traités par des molécules néphrotoxiques ou responsables d'une insuffisance rénale fonctionnelle (Annexe 4).

Les mécanismes physiopathologiques de la néphrotoxicité des fluoroquinolones ne sont pas complètement élucidés. Auparavant attribuée à une hypersensibilité allergique à médiation immunitaire, récemment, on aurait découvert un mécanisme pouvant expliquer la néphrotoxicité induite par les fluoroquinolones responsable également des affections cardiaques, tendineuses et oculaires (cf. la section « Partie I – III - A – a – Affections cardiaques »).

- A cette toxicité s'ajoute la **précipitation de cristaux**, indépendante de la dose. La présence de l'azote tertiaire (basique) dans la chaîne latérale en position 7 et de l'acide carboxylique (acide) en position 3 de ces molécules leur confère une nature amphotère « zwitterionique ». Leur solubilité est faible sauf pour un pH entre 6 et 8. Elles ont donc une faible solubilité dans l'eau et au pH physiologique urinaire. Elles sont sujettes à des précipitations dans des conditions trop acides. Les changements dans la structure (Figure 11) visant à améliorer la solubilité comprennent des alkyles comme substituants en position 7 et impliquent l'utilisation en position 8 de substituants halogène ou méthyle.

La cristallurie est favorisée par un défaut d'acidification des urines. Les patients doivent être bien hydratés pendant le traitement par fluoroquinolone, éviter toute source d'alcalinisation des urines (le bicarbonate de sodium, les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique et les citrates, la diète faiblement protéinée). L'effet est résolutif en une à huit semaines.

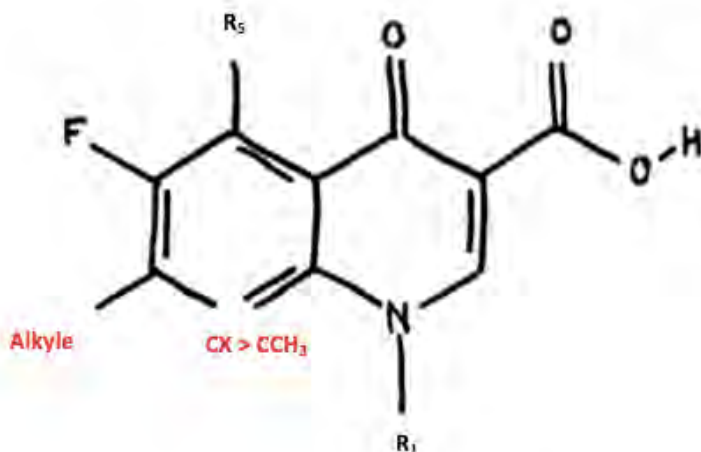


Figure 11 : Influence de la structure chimique sur la solubilité des fluoroquinolones

d - Affections du système immunitaire

Un certain nombre de toxicités liées au système immunitaire relativement rares (moins fréquentes qu'avec l'utilisation des autres antibiotiques tels que les bêtalactamines) ont été rapportées dans les heures après la ré-administration de fluoroquinolone. Cliniquement, elles se manifestent le plus souvent par des affections cutanées (syndrome de Stevens-Johnson, de Lyell, syndrome de Drug rash with

eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), les atteintes pustuleuses « pustules exanthématique aiguë généralisée »). Mais les manifestations peuvent être systémiques et touchent tous les systèmes, entre autre hématologique, rénale, hépatique, pulmonaire, anaphylaxie, syndrome hémolytique et urémique (SHU). L'évolution des lésions peut durer plusieurs jours malgré l'arrêt du médicament incriminé.

La revue Prescrire a publié un bilan des médicaments à écarter pour mieux soigner : la liste énumère 91 médicaments, dont 82 commercialisés en France, « plus dangereux qu'utiles » en se basant sur des études réalisées entre 2010 et 2016 (25). Il s'agit de médicaments dont la balance bénéfice-risque est défavorable dans toutes les situations cliniques pour lesquelles ils sont autorisés ou de médicaments exposants à des risques disproportionnés parmi lesquels figurent la moxifloxacine qui ne serait pas plus efficace que les autres fluoroquinolones mais qui expose à des syndromes de Lyell et à des hépatites graves. La ciprofloxacine et l'ofloxacine sont les molécules les plus responsables de réaction d'hypersensibilité retardée. Ces réactions ont conduit au retrait de la témafloxacine (syndrome hémolytique et urémique SHU : hémolyse, insuffisance rénale et la thrombocytopénie) et de la tosufloxacine (pneumonie à éosinophile) et à l'arrêt du développement de la garénofloxacine (hypotension).

Les patients sensibilisés aux fluoroquinolones peuvent faire des réactions anaphylactiques sévères lors de **réexposition**, c'est pourquoi un **antécédent d'hypersensibilité à une fluoroquinolone interdit le recours à cette classe de médicament** (sur la base de l'anamnèse uniquement puisque les tests allergologiques de provocation par voie orale sont risqués et que nous possédons des alternatives médicamenteuses). Attention, il semblerait y avoir une importante **réactivité croisée** entre les différentes fluoroquinolones ainsi qu'avec l'ammonium quaternaire des curares ou encore le groupe des quinolones (chloroquine, méfloquine, tilbroquinol).

e - Affections du système nerveux

(21,22)

- Les manifestations neurologiques **bégnines** (céphalées, migraines, troubles du sommeil tels que les insomnies, somnolence et cauchemars), en terme de fréquence, arrivent peu après les effets gastro-intestinaux. Il faut avertir les conducteurs et utilisateurs de machines.

- Plus rarement surviennent des effets **plus graves**. Les fluoroquinolones peuvent occasionner une ototoxicité (étourdissement, acouphène, vertige, syncope, altération de l'audition et surdité), une hypertension intracrânienne, des tremblements, des symptômes extrapyramidaux, des troubles de la coordination, de la marche.

- Enfin elles engendrent des crises **convulsives**. L'incidence est difficile à préciser en raison de nombreux facteurs confondants : la présence sous-jacente d'une pathologie infectieuse, justifiant le traitement, peut souvent être impliquée dans la sémiologie neurologique, elle-même peu spécifique. Il est cependant primordial d'inclure cette hypothèse lors de la survenue ou de l'aggravation d'un tableau neurologique durant un traitement anti-infectieux. Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion, nécessitant un bilan métabolique et neurologique parfois extensif.

Les mécanismes physiopathologiques de la neuro-toxicité induite par les fluoroquinolones ne sont pas complètement élucidés bien que de nombreuses études aient été réalisées :

1 - Tout d'abord, la modification du turn-over de la sérotonine pourrait être incriminée.

2 - Par ailleurs, ils pourraient traduire un effet pharmacologique direct : les **fluoroquinolones se lient au récepteur du GABA-A et empêchent ainsi le ligand naturel**, soit l'acide gamma amino-butyrique (GABA), de se lier à ses récepteurs. Etant un neuromédiateur inhibiteur, la réduction de son action **permet une hyperexcitabilité du système nerveux central**. Cette hypothèse a été vérifiée par un certain nombre d'expériences *in vitro* avec des radio-ligands et des préparations brutes de membranes synaptiques de cerveau de rats ou de souris. D'autres études *in vivo* consistaient à supprimer l'activité épiléptogène, provoquée chez l'animal par les fluoroquinolones, par l'administration concomitante de neurotransmetteurs GABAergiques (vigabatrin,

tiagabine, muscimol, diazépam, baclofène : agoniste du GABA-A des benzodiazépines et/ou du GABA-B). Un taux élevé d'alcoolémie inhibe aussi les convulsions induites par des fluoroquinolones. En pratique, il est intéressant de remarquer que **cette liaison est accrue** en présence d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et d'autres types d'interactions (médicaments pro-convulsivants) majorant le risque de survenue de cet effet indésirable : cf. « Partie I – III – B – a – 3 - Potentialisation de la toxicité ».

3 - Le potentiel convulsif des fluoroquinolones pourrait également être lié directement à **l'activation des récepteurs des acides aminés excitateurs** EAA tels que le glutamate (N-méthyl-D-aspartate : NMDA, alpha-amino-3hydroxy-5-méthyl-4-acide isoxazole propionique : AMPA, kaïnate : KA) et l'adénosine. Cette hypothèse est soutenue par la similitude structurale des fluoroquinolones à l'acide kynurénique (KYNA) qui est un ligand endogène des récepteurs EAA, par le fait que l'action convulsive des fluoroquinolones soit antagonisée par des antagonistes des récepteurs du glutamate (comme la dizocilpine ou l'ifenprodil par exemple) ainsi que par le potentiel chélateur du magnésium (Mg^{2+}) des fluoroquinolones qui bloquerait les canaux ioniques du NMDA ouverts, en prolongeant le temps d'ouverture, la concentration intracellulaire de calcium (Ca^{2+}) augmente et provoque l'excitabilité du neurone.

L'apparition de convulsions est **dose-dépendante** et se produit habituellement **dès les premiers jours** de traitement.

La survenue d'effets bénins n'entraîne qu'occasionnellement l'arrêt anticipé du traitement, mais en cas de crises convulsives, le traitement par fluoroquinolone doit être interrompu : les convulsions se **résolvent sans séquelle à l'arrêt** du traitement. Ce désagrément peut être évité avec l'utilisation d'antagonistes NMDA, mais requiert aussi la vigilance accrue du pharmacien : toute personne bien portante peut convulser dans certaines circonstances. La susceptibilité individuelle est variable (facteurs endogènes notamment **génétique** et exogènes tels que la **fièvre**, **l'âge**, ou la présence **d'affection** neurologique comme une épilepsie, une ischémie, des traumatismes crâniens, un accident vasculaire cérébral (AVC), une anoxie, une tumeur, une inflammation, une méningite, un déséquilibre métabolique ou électrolytique, l'alcoolisme chronique). Il faut éviter toute **accumulation** sérique puisque l'apparition de crises est corrélée à la dose. Il faut aussi penser aux interactions pharmacodynamiques potentialisant la **neurotoxicité connue** pour les AINS et pour certains médicaments **abaissant le seuil épileptogène** (Annexe 5).

Le degré d'inhibition du transporteur du GABA-A à ses récepteurs du système nerveux central pourrait mettre en cause la cinétique de distribution de ces molécules dans le tissu cérébral, soit la lipophilie des fluoroquinolones, leur capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique ainsi que leur affinité pour les transports d'efflux (P-glycoprotéines et le transporteur d'anions organiques OAT) dans les cellules endothéliales et les capillaires cérébraux de la barrière hémato-encéphalique. Une étude de modélisation moléculaire a émis l'hypothèse que des sites cationiques et anioniques accessibles et un site de liaison supplémentaire volumineux sont nécessaires. Ainsi la **différence d'activité pro-convulsivante entre les fluoroquinolones peut être expliquée par la structure chimique des molécules** (Figure 12) mais il faut supposer une contribution multifactorielle : on peut améliorer la pénétration dans le système nerveux central en jouant sur le volume des chaînes latérales. C'est l'atome d'azote cationique de la pipérazine en position 7 (de la pyrrolidine ou l'azote de leur substituant amine) qui est responsable de la liaison au récepteur GABA. Cette structure est similaire à celle de certains agonistes du récepteur au GABA. Une chaîne latérale volumineuse abaisse l'affinité pour le récepteur GABA (par exemple la lévofloxacin possède un substituant méthyle sur le cycle de la position 7).

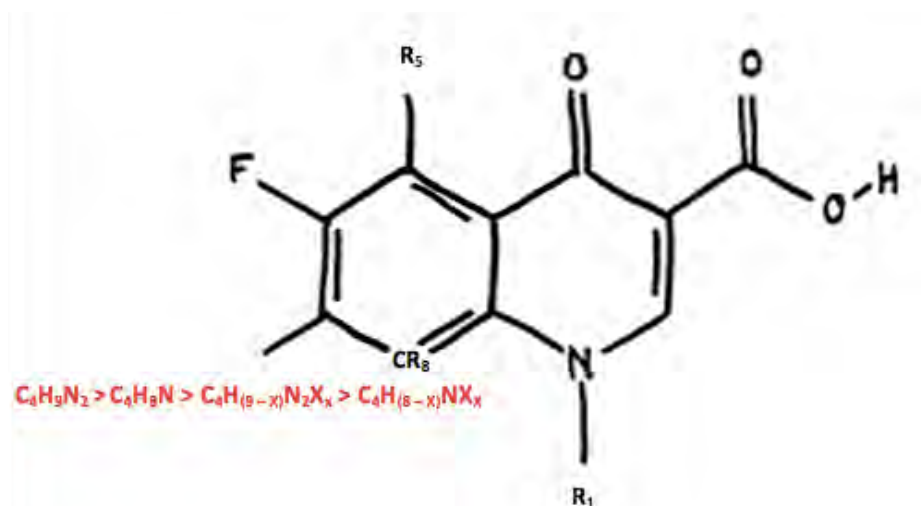


Figure 12 : Influence de la structure chimique sur l'activité pro-convulsivante des fluoroquinolones

- Les fluoroquinolones peuvent provoquer des « **neuropathies périphériques** », troubles sensoriels et sensitivomoteurs tels que des dysgueusies (trouble du goût), dysosmie (trouble de l'odorat), dysesthésie (sensations de brûlures, de fourmillements, de picotements, de douleurs, d'engourdissements, notamment au niveau des mains ou

des pieds), à plus forte raison en cas d'utilisation concomitante de traitement causant des neuropathies périphériques. Le traitement par fluoroquinolone devra être interrompu afin d'éviter que ces symptômes ne deviennent irréversibles.

f - Affections endocriniennes

Les fluoroquinolones partagent une **structure chimique** (noyau quinoléine) avec la quinine, à l'origine d'un effet **insulinotrope** commun à ces molécules (fermeture des canaux K^+ ATPase « adénosine triphosphate-sensitive potassium channels » dans les cellules bêta du pancréas. L'inhibition de ses canaux entraîne une dépolarisation de la membrane ce qui provoque une sécrétion d'insuline). Aucun autre antibiotique n'est associé à des dysglycémies. L'hypoglycémie est un **effet de classe dose-dépendant** qui se produit dans les **trois premiers jours** de traitement. Une hyperglycémie, dont le mécanisme n'est pas encore élucidé, est plus susceptible de se développer entre le quatrième et dixième jour de traitement. Cette toxicité a conduit au retrait de la gatifloxacine, de la gémifloxacine et de la témafloxacine ainsi qu'à l'arrêt de la commercialisation de la clinafloxacine.

Il faut être vigilant devant tout facteur qui risque de provoquer une accumulation sérique et penser à adapter les posologies. Il faudra prêter attention aux autres facteurs concomitants risquant eux-même de causer des dysglycémies. Certaines populations par exemple sont plus vulnérables à l'hypoglycémie, comme les patients diabétiques traités par des antidiabétiques oraux (sulfamides) ou insulinothérapie (les interactions fluoroquinolones-antidiabétiques ne font pas intervenir les cytochromes P-450 ni la liaison aux protéines plasmatiques : elles sont purement d'ordre pharmacodynamique et non d'ordre pharmacocinétique). Lorsque cette classe d'antibiotique sera toutefois prescrite, il faudra surveiller la glycémie des patients sous antidiabétiques oraux ou insulinothérapie. Les sujets âgés, les insuffisants rénaux, hépatiques ou cardiaques ainsi que les patients dénutris sont également plus sensibles. Il semblerait que le sexe féminin prédispose à des hypoglycémies. Il ne faudra pas négliger non plus les populations plus vulnérables à l'hyperglycémie (défaut de sécrétion d'insuline, diminution de la sensibilité à l'insuline, diabète de type I ou II, sujet âgé, apport élevé en glucide, infection, stress, corticothérapie).

g - Affections gastro-intestinales

- **Vomissements et diarrhées sont les troubles les plus fréquemment** provoqués par les fluoroquinolones. D'autres troubles peuvent aussi survenir comme l'anorexie, douleurs abdominales, brûlures gastriques, crampes, dyspepsies, flatulences. Ces effets indésirables sont dûs soit à une irritation gastro-intestinale, un effet sur le système nerveux central voire combine les deux. C'est un effet indésirable qui se produit habituellement **lors de la première semaine** de traitement mais nécessite rarement l'arrêt du traitement. Il est **dose-dépendant** ainsi il peut être limité par des recommandations d'adaptation posologique. Cet effet, particulièrement marqué pour la péfloxacin, justifiait la recommandation dans son RCP, de prendre les comprimés au milieu des repas. Le pharmacien peut également conseiller la prise de pro-biotiques.

- Tout antibiotique déséquilibre la flore intestinale. Outre le déséquilibre des traitements par digoxine et anticoagulants anti-vitamines K (AVK) (cf. «Partie I – III - B – a - 2 altération de la flore commensale»), il permet aux agents pathogènes qui résident en portage chronique sain dans le côlon ou qui sont rencontrés au moment de l'antibiothérapie de proliférer et de donner lieu à une infection intestinale symptomatique. Les fluoroquinolones inhibent la croissance des bactéries endogènes sensibles (aérobies) protectrices par leur effet barrière qu'elles ont contre les bactéries pathogènes. Elles ont un spectre antibactérien peu actif sur les anaérobies ce qui rend donc possible la colonisation et l'infection par d'autres agents pathogènes non sensibles et sélectionnent des mutants résistants au sein du microbiote intestinal : le risque de survenue des **colites pseudomembraneuses à clostridium difficile** (ribotype 027), existant aussi avec d'autres antibiotiques, est **élevé** sous fluoroquinolones. Seules les souches toxigènes, capables de produire la toxine A et / ou la toxine B, sont pathogènes. La bactérie elle-même n'est pas invasive. Les toxines A et B produites par la bactérie pénètrent dans l'entérocyte, inactivent les protéines de la superfamille de Rho, conduisant à la désorganisation du cytosquelette et l'altération des jonctions serrées intercellulaires, la production de différentes cytokines pro-inflammatoires (notamment le Tumor Necrosis Factor TNF α , Interleukines IL1, IL6) au niveau de la lamina propria. Des lésions de colites de gravité variée sont provoquées, avec une

composante pathogénique ischémique, expliquant la production des pseudo-membranes caractéristiques.

Il s'agit de symptômes **sévères d'apparition rapide**, de trois jours après le début de la prise des antibiotiques jusqu'à dix semaines après l'arrêt du traitement, tels que des diarrhées hémorragiques, glaireuses contenant des lambeaux de la muqueuse intestinale, parfois verdâtres, associées à une déshydratation, de la fièvre, des douleurs abdominales, des nausées et vomissements, une baisse de l'état général. La mortalité non négligeable pourrait sans doute en être réduite en prenant quelques précautions. L'infection cède à l'**arrêt** de l'antibiothérapie responsable. Notre flore redevient normale en une à deux semaines après l'arrêt de la ciprofloxacine et de la norfloxacine et deux semaines après l'arrêt de la loméfloxacine. Plus de temps est nécessaire pour la péfloxacine.

C'est un **effet de classe** qui n'est pas dose-dépendant mais certaines situations telles que la prise de **multiples antibiothérapies** successives ou simultanées, sur une période prolongée, **le terrain** (un sujet âgé, la gravité de la maladie sous-jacente, une infection entérique comme la salmonellose, un faible taux d'immunoglobuline), **l'hospitalisation** (prolongée ou répétée, la promiscuité des patients), **seraient connus pour être des facteurs prédisposants**.

h - Affections hémathologiques

Les fluoroquinolones peuvent causer un **stress oxydatif**. Or, le métabolisme des globules rouges est caractérisé par l'absence de noyau et de mitochondrie. La survie du globule rouge fait appel à la voie anaérobie de la glycolyse et dépend donc d'un équipement enzymatique, non renouvelable qui fournit sous forme d'ATP toute l'énergie nécessaire au maintien de la forme biconcave et aux activités de transport ionique de la membrane. Par ailleurs, un système enzymatique réducteur protège contre les agressions oxydantes : cette fonction fait intervenir la voie des pentoses phosphates, où la première étape est catalysée par la **glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD)**, permettant la production de nicotinamide adénine dinucléotide phosphate NADPH. Certains patients ont un déficit génétique en cette enzyme, la prise de fluoroquinolones entraîne une **anémie hémolytique de révélation aigüe**. **En pratique clinique, les fluoroquinolones ne doivent donc pas être prescrites chez les patients déficitaire**

en **glucose 6-phosphate-déshydrogénase (G6PD)** en raison de la survenue possible d'épisode hémolytique.

i - Affections hépatobiliaires

En général **asymptomatique** avec une simple élévation des transaminases (ALAT et ASAT), des phosphatases alcalines et des gamma glutamyl-transpeptidases (γ GT), de la lactate déshydrogénase (LDH) et de la bilirubine, les fluoroquinolones entraînent plus rarement une **insuffisance hépatique voire la nécrose** hépatique conduisant à la transplantation hépatique ou au décès. Ces réactions se produisent le plus souvent après l'arrêt du traitement (même un an après). Les molécules les plus à risque (Figure 13) sont celles qui comportaient en position 1 un substituant difluorophényle susceptible de former des intermédiaires réactifs difluoroaniline (témafloxacine, tosufloxacine et trovafloxacine). Cependant cet effet peut être rencontré avec **toutes les fluoroquinolones**, mais il est plus fréquent avec les molécules les plus récentes.

Le patient doit être avisé des signes évocateurs : **anorexie, ictère, coloration foncée des urines, prurit ou abdomen douloureux à la palpation**. Des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés en cas d'apparition de symptômes évoquant un dysfonctionnement. **Une surveillance biologique est préconisée si le traitement est prolongé**. Cette toxicité a conduit au retrait de la gatifloxacine, de la témafloxacine et de la trovafloxacine.

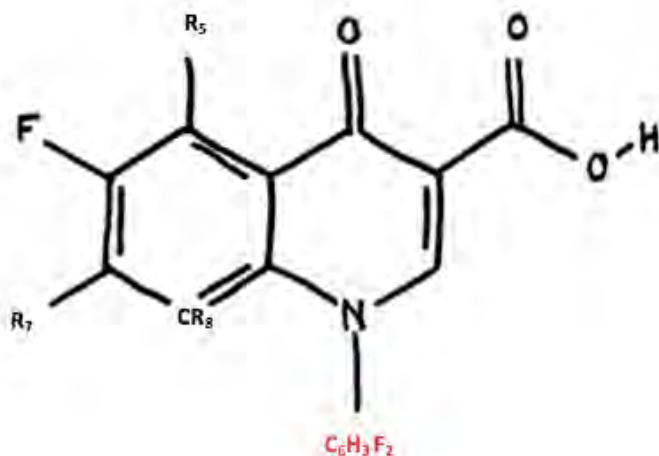


Figure 13 : Influence de la structure chimique sur l'hépatotoxicité des fluoroquinolones

j - Affections musculo-squelettiques

(23,26–36)

- Les fluoroquinolones possèdent une activité neuromusculaire inhibitrice : élévation de la créatine phosphokinase (CPK), myasthénie pouvant entraîner une faiblesse des muscles respiratoires mettant en jeu le pronostic vital, déchirure musculaire, rhabdomyolyse. Le 9 mars 2012, un avis au professionnel de santé, approuvé par Santé Canada a été rédigé concernant la possibilité d'une **aggravation des symptômes de myasthénie des fluoroquinolones chez les patients atteints de cette maladie** (37). Cette aggravation peut nécessiter un soutien respiratoire chez certains patients. Des cas de décès ont été rapportés en post-commercialisation : **l'utilisation de fluoroquinolones chez les patients présentant des antécédents de myasthénie grave devrait être évitée.**

- Les tendinopathies sont **rares** au vu du nombre de patients traités, mais les conséquences peuvent être graves, pouvant aller jusqu'à la **rupture** dans un tiers des cas. **Le risque d'apparition dépend de la dose et de la durée** à laquelle le patient est exposé. Les symptômes débutent **brutalement, pendant** (dès quelques heures après la première administration) **ou jusqu'à six mois après** l'arrêt du médicament. Elles concernent le plus souvent les tendons soumis à un haut stress, supportant le poids du corps : le talon d'Achille dans 98% des cas et sont bilatérales dans 50% des cas.

La connaissance de la physiologie du tendon permet de comprendre les facteurs étiologiques à l'origine de tendinopathie : le tendon normal est composé principalement d'eau (70%). La matrice extracellulaire est composée, d'une part de fibres de collagène de type I disposées linéairement et reliées entre elles par des molécules de pontage (cross links), de protéoglycanes et de cellules (principalement représentées par les tenocytes qui sont des fibroblastes spécialisés dans la production de collagène. Les autres cellules sont des chondrocytes, de cellules synoviales et des vaisseaux). Les métallo-protéinases matricielles « MMP » sont une famille d'enzymes protéolytiques responsables de la dégradation du collagène. Elles permettent le remodelage tissulaire. Leur activité est inhibée par des inhibiteurs tissulaires des métallo-protéinases « TIMPs ». L'apport nutritif se fait par des vaisseaux provenant des muscles et des os

mais ces réseaux sont fragiles, et les zones tendineuses à l'apport nutritif limité constituent des zones de fragilité.

Tout stress mécanique s'accompagne d'une libération de cytokines qui induisent des mécanismes de réparation et de maturation incomplète modifiant les propriétés mécaniques du tendon amenant des micro-ruptures. La guérison se fait en plusieurs étapes, il y a d'abord une phase inflammatoire (œdème, infiltrat de polynucléaires et de macrophages) puis vient une étape de formation de réseaux vasculaires et de tissus de granulation qui forme une cicatrice constituée de collagène de type III, plus fragile, moins organisé que le collagène de type I. Le taux du turn over de la matrice et des fibroblastes est lent, ce qui rend parfois ces altérations irréversibles.

De nombreuses hypothèses physiopathologiques ont été évoquées puisque le mécanisme n'est pas réellement élucidé :

1/ Tout d'abord on peut incriminer l'implication des radicaux libres :

- Suite à la photo-activation par les UV, il y a la formation et l'accumulation de ROS intracellulaire, qui sera amplifiée (i) par la production de ROS provoquée par l'ischémie. On constate aussi une (ii) réduction du contenu en glutathion qui est une enzyme intracellulaire antioxydante. Ils sont responsables d'une toxicité directe en causant des dommages oxydatifs : les acides aminés du collagène oxydés, démontré par l'augmentation du taux de dérivés carbonylés du collagène I, changent ainsi la conformation des protéines.

- A cela s'ajoute leur toxicité indirecte, puisque ce sont des messagers importants de la médiation de l'inflammation et de l'induction de plusieurs gènes, concourant à activer les MMPs (métallo-protéase de la matrice, collagénase) augmentant ainsi le turn over à l'origine des tendinopathies.

- Les ROS sont aussi responsables de l'atteinte de l'intégrité des mitochondries favorisant la nécrose qui est caractéristique de ce type d'atteinte induite par les fluoroquinolones.

2/ Par ailleurs, les fluoroquinolones auraient aussi une toxicité directe sur les fibres de collagène via la chélation du magnésium qui modifierait la fonctionnalité des récepteurs aux intégrines à la surface des cellules. Le mécanisme déjà abordé dans la toxicité cardiaque prend aussi sa place ici. Ces molécules ont une haute affinité pour le cartilage et l'os, ce qui explique la survenue rapide de cet effet indésirable.

3/ Un mécanisme non cytotoxique pourrait également compromettre l'intégrité du collagène et être à l'origine de ces irrégularités de la matrice extracellulaire : les fluoroquinolones induisent une diminution de la prolifération des fibroblastes et donc de la synthèse du collagène (via les systèmes de régulation des Cycline-dépendent kinase). Elles provoquent aussi une diminution de la migration (anomalie de phosphorylation de la focal adhésion kinase FAK). Pour finir, elles engendrent un turn over anormal via l'accroissement de l'activité des métallo-protéases (par le biais ou non de l'inflammation générant des cytokines). Ce serait ce mécanisme d'inhibition de prolifération et de migration qui expliquerait le délai mis par le patient pour le rétablissement de sa blessure.

4/ Enfin, d'autres processus sont envisagés : ischémique (nécrose par mécanisme vasculaire), phénomène immuno-allergique (controversé car il n'y a ni fièvre, ni éruption, ni prurit et le délai de rechute en cas de réexposition n'est pas raccourci comme c'est le cas habituellement pour les effets immuno-allergiques), accumulation de monoxyde d'azote NO, de 5-lipoxygénase : via un mode d'action qui reste encore à élucider.

5/ Bien que les enzymes bactériennes ciblées aient peu d'homologie avec celles des tissus musculo-squelettiques des mammifères, il ne faut pas omettre l'implication de l'inhibition des topoisomérases impliquées dans la réplication et la division cellulaire.

Il existe de nombreux **facteurs à prendre en compte pour minimiser le risque** de survenue de cet effet. Ils peuvent être intrinsèques (sexe, sujet âgé, antécédents de tendinopathies, comorbidités) ou extrinsèques (dosage et durée de l'antibiothérapie, co-traitement, activité physique) :

a/ Tout d'abord il faut prendre en compte la **quantité** de médicament administré puisque cet effet est lié à l'imprégnation en fluoroquinolone (dosage et durée du traitement).

b/ Par ailleurs, il faut se préoccuper du patient qui reçoit le traitement :

- Le sexe : l'homme est considéré comme deux fois plus à risque que la femme.

- **L'âge** : la tranche d'âge est large (18 à 92 ans). Chez les sujets âgés de plus de 65 ans le risque de tendinopathie est très nettement majoré car ils ont des tendons plus rigides, ils présentent des changements structurels défavorables (diminution de la synthèse de collagène ou de son contenu en eau et en protéoglycanes) ce qui réduit la résistance à la traction, une altération des capacités d'adaptation et de réparation des tendons.

- **Antécédents de tendinopathie induite** par une fluoroquinolone (la structure des tendons est déjà altérée par l'ancien traumatisme).
- Présence de comorbidités comme **un risque d'accumulation** sérique de ces molécules, par diminution du métabolisme et/ ou de l'élimination, ce qui exacerbe le risque d'apparition de l'effet indésirable qui est dose-dépendant.
- La prise concomitante de **corticoïdes**, déjà considérés comme un facteur de risque lorsqu'ils sont utilisés de façon isolée, ils potentialisent donc le risque lorsqu'ils sont co-prescrits aux fluoroquinolones. Il est important que le patient précise s'il prend ce traitement.
- **L'activité physique** stimule la production de métalloprotéines, c'est pourquoi il faut arrêter toute pratique physique pendant la durée du traitement antibiotique puis trois semaines après son arrêt.
- **D'autres** facteurs sont connus pour favoriser des tendinopathies, lesquelles seront exacerbées en cas de prise de fluoroquinolones : **l'obésité** (bien que controversé : il est vrai que les forces mécaniques exercées sur les tendons pendant l'activité sont supérieures, mais ces personnes pratiquent moins souvent une activité physique. Par ailleurs, les doses étant fixes, ayant un volume corporel et donc de distribution supérieur, elles auront une plus faible concentration du médicament au niveau du tendon, ce qui diminue les effets directs des fluoroquinolones sur la structure des ces derniers). On peut aussi citer comme patients à risque de tendinopathie ceux souffrant de troubles métaboliques (dyslipidémie, diabète, hyperuricémie), endocriniens (hyperparathyroïdie) ou de maladies rhumatismales (polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux systémique, spondylarthropathie).

Longtemps considérées comme des complications associées à des terrains à risque, elles peuvent aussi survenir brutalement chez l'adulte jeune, non sportif. Il s'agit d'un **effet de classe**, bien plus fréquent par rapport aux autres antibiotiques. Aucune modification structurale ne peut réduire ce risque (la présence d'un méthyle sur la pipérazine semblerait être impliquée mais c'est encore controversé). Cependant certaines molécules ont une toxicité intrinsèque directe plus importante mais il faut aussi prendre en compte les paramètres pharmacocinétiques de chacune des molécules puisque la lipophilie influe sur la distribution dans les tissus. C'est suite aux observations

cliniques, recueillant une fréquence élevée de tendinopathie, que la décision de n'autoriser la **péfloxacine** en ville qu'en monodose fut prise.

Pour éviter la survenue d'un tel désagrément, le patient doit **arrêter toute pratique physique** pendant la durée du traitement antibiotique puis trois semaines après son arrêt. Le pharmacien peut rappeler au patient de **s'abstenir de toute exposition à l'irradiation aux UV** (ce qui évitera la formation des ROS). On peut proposer au patient une supplémentation en antioxydants (tel que le N-acétylcystéine, tocophérol = vitamine E pour la prévention des dommages des radicaux libres dans les membranes) et en magnésium afin de limiter la toxicité directe des fluoroquinolones.

Devant tous signes de douleur, raideur, inflammation (chaleur, rougeur, gonflement), il faut **suspecter une tendinopathie** et le traitement par fluoroquinolone devra être arrêté (le pharmacien devra penser à faire une anamnèse détaillée de la prise médicamenteuse des trois derniers mois chez tout patient se plaignant de tels signes). Une prise en charge appropriée est nécessaire (antalgie : repos, glace, contention, médicaments analgésiques tels que le paracétamol, pas de corticoïdes, rééducation en kinésithérapie), habituellement sur une période de deux mois après l'arrêt des fluoroquinolones pour empêcher la rupture. Cet incident est réversible, mais la **récupération** peut être lente (deux mois après l'arrêt du traitement) et s'accompagne parfois de séquelles (en fonction de la gravité initiale de la lésion et du délai de prise en charge). **Tout antécédent de tendinopathie avec des fluoroquinolones constitue une contre-indication définitive** à l'utilisation de cette classe d'antibiotique : le patient devra le stipuler à chaque fois qu'on lui proposera une antibiothérapie.

k - Affections oculaires

Un décollement de la rétine, dix jours jusqu'à cent vingt jours après le début de la prise de fluoroquinolone peut survenir. On présuppose un mécanisme similaire à celui décrit pour les atteintes cardiaques, rénales et tendineuses (*cf.* la section « Partie I – III - A – a – Affections cardiaques »). L'étude canadienne *JAMA 2012* a conclu que le risque de survenue de décollement de la rétine est significativement associé aux fluoroquinolones (38,39). Mais les résultats sont contradictoires selon les études.

En pratique, malgré les incertitudes, ce risque est à prendre en compte au moment d'envisager une fluoroquinolone chez les patients ayant des facteurs de risques élevés de décollement de la rétine : **myopie, sujet âgé de plus de 50 ans, un antécédent de traumatisme ou d'inflammation intraoculaire, une chirurgie antérieure de la cataracte, un antécédent familial de décollement de rétine.** Le patient devra consulter immédiatement un ophtalmologiste si la vision se dégrade ou si un quelconque effet au niveau des yeux survient.

I - Affections psychiatriques

Les fluoroquinolones sont les médicaments non psychotropes **les plus souvent impliqués dans les notifications des troubles psychiatriques** d'apparition rapide, qui peuvent survenir **dès la première semaine** du traitement (40). Les principaux effets indésirables rapportés sont bénins (nervosité, irritabilité, agitation, anxiété). Mais les conséquences peuvent être graves (confusion, désorientation, amnésie, dépression, trouble de l'humeur et du comportement, euphorie, délire, hallucination, paranoïa pouvant aboutir au suicide même après une seule prise).

Il faut informer les patients et leur entourage notamment s'ils présentent des **antécédents** de troubles psychiatriques, s'ils sont traités par un médicament tel que le métronidazole ou s'il s'agit de sujets **âgés**. Les troubles psychiatriques peuvent nécessiter l'interruption du traitement et des mesures de soutien et parfois un traitement spécifique. Ils régressent à l'arrêt du traitement et peuvent réapparaître en cas d'une réintroduction de fluoroquinolone.

B - Interactions

(2,4,7,9,41)

Il existe deux grands types d'interactions médicamenteuses. Celles dites d'ordre « pharmacodynamique » qui provoqueront une synergie ou une réduction de l'effet attendu ou indésirable : j'évoquerai l'effet antibactérien, (i) sur des germes pathogènes (ii) ainsi que sur ceux de la flore commensale, puis le risque de (iii) potentialisation de toxicités neurologiques et psychiatriques. J'évoquerai ensuite le deuxième type d'interaction, d'ordre « pharmacocinétique », qu'elles soient (i) subies ou (ii) provoquées

par les fluoroquinolones. Je finirai par évoquer les interactions avec les tests de laboratoires.

a – Pharmacodynamiques

1 – Pouvoir bactéricide

L'association avec les bêtalactamines ou les aminosides n'affecte pas leur **pouvoir bactéricide**, mais ne permet pas une synergie d'action. Pour des raisons encore inconnues, dans le cas de certaines espèces bactériennes, leur activité est réduite lors de la prise concomitante d'antibiotiques inhibant la synthèse protéique (aminoside, macrolide, tétracycline, nitrofurantoïne, chloramphénicol, rifampicine).

2 – Altération de la flore commensale

- La **digoxine** est convertie en métabolite inactif par *Eubacterium lentum*, qui appartient à notre flore intestinale et qui appartient au spectre antimicrobien des fluoroquinolones. La prise d'antibiotique de cette classe peut doubler la digoxinémie. Il faut penser à doser la digoxinémie et à adapter les posologies chez les patients ayant l'habitude de prendre ce traitement.

- La prise d'antibiotique affecte la production endogène par notre flore saprophyte de vitamine K. Certaines classes sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones (des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines) : le risque hémorragique sous **AVK** est majoré pendant le traitement par la fluoroquinolone et après son arrêt. Il est cependant difficile de faire la part entre l'état général du patient (la pathologie infectieuse, l'âge) et la prise d'antibiotique, réduisant la synthèse de la vitamine K par la flore intestinale et interférant avec le métabolisme enzymatique des AVK, dans la survenue du déséquilibre de l'international normalized ratio (INR).

Il faut recommander un contrôle plus fréquent de l'INR afin d'adapter éventuellement la posologie de l'anticoagulant oral.

3 – Potentialisation de la toxicité

Je n'aborderai que les affections neurologiques et psychiatriques dans le paragraphe ci-dessous. Les autres interactions médicamenteuses potentialisant la survenue d'un effet (à savoir les neuropathies périphériques, l'allongement de l'intervalle QT, la photosensibilisation, l'insuffisance rénale et la cristallurie, l'hypoglycémie et les tendinopathies) nécessitant la vigilance du pharmacien sont détaillées dans la section « Partie I – III - A- effets indésirables » et rappelées dans la section « Partie II – III – B - d - Cas de polymédication ».

- La co-administration de **métronidazole** et d'une fluoroquinolone majore le risque de survenue de **confusion**.

- La risque de convulsion dû aux **médicaments aux propriétés épiléptogènes** (Annexe 5) est accru en cas de prises concomitantes de fluoroquinolones.

- Les **anti-inflammatoires non stéroïdiens** seuls ne provoquent pas des convulsions aux posologies usuelles, mais certains augmentent l'activité convulsive des fluoroquinolones. On note une augmentation de l'affinité du deuxième médicament pour les récepteurs GABA-A lorsque le premier est déjà fixé. On suggère que le noyau hétéro-aromatique plan et la pipérazine en position 7 des fluoroquinolones (la nature du substituant en position 8 influence cette interaction puisqu'elle détermine la planéité de la molécule ce qui potentialise cette interaction) et la bague diphenyle des AINS peuvent atteindre une conformation parallèle, pour que l'amine secondaire de la pipérazine des fluoroquinolones et le groupe carboxyle de l'AINS aient des positions suffisamment proches et leur permettre l'accessible avec le récepteur GABA-A. Ils servent de sites cationiques et anioniques (Figure 14).

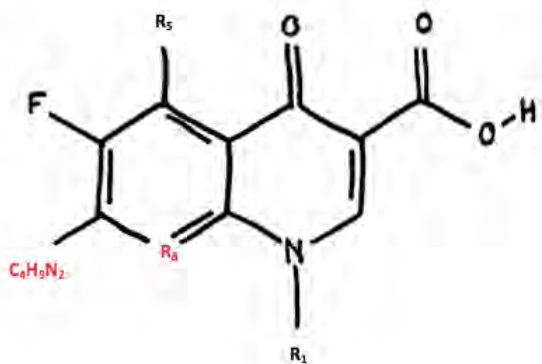


Figure 14 : Influence de la structure chimique sur le potentiel d'interaction entre les fluoroquinolones et les AINS

b – Pharmacocinétiques

1 – Absorption

- La biodisponibilité des fluoroquinolones est diminuée par l'administration simultanée de **cations métalliques di ou trivalents** :

Aluminium (Al^{3+}), fer (Fe^{2+} , Fe^{3+}), calcium (Ca^{2+}), magnésium (Mg^{2+}), zinc (Zn^{2+}), strontium (Sr^{2+}) dont la commercialisation de la seule spécialité Protelos® contenant ce principe actif prendra fin le 31 août 2017, le sucralfate (sels d'aluminium), les antiacides (sels d'aluminium et de magnésium), les suppléments nutritionnels ou encore les médicaments fortement tamponnés (la didanosine en comprimé et solution buvable est un antirétroviral qui contient un antiacide. Les gélules gastro-résistantes ne contiennent pas d'antiacide et n'exposent donc pas à cette interaction), les chélateurs de phosphates (sevelamer et lanthane) mais aussi avec l'alimentation (produits laitiers).

Ils forment un complexe stable insoluble dans le tractus gastro-intestinal qui reste piégé dans le tube digestif et n'est pas absorbé. Etant donné que la formation du chélate se fait entre le complexe métallique et les groupes 3-carboxyle et 4-carbonyl (Figure 15) de la fluoroquinolone, elle est commune à toutes les fluoroquinolones. L'administration concomitante chez le rat et l'homme de fluoroquinolones et d'hydroxyde d'aluminium a montré une absorption (mesurée par l'aire sous la courbe et un recueil urinaire) plus basse que lorsque les fluoroquinolones sont administrées seules. De même, des techniques de résonances magnétiques nucléaires, permettant d'étudier les modifications de propriétés physicochimiques des fluoroquinolones ayant réagi avec des ions métalliques, ont permis de confirmer cette interaction. C'est le titrage potentiométrique qui a permis de mesurer la stabilité du chélate et de comprendre, bien que ce ne soit pas des paramètres indispensables, que les molécules comportant le cycle quinoléine à la place du cycle naphthyridine, l'absence de substituant sur la structure générale, le groupe pipérazine ou pyrrolidine, la présence du substituant éthyle à la place du cyclopropyle en position 1 sont plus à risque de chélation.

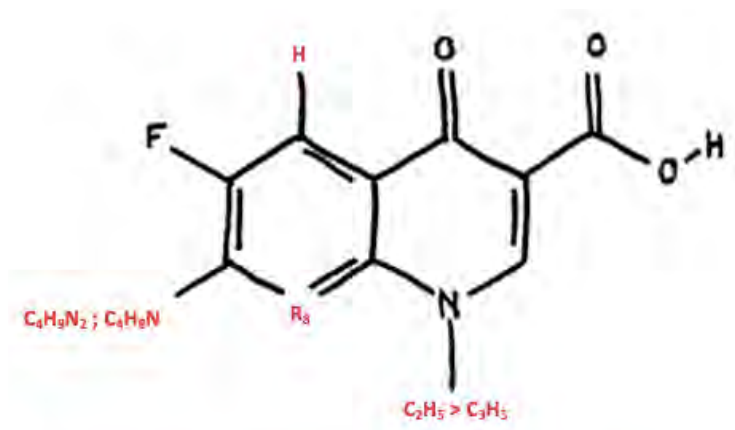


Figure 15 : Influence de la structure chimique sur le potentiel d'interaction entre les fluoroquinolones et les cations

- **Les antisécrétoires** antihistaminiques « **antiH₂** » et **inhibiteurs de la pompe à protons** neutralisent l'acidité gastrique et diminuent eux aussi l'absorption des fluoroquinolones mais par un autre mécanisme : le pH gastrique n'est plus adéquat à l'absorption des fluoroquinolones qui présentent une fonction carboxyle. Il faut rappeler au patient d'espacer les prises en prenant l'antibiotique au moins une ou deux heures avant ou quatre heures après ces substances afin d'éviter un échec thérapeutique.

2 – Métabolisme des fluoroquinolones

Le métabolisme des fluoroquinolones est altéré lors de l'administration d'inhibiteurs enzymatiques des cytochromes P-450 1A2 et 3A4. Cette interaction peut entraîner une accumulation sérique de l'antibiotique et donc augmenter le risque de toxicité. À l'inverse, il est accéléré lors d'administration d'inducteurs enzymatiques des isoenzymes 1A2 et 3A4, ce qui peut entraîner un échec thérapeutique de notre antibiothérapie.

(Annexe 1 et cf. la section « Partie I – II - B – c – Métabolisme ».)

3 – Effet inhibiteur enzymatique des fluoroquinolones sur les autres médicaments

Les isoenzymes 1A2 du système cytochrome P-450 sont sélectivement inhibées par la **ciprofloxacin**e et la **norfloxacin**e (Tableau 1). Etant électrophile, le fer (Fe³⁺) dans le centre catalyseur du cytochrome P-450 est capable de se lier à un groupe

fonctionnel basique, par exemple au sixième ligand d'un atome d'azote (N^{3+}). L'atome d'azote en C4' d'une pipérazine ou d'une pyrrolidine en position 7 est donc indispensable, et la présence d'un groupe **carbonyle à proximité de l'azote en C7 diminue** cette interaction par effet attracteur d'électrons. Cette interaction entrave l'approche du médicament au centre actif du cytochrome P-450, ce qui diminue son métabolisme. La capacité de la fluoroquinolone à se lier au cytochrome dépend de sa concentration et de son affinité pour ce dernier. Une conformation plane (altérée par la présence de gros substituants en position 8) et des substituants moins volumineux, que ce soit en position 1, 8 ou sur le cycle de la position 7 favorise l'approche de la fluoroquinolone au cytochrome (Figure 16).

Des études *in vitro* du métabolisme de la théophylline sur une fraction microsomale du foie de rat et d'homme en utilisant le générateur nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH) ont permis d'affirmer cette théorie. L'extrapolation s'avère réelle puisque lorsque la théophylline est administrée de façon concomitante avec différentes molécules de la classe des fluoroquinolones chez les humains, on constate une augmentation de l'excrétion urinaire de la théophylline inchangée et une diminution de ses trois métabolites hépatiques (3-méthylxanthine (3-MX), acide 1-méthylurique (1-MU) et acide 1,3-diméthylurique (1,3-DMU)).

Cette interaction a pour conséquence l'augmentation des concentrations des médicaments métabolisés par les cytochromes P-450 1A2 et de leur toxicité. C'est pourquoi il est parfois nécessaire de réduire les posologies de ces médicaments et de surveiller les taux plasmatiques.

(Annexe 1 et cf. la section « Partie I – II - B – c – Métabolisme ».)

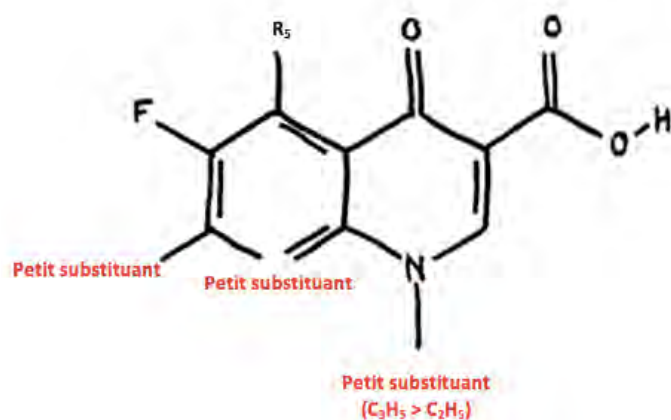


Figure 16 : Influence de la structure chimique sur le potentiel d'interaction entre les fluoroquinolones et les cytochromes P-450 1A2

4 – Élimination

La cimétidine, le furosémide et le méthotrexate diminuent la clairance des fluoroquinolones éliminées par voie rénale par compétition au niveau de l'excrétion du tubule renal.

c – Interactions avec les tests de laboratoires

- La recherche **d'opiacés ou de porphyrines dans les urines** peut donner des résultats faussement positifs (lorsque le patient est traité par lévofloxacin, ofloxacin, péfloxacin).

- La **recherche de Bacille de Koch** peut être négativée par la prise de ciprofloxacine, lévofloxacin, loméfloxacin ou de moxifloxacin en raison de leur activité sur *Mycobacterium tuberculosis*.

C - Contre-indications communes

(6)

Les contre-indications suivantes sont mentionnées dans les RCP de toutes les fluoroquinolones. Elles doivent être modulées dans le cas d'infection grave où l'utilisation d'une fluoroquinolone apporte un bénéfice en terme de survie.

- Grossesse* et allaitement*.
- **Pédiatrie*** (enfants ou adolescents en période de croissance).
- **Hypersensibilité** à l'un des composants.
- **Antécédents de tendinopathie** induite par cette classe d'antibiotique.

* Les RCP de la **ciprofloxacine** et de l'**ofloxacin** ont été modifiés : la contre-indication absolue a été enlevée mais la prescription pédiatrique doit rester exceptionnelle. Cf. la section «Partie II – III – A - a et b – grossesse et allaitement – pédiatrie » ou la section «Partie I – IV - Spécificités : caractéristiques propres à chaque fluoroquinolone » pour obtenir les données fournies par le RCP et le centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT).

IV – Spécificités : caractéristiques propres à chaque fluoroquinolone

(10)

Cependant chaque fluoroquinolone possède ses propres caractéristiques : les indications sont plus ou moins larges, on distingue aussi quelques différences pharmacocinétiques qui sont à prendre en compte en pratique clinique. Elles diffèrent aussi de par leur profil de toxicité d'où les contre-indications propres à chacune.

Ce chapitre a été élaboré en faisant une synthèse des données disponibles de la littérature scientifique que l'on retrouve dans les RCP. Les informations essentielles apparaissent en gras. Le texte en italique correspond aux situations plus particulières. Les lettres du sigle ADME seront utilisées pour désigner les étapes d'Administration et d'absorption, de Distribution de Métabolisme et d'Élimination.

Contenu

La ciprofloxacin	64
La lévofloxacin	68
La loméfloxacin	71
La moxifloxacin	73
La norfloxacin	76
L'ofloxacin	79
La péfloxacin	82
Molécules en cours d'essai clinique	85

La ciprofloxacin

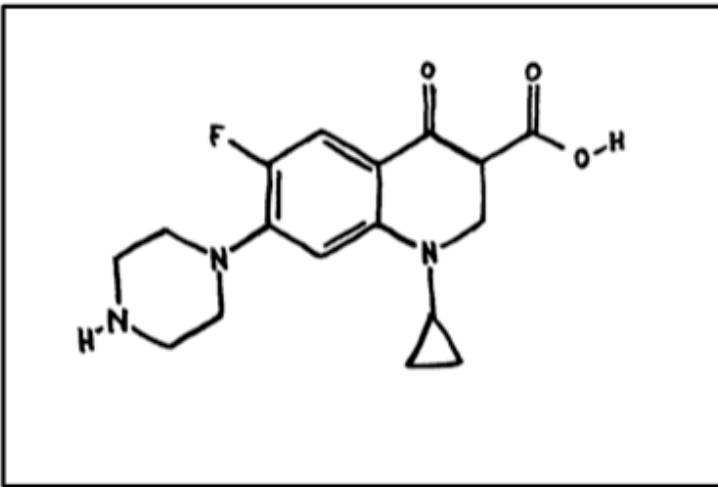


Figure 17 : La ciprofloxacin

*La ciprofloxacin figure sur la liste des **médicaments essentiels** édition 2016 de l'organisation mondiale de la santé (OMS) (42).*

A - Indications

- Infections des voies **respiratoires** basses dues à des bactéries à gram négatif : exacerbations de broncho-pneumopathie chronique obstructive, infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose ou de bronchectasie, pneumonies.
- Infections persistantes ou récurrentes de **l'oreille ou des sinus** : otites moyennes chroniques purulentes, otites malignes externes, exacerbations aiguës de sinusite chronique, en particulier dues à des bactéries à gram négatif.
- Infections **urinaires**.
- Infections de **l'appareil génital** chez l'homme et chez la femme dues à des souches de *Neisseria gonorrhoeae* sensibles : urétrites et cervicites, orchi-épididymites, infections gynécologiques hautes.
- Infections **gastro-intestinales** (diarrhée du voyageur) et infections **intra-abdominales**.
- Infections de la **peau et des tissus mous** dues à des bactéries à gram négatif.
- Infections des os et des articulations.
- Prévention des infections dues à la bactérie *Neisseria meningitidis*.

- **Maladie du charbon** (prophylaxie après exposition et traitement curatif).
- Traitement de **neutropénies fébriles** dont l'origine bactérienne est suspectée.
- Chez **l'enfant et l'adolescent**, sous le contrôle d'un spécialiste, pour traiter les infections bactériennes suivantes : infections des poumons et des bronches chez l'enfant et l'adolescent atteint de **mucoviscidose** dues à *Pseudomonas aeruginosa*, infections **urinaires compliquées**, y compris les pyélonéphrite, maladie du **charbon** (prophylaxie après exposition et traitement curatif). L'utilisation de la ciprofloxacine chez l'enfant et l'adolescent doit suivre les recommandations officielles en vigueur. Le traitement par la ciprofloxacine devra être exclusivement instauré **par des médecins expérimentés dans le traitement de la mucoviscidose et/ou des infections sévères de l'enfant et de l'adolescent** (*c'est la molécule la mieux connue chez l'enfant en terme de pharmacocinétique, sécurité, efficacité clinique : elle est utilisée depuis plus de vingt ans dans le traitement des exacerbations de la mucoviscidose, généralement en association avec un autre antibiotique actif administré par voie systémique ou en inhalation*).
- Les données chez les femmes enceintes exposées au premier trimestre de la grossesse sont nombreuses et rassurantes, aucun effet foetal et/ou néonatal particulier n'est signalé parmi 200 femmes enceintes exposées aux 2° et/ou 3° trimestres : la **ciprofloxacine est la fluoroquinolone de première intention quel que soit le terme de la grossesse**, mais ne sera envisagée qu'après avoir écarté les autres options disponibles.
- **L'utilisation de la ciprofloxacine est possible chez la femme qui allaite.** La quantité ingérée via le lait est très faible : l'enfant reçoit environ 3% de la dose pédiatrique (calcul effectué sur un petit effectif après des prises orales). Aucun évènement particulier n'est retenu à ce jour chez des enfants allaités de mères traitées.

La posologie dépend de l'indication, de la gravité, du siège de l'infection, de la sensibilité du/des germes en cause, de la fonction rénale, du poids de l'enfant et de l'adolescent.

La durée du traitement est fonction de la sévérité de la maladie, de l'évolution clinique et bactériologique.

Le traitement des infections dues à certains germes peut nécessiter des doses plus élevées, ainsi que l'administration concomitante d'autres agents antibactériens.

B - Pharmacocinétique

Cette molécule présente une **faible liposolubilité**.

A : deux voire trois prises quotidiennes. Elle est moins bien absorbée (biodisponibilité : 70 à 80%) puisqu'elle subit un effet de premier passage hépatique.

De plus sa biodisponibilité diminue quand la posologie augmente, en raison du dépassement du seuil d'absorption maximal. Chez le sujet âgé, la biodisponibilité est significativement supérieure à celle observée chez les adultes plus jeunes. Ceci pourrait être expliqué par une absorption plus complète du fait de la réduction de l'effet de premier passage hépatique, et par une réduction de l'excrétion biliaire. Il en résulte une augmentation significative des concentrations maximales et des aires sous la courbe concentration plasmatique en fonction du temps.

D : elle a une bonne diffusion dans le parenchyme pulmonaire, la muqueuse bronchique, l'os, le tissu rénal, le liquide péritonéal, dans la chambre antérieure de l'œil et dans l'humeur vitrée.

M : partiellement **métabolisée (50%)**, elle subit différentes réactions d'oxydation par le système P-450 pour former 4 métabolites retrouvés dans les urines : deséthyléneciprofloxacine, sulfociprofloxacine, oxociprofloxacine et formylciprofloxacine (activité antimicrobienne moindre que la molécule mère).

C'est un puissant **inhibiteur des isoenzymes 1A2** des cytochromes P-450.

La clairance hépatique est diminuée légèrement en présence d'une cirrhose non compliquée mais **aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les insuffisants hépatiques**.

E : l'élimination est principalement **rénale**, sous forme inchangée, mais la clairance **extra-rénale** est aussi importante (transintestinale et 1% par les selles, et biliaire). La demi-vie d'élimination est de 4 à 7 heures (augmentée jusqu'à 12h en cas d'insuffisance rénale sévère). *Son élimination extra-rénale permet de compenser une altération modérée de la fonction rénale. La demi-vie d'élimination n'est pas significativement augmentée tant que la clairance de la créatinine est supérieure à 30 mL/mn. Par contre, lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 20 mL/mn, la demi-vie de la ciprofloxacine est augmentée jusqu'à 12 h.*

Une adaptation posologique est donc nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale :

Clairance de la créatinine > 60 : posologie habituelle.

Clairance de la créatinine 30-60 : 250-500 mg toutes les 12 h.

Clairance de la créatinine < 30 : 250-500 mg toutes les 24 h.

Patients hémodialysés : 250-500 mg toutes les 24 h **(après la dialyse)**.

Patients sous dialyse péritonéale : 250-500 mg toutes les 24 h.

Remarque : Il ne semble **pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les sujets âgés** avec une fonction rénale normale pour l'âge.

C – Contre-indication

- **Hypersensibilité** à l'un des composants.

La lévofloxacine

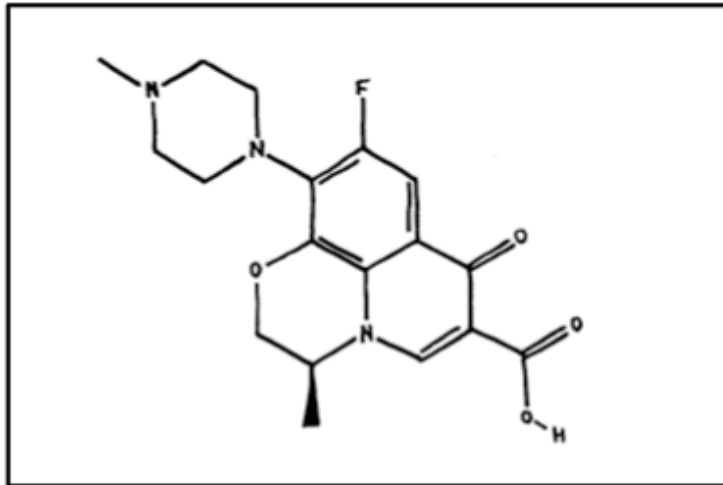


Figure 18 : La lévofloxacine

*L'EMA et l'ANSM ont toutes deux publié sur leur site les **misés en garde** concernant le rapport bénéfice/risque défavorable de l'utilisation de la lévofloxacine (après avoir publié celles sur la moxifloxacine).*

A - Indications

- **Pyélonéphrites** et infections urinaires compliquées.
- **Prostatites** chroniques bactériennes.
- **Cystites** non compliquées.
- Maladie du **charbon** : prophylaxie post-exposition et traitement curatif.
- En **relais** d'un traitement intraveineux initial de lévofloxacine chez les patients ayant montré une amélioration de leur état.
- En deuxième intention :
 - Sinusites aiguës bactériennes.
 - Exacerbations aiguës de bronchite chronique.
 - Pneumonies communautaires.
 - Infections compliquées de la peau et des tissus mous.
- Les données chez les femmes **enceintes** exposées au 1er trimestre de la grossesse sont nombreuses et rassurantes. Si cela présente un réel avantage, son utilisation est envisageable quel que soit le terme de la grossesse.

La posologie dépend de la gravité et du type de l'infection et de la sensibilité du germe en cause. La durée du traitement varie en fonction du cours de la maladie (poursuivie pendant un minimum de 48 ou 72 heures après que le patient soit devenu afebrile ou après avoir obtenu la preuve de l'éradication bactérienne).

B – Pharmacocinétique

Il s'agit du stéréo-isomère **lévogyre du racémique ofloxacin**, elle est stéréochimiquement stable et ne subit pas d'inversion chirale, non transformée en son isomère la D- ofloxacin dans le plasma et les urines, ce qui lui confère un potentiel antibactérien deux fois plus élevé. Elle a l'avantage d'avoir des concentrations minimales inhibitrices plus basses et des concentrations sériques plus élevées que l'ofloxacin. La lévofloxacin est **peu hydrosoluble**.

A : **1 ou 2 prise(s) par jour**. La biodisponibilité est de 99 à 100 %.

D : elle a une large diffusion cellulaire, intracellulaire. Sa concentration dans le parenchyme pulmonaire est supérieure à sa concentration plasmatique.

M : son métabolisme est **limité** (<5%). Deux métabolites ont été identifiés dans les urines (déméthyl-lévofloxacin et la lévofloxacin N-oxyde).

E : elle est presque **exclusivement** (> 85 %) éliminée par voie **rénale** (70 à 90% sont retrouvés dans les urines sous forme inchangée). 2% sont retrouvés dans les selles. La demi-vie d'élimination est en moyenne de 6 à 8 heures.

L'insuffisance rénale modifie la pharmacocinétique de la lévofloxacin. Lorsque la fonction rénale diminue, l'élimination et la clairance rénale de la lévofloxacin sont réduites et les demi-vies apparentes d'élimination augmentent :

Clairance de la créatinine < 20 = Clairance rénale > 13 = T $\frac{1}{2}$ 35h.

Clairance de la créatinine 20 – 49 = Clairance rénale > 26 = T $\frac{1}{2}$ 27 h.

Clairance de la créatinine 50 - 80 = Clairance rénale > 57 = T $\frac{1}{2}$ 9 h.

Un ajustement posologique est donc recommandé pour éviter une accumulation :

Clairance de la créatinine > 50 mL/mn : pas d'ajustement posologique.

Clairance de la créatinine entre 20 et 49 mL/mn : diviser la dose en deux.

Clairance de la créatinine <19 mL/mn (y compris dialyse) : diviser et/ou espacer les doses.

Remarque : il n'existe **pas de différence** significative entre la pharmacocinétique (la biodisponibilité, la concentration maximale, les aires sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps) chez le sujet jeune et chez le **sujet âgé**, à l'exception des différences liées à la clairance de la créatinine (demi-vie d'élimination augmentée).

C – Contre-indications

- **Femme allaitante** : la quantité ingérée via le lait est faible. L'enfant reçoit environ 5% de la dose maternelle, ce calcul n'a été effectué que chez une seule patiente, aussi il est préférable d'utiliser une autre fluoroquinolone compatible avec l'allaitement (ciprofloxacin ou ofloxacin).
- **Enfants** ou adolescents en période de croissance : elle possède une activité microbiologique sur *Streptococcus pneumoniae* et *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline que n'a pas la ciprofloxacin. Un développement pédiatrique en Europe assez large de la lévofloxacin a été effectué mais cette molécule ne dispose pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France en pédiatrie.
- **Hypersensibilité** à l'un des composants.
- **Antécédents de tendinopathie** induite par cette classe d'antibiotique.
- **Patients épileptiques**.

La loméfloxacin

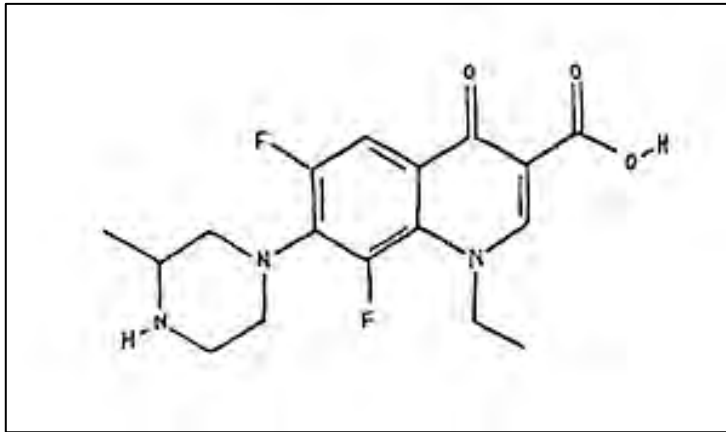


Figure 19 : La loméfloxacin

A – Indication

- **Cystites** aiguës simples non compliquées de la femme : 400 mg le soir, pendant 3 jours.

B - Pharmacocinétique

A : sa biodisponibilité est supérieure à 98 %.

D : elle a une bonne diffusion dans le parenchyme pulmonaire, le tissu prostatique et sa concentration urinaire est supérieure à sa concentration sérique.

M : son métabolisme est **limité** (10%). Chez l'insuffisant hépatique, les paramètres cinétiques ne sont pas modifiés, compte-tenu de sa faible métabolisation hépatique : **aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les insuffisants hépatiques.**

E : la voie d'élimination principale est **rénale** (65%) sous forme inchangée. La majorité de la clairance non rénale est l'élimination transintestinale, 10% est excrété dans les fèces. La loméfloxacin est peu dialysable (3 % en 4 heures). *Il existe une corrélation entre son élimination et l'état de la fonction rénale : sa demi-vie d'élimination est augmentée.* **Un ajustement posologique est indiqué** quand la clairance de la créatinine est **< à 30 mL/mn (et chez le patient hémodialysé)** : débuter le traitement le

premier jour par 1 comprimé dosé à 400 mg, puis poursuivre par un ½ comprimé par jour (200 mg) ou 1 comprimé (400 mg) tous les 2 jours.

Remarque : **chez le sujet âgé, la cinétique n'est pas significativement modifiée** tant que la clairance de la créatinine est supérieure à 40 mL/min.

C – Contre-indications

- **Grossesse ou allaitement** : il n'y a pas de donnée publiée chez les femmes enceintes, mais rien d'inquiétant n'a été signalé à ce jour. Son utilisation ne sera envisagée qu'après avoir écarté les autres options disponibles. Il n'y a pas de donnée sur le passage dans le lait. Il est donc préférable d'utiliser un autre antibiotique urinaire.
- **Enfants** ou adolescents en période de croissance.
- **Hypersensibilité** à l'un des composants.
- **Antécédents de tendinopathie** induite par cette classe d'antibiotique.

La moxifloxacin

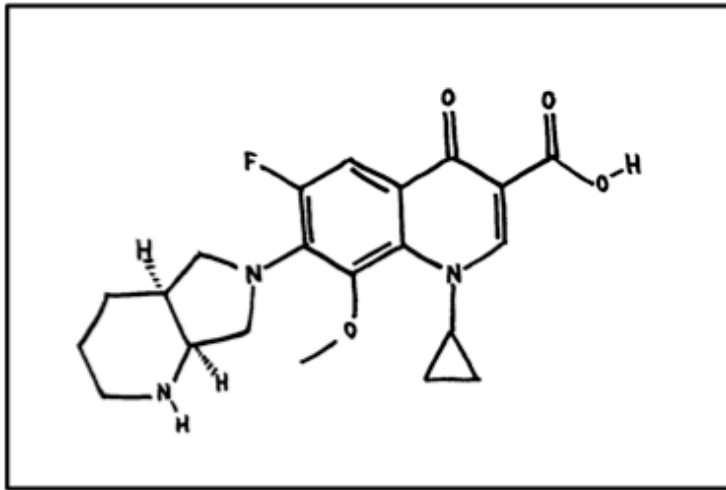


Figure 20 : La moxifloxacin

*L'EMA et l'ANSM ont toutes deux publié sur leur site les **mis en garde** concernant le rapport bénéfice/risque défavorable de l'utilisation de la moxifloxacin.*

A - Indications

En deuxième intention en raison de sa toxicité marquée (Syndrome de Lyell, toxicité cardiaque).

- Sinusites aiguës bactériennes : 400 mg une fois par jour, 7 jours.
- Exacerbations aiguës de bronchite chronique : 400 mg une fois par jour, 5 à 10 jours.
- Pneumonies communautaires à l'exception des formes sévères : 400 mg une fois par jour, 10 jours.
- Infections gynécologiques hautes d'intensité légère à modérée (y compris salpingites et endométrites), non associées à un abcès tubo-ovarien ou pelvien, en association avec un autre antibiotique approprié (une céphalosporine par exemple) : 400 mg une fois par jour, 14 jours.
- En relais d'un traitement intraveineux initial de moxifloxacin chez les patients ayant montré une amélioration de leur état dans les indications suivantes (ne doit pas être utilisé en traitement initial).
- Pneumonies communautaires : 400 mg une fois par jour, 10 jours.
- Infections compliquées de la peau et des tissus mous.

B - Pharmacocinétique

A : biodisponibilité de 91%.

D : elle a une bonne diffusion tissulaire (pulmonaires et sinusiens) ainsi que dans les macrophages alvéolaires.

M : son métabolisme (50 %) hépatique **n'est pas cytochrome P-450 dépendant**. Cette biotransformation de Phase II donne deux métabolites inactifs sulfoconjugué et glucuroconjugué.

Les patients insuffisants hépatiques (stades A et B de Child-Pugh) présenteraient une exposition plasmatique de métabolites supérieure alors que l'exposition de la molécule mère est comparable à celle observée chez les sujets sains mais les données restent limitées. Elle est **contre-indiquée** chez les patients ayant un **taux de transaminase 5 fois supérieur à la normale**, puisque les **données actuelles sont insuffisantes**.

E : excrétée par les voies **rénales** (19% inchangé, 2,5% sulfoconjugué, 14% glucuronoconjugué) et pour plus de 60% **biliaire/fécale** (25% inchangé, 36% sulfoconjugué, traces glucuronoconjugué). Sa demi-vie d'élimination moyenne est de **12 heures, permettant une prise quotidienne**.

Les propriétés pharmacocinétiques de la moxifloxacin ne sont pas significativement différentes chez les patients insuffisants rénaux (clairance de la créatinine > 20 ml/min/1,73 m²). Lorsque la fonction rénale diminue (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m²), les concentrations du métabolite glucuronoconjugué augmentent d'un facteur 2,5. Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez le patient ayant une insuffisance rénale y compris sévère, et chez le patient en dialyse chronique.

Remarque : **il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie** ni chez les personnes ayant un **faible poids corporel** (telles que les femmes) ni **chez les personnes âgées**, bien que des concentrations plasmatiques plus élevées ont été observées.

C – Contre-indications

- **Grossesse ou allaitement** : les données publiées chez les femmes enceintes exposées en cours de grossesse sont peu nombreuses mais rien d'inquiétant n'est retenu à ce jour. Il est donc préférable d'utiliser une autre fluoroquinolone compatible

avec l'allaitement (ciprofloxacine ou ofloxacine), mais si son utilisation présente un réel avantage par rapport à ces options, elle est envisageable quel que soit le terme de la grossesse. Il n'y a pas de donnée sur le passage dans le lait.

- Patient de moins de **18 ans**.

- **Hypersensibilité** à l'un des composants.

- **Antécédents de tendinopathie** induite par cette classe d'antibiotique.

- Chez les patients **présentant** :

 - un allongement congénital ou acquis de l'intervalle QT,

 - des troubles hydroélectrolytiques, en particulier une hypokaliémie non corrigée,

 - une bradycardie cliniquement significative,

 - une insuffisance cardiaque par réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche cliniquement significative,

 - des antécédents de troubles du rythme cliniquement significatifs.

- La moxifloxacine ne doit pas être utilisée en même temps que d'autres molécules provoquant un allongement de l'intervalle QT (Annexe 2).

- Insuffisants **hépatiques** sévères (Child Pugh C) et chez les patients ayant un taux de transaminases cinq fois supérieur à la normale : *données cliniques limitées (sur la base d'études pharmacocinétiques menées chez les patients insuffisants hépatiques : stades A et B de Child-Pugh, il est impossible de déterminer s'il y a ou non une différence entre ces patients et les volontaires sains. Elle s'accompagnerait d'une exposition plasmatique de métabolites supérieure alors que l'exposition de la molécule mère est comparable à celle observée chez les volontaires sains).*

La norfloxacine

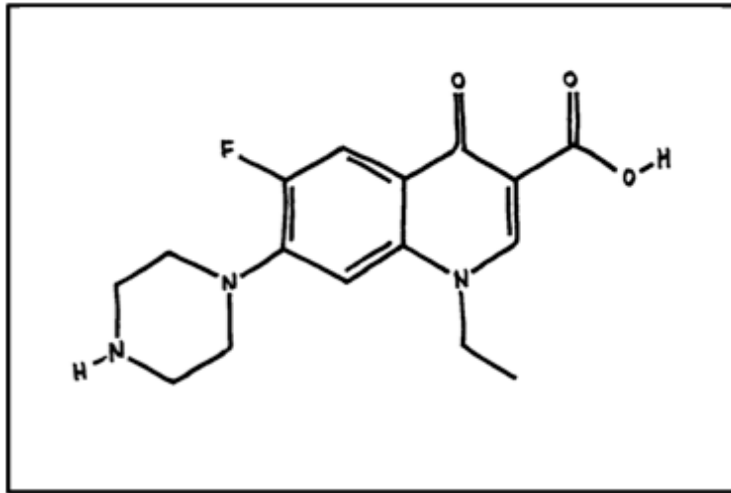


Figure 21 : La norfloxacine

A - Indications

- **Cystites** aiguës non compliquées de la femme de moins de 65 ans.
- Urinaires basses : **prostatiques**.
- **Pyélonéphrites** aiguës simples.
- **Urétrite** gonococcique masculine aiguë, récente, sans signe de dissémination et infection cervicale gonococcique féminine non compliquée de signes cliniques de diffusion pelvienne.
- Infections à ***Pseudomonas aeruginosa*** et à ***Staphylococcus aureus*** (l'émergence de mutants résistants a été décrite et peut justifier l'association d'un autre antibiotique. Une surveillance microbiologique à la recherche d'une telle résistance doit être envisagée en particulier en cas de suspicion d'échec).

La posologie est de 800 mg par jour en deux prises pendant 3 jours en cas de cystites aiguës non compliquées de la femme de moins de 65 ans, pour les autres infections elle est de 800 mg par jour et la durée du traitement sera adaptée en fonction de la pathologie.

B – Pharmacocinétique

Cette molécule présente une **faible liposolubilité**.

A : rapidement absorbée après administration orale, elle subit un **effet de premier passage hépatique**. C'est la molécule qui a la moins bonne biodisponibilité (35 à 40 %).

D : elle a une bonne diffusion prostatique et rénale.

M : son **métabolisme** hépatique est partiellement dépendant du **cytochrome P-450**. Six métabolites ont été identifiés dont l'oxo-norfloxacin. Ils ont une faible activité antimicrobienne.

Ce sont des **inhibiteurs des isoenzymes 1A2** du cytochrome P-450.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les insuffisants hépatiques.

E : 35 à 40% de la dose administrée sont retrouvés dans les urines (70 % sous forme inchangée et 30 % sous forme de métabolites) et 60 à 65% dans les fèces. La demi-vie d'élimination est de 3 à 4 heures.

La demi-vie d'élimination augmente quand la clairance de la créatinine diminue. La posologie préconisée peut être maintenue tant que la **clairance de la créatinine est supérieure à 30 ml/min**. Quand la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/mn, la demi-vie d'élimination est doublée. **En dessous de ce seuil, les conditions d'emploi et la posologie n'ont pas été établies**, une réduction posologique de moitié pourrait alors prévenir le risque d'accumulation.

Remarque : **aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez la personne âgée**, autre que celle dépendant de la fonction rénale.

C – Contre-indications

- **Grossesse ou allaitement** : les données chez les femmes enceintes exposées au 1^{er} trimestre de la grossesse sont nombreuses et rassurantes : son utilisation ne sera envisagée qu'après avoir écarté les autres options disponibles. Le passage dans le lait était très faible pour les dosages effectués sur un petit effectif et en prise unique de 200mg, aucun évènement particulier n'est signalé à ce jour chez des enfants allaités de mères traitées : l'utilisation est envisageable en cours d'allaitement pour des traitements

brefs de 3 à 5 jours. Pour des traitements plus longs, on préférera une autre fluoroquinolone compatible avec l'allaitement (ciprofloxacine ou ofloxacine).

- **Enfants** ou adolescents en période de croissance.
- **Hypersensibilité** à l'un des composants.
- **Antécédents de tendinopathie** induite par cette classe d'antibiotique.

L'ofloxacine

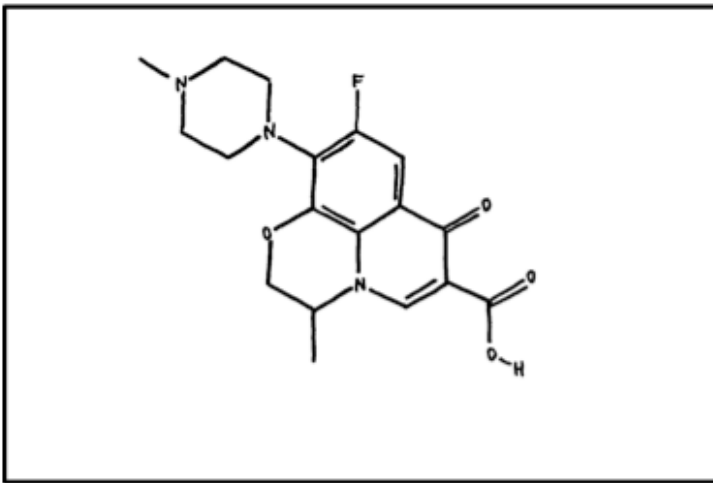


Figure 22 : L'ofloxacine

A – Indications

La posologie est de 400 mg par jour en une ou deux prise(s).

- Infections **urinaires** hautes et basses, compliquées ou non :
 - Cystites aiguës simples non compliquées de la femme adulte non ménopausée : 400mg en une seule prise.
 - Cystites récidivantes, âge supérieur à 65 ans : 5 jours.
 - Dans les autres cas d'infection urinaire basse (stase ou dilatation des voies urinaires par anomalie anatomique ou fonctionnelle, infection sur sonde, immunodépression, diabète, échec d'un traitement antibiotique antérieur) : les schémas raccourcis ne s'appliquent pas.
- Prostatites sévères.
- Infections de l'appareil génital : **urétrites et infections gynécologiques hautes** (*Neisseria gonorrhoeae* ou non gonococciques) : 3 semaines.
- Traitement de relais des infections **ostéo-articulaires**.
- Suppurations **bronchiques**, en l'absence de toute atteinte parenchymateuse : chez le sujet à risque (éthylisme chronique, tabagisme, sujet de plus de 65 ans), chez le bronchitique chronique lors de poussées itératives.
- Infections oto-rhino-laryngologie (**ORL**).

- **Infections sévères dues à des bacilles à gram négatif et à des staphylocoques :** septicémiques, respiratoires, ORL chroniques, urinaires, de l'appareil génital, osseuses et articulaires, cutanées, abdominales et hépatobiliaires.
- Traitement prophylactique post-exposition et traitement curatif de la maladie du **charbon** : 800 mg/jour en deux prises, 8 semaines lorsque l'exposition au charbon est avérée.
- Infection à ***Pseudomonas aeruginosa* et à *Staphylococcus aureus*** (l'émergence de mutants résistants a été décrite et peut justifier l'association d'un autre antibiotique. Une surveillance microbiologique à la recherche d'une telle résistance doit être envisagée en particulier en cas de suspicion d'échec. L'emploi d'ofloxacine dans les infections graves, notamment bactériémiques à *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter*, est déconseillé).
- L'utilisation est possible en **pédiatrie** en cas exceptionnels de traitement d'infections sévères (10 à 15 mg/kg/jour en deux prises quotidiennes, sans dépasser 400 mg/jour en deux prises).
- Les données chez les femmes enceintes exposées au 1^{er} trimestre de la grossesse sont nombreuses et rassurantes. **Son utilisation est envisageable quel que soit le terme de la grossesse** si elle présente un réel avantage.
- La quantité ingérée via le lait est très faible, l'enfant reçoit environ 3% de la dose pédiatrique, mais ce calcul a été effectué sur un petit effectif après des prises orales. Aucun évènement particulier n'est retenu à ce jour chez des enfants allaités de mères traitées, donc **l'utilisation est possible chez la femme qui allaite**.

B – Pharmacocinétique

Cette molécule présente une **liposolubilité** intermédiaire.

A : excellente biodisponibilité (99%).

D : excellente diffusion prostatique, biliaire, pulmonaire, et dans les sécrétions bronchiques.

M : **très peu métabolisée (< 5%)**. Trois métabolites ont été identifiés : l'ofloxacine N-déméthylée (métabolite actif), l'ofloxacine glucuronide et l'ofloxacine N-oxydée.

Chez le sujet **insuffisant hépatique** (par exemple ayant une cirrhose ou une ascite), il est recommandé de ne pas dépasser la **dose maximale** de 400 mg/j (diminution de l'excrétion possible).

E : la voie d'élimination est principalement **rénale** (80 à 90%), sous forme inchangée. La clairance extra-rénale est biliaire (4% sont retrouvés dans les fèces).

La demi-vie d'élimination est de 7 heures. Elle est allongée (peut atteindre 25 à 50 heures) et les clairances totale et rénale sont diminuées en fonction du degré de l'atteinte rénale. Il faut **adapter la posologie au degré de l'insuffisance rénale en espaçant les doses**, et il est conseillé de procéder à un **contrôle** des taux sériques du principe actif chez les insuffisants rénaux et les hémodialysés.

> 20 ml/min : 200 mg toutes les 24 heures.

< 20 ml/min : 200 mg toutes les 48 heures ou 100 mg toutes les 24 heures.

Remarque : en cas **d'obésité** ainsi que chez les patients **immunodéprimés**, augmenter la posologie jusqu'à 600 mg ou 800 mg/jour. L'âge en lui-même n'impose pas une adaptation posologique (la demi-vie est allongée sans modification importante de la concentration sérique maximale).

C – Contre-indications

- **Hypersensibilité** à l'un des composants.

- **Antécédents de tendinopathie** induite par cette classe d'antibiotique.

- **Patients épileptiques.**

- Ce médicament doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique (insuffisant hépatique, cirrhose, ascite) car **le traitement peut provoquer des lésions du foie** (des cas d'hépatites fulminantes pouvant conduire à une insuffisance hépatique, y compris à une issue fatale, ont été rapportées avec l'ofloxacine). **Les patients doivent être avisés d'arrêter le traitement et de contacter leur médecin si des signes et des symptômes de maladie hépatique apparaissent** tels qu'une anorexie, un ictère, une coloration foncée des urines, un prurit ou un abdomen douloureux à la palpation (cf. la section « Partie I – III – A - i – Affections hépatobiliaires »).

La péfloxacine

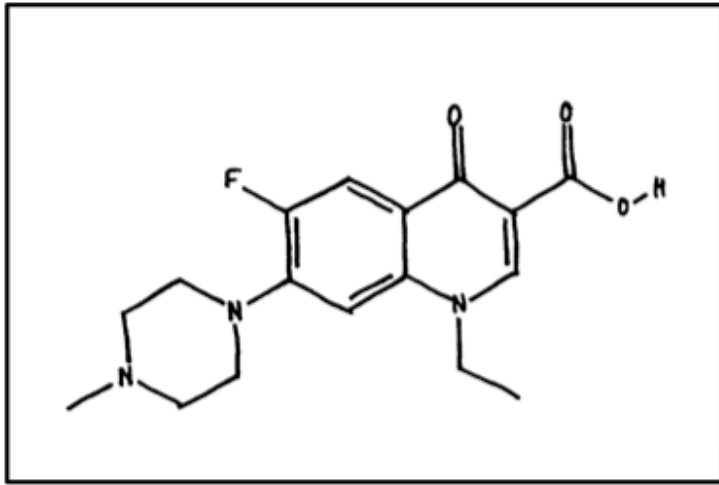


Figure 23 : La péfloxacine

La péfloxacine n'est plus commercialisée depuis le 15/06/2017.

A – Indication

Lorsqu'aucune autre fluoroquinolone en traitement monodose ne peut être utilisée :

- **Cystites** aiguës simples non compliquées de la femme adulte non ménopausée.
- **Urétrites** gonococciques chez l'homme.

La posologie est de 800 mg en **une prise pendant un jour** à prendre **au milieu du repas**, pour éviter les troubles digestifs.

B – Pharmacocinétique

Cette molécule présente une **liposolubilité** intermédiaire.

A : excellente biodisponibilité (>95%). Aucun métabolisme de premier passage hépatique n'a pas été observé après administration orale.

D : la péfloxacine a la meilleure diffusion méningée, une bonne pénétration dans les valves cardiaques, le myocarde, la prostate et le rein.

M : la péfloxacine subit la **biotransformation la plus importante** des fluoroquinolones (supérieure à 60%). Cinq métabolites ont été identifiés : il s'agit de la

péfloxacin N-déméthylée (**métabolite actif plus connu sous le nom de norfloxacin**), de la péfloxacin N-oxydée (métabolite inactif), de l'oxo-norfloxacin et de l'oxo-péfloxacin (métabolites possédant une activité modérée), et de la péfloxacin glucuronide (métabolite inactif).

Chez les **sujets présentant une diminution de la fonction hépatique**, (diminution importante de la clairance plasmatique du médicament entraînant une augmentation importante de la demi-vie d'élimination d'un facteur 3 à 5 ainsi qu'une augmentation importante de l'excrétion urinaire de la péfloxacin inchangée d'un facteur 3 à 4), la posologie quotidienne doit être adaptée par **diminution du rythme** d'administration.

E : l'élimination se fait à 50% par voie rénale (41,7% : 20 % déméthylée + 16,2 %-N-oxyde + 5,5% inchangée) + 50% biliaire : péfloxacin inchangée, du dérivé glycuco-conjugué et du dérivé N-oxyde.

Après administration de doses multiples, la clairance totale diminue, associée à une augmentation de la demi-vie d'élimination à cause du phénomène saturable de la clairance non rénale de la péfloxacin. La demi-vie d'élimination est de 12 heures (une activité antibactérienne est décelable durant 5 jours).

Éliminée par le foie, elle ne nécessite **pas d'adaptation à la fonction rénale** (l'administration de doses multiples chez des patients insuffisants rénaux n'a pas permis de démontrer une accumulation). **La péfloxacin est peu dialysable.**

Remarque : **chez les sujets âgés de plus de 65 ans** les valeurs de concentrations sériques atteignent le double de celles observées chez les adultes plus jeunes (l'altération de l'activité métabolique oxydative observée au cours du vieillissement peut diminuer la clairance hépatique), alors que la clairance totale du médicament et le volume apparent de distribution sont réduits par rapport aux adultes plus jeunes. Il n'y avait pas de variation significative de la demi-vie d'élimination : **diviser la dose de moitié chez le sujet âgé de plus de 65 ans (200 mg deux fois par jour à 12 heures d'intervalle).**

C – Contre-indications

- **Grossesse ou allaitement** : les données chez les femmes enceintes exposées au 1^{er} trimestre de la grossesse sont peu nombreuses mais aucun élément inquiétant n'est retenu à ce jour : en dernier recours, si elle présente un réel avantage, son utilisation est

envisageable quel que soit le terme de la grossesse. La quantité ingérée via le lait est faible : l'enfant reçoit environ 4% de la dose maternelle : calcul effectué sur un petit effectif après des prises orales. Sa demi-vie d'élimination plasmatique est longue (14 à 15 heures). Ceci est un facteur de risque d'accumulation chez l'enfant allaité : chez une femme qui allaite il est préférable d'utiliser un autre antibiotique.

- **Enfants ou adolescents** en période de croissance (le risque de tendinopathie, commun à toutes les fluoroquinolones, est particulièrement marqué avec la péfloxacin).

- **Hypersensibilité** à l'un des composants.

- **Antécédents de tendinopathie** induite par cette classe d'antibiotique.

Molécules en cours d'essai clinique

(43–47)

L'histoire des fluoroquinolones n'est pas prête de s'arrêter, et le pharmacien sera peut-être dans le futur amené à la délivrance de nouvelles fluoroquinolones dont je cite l'état actuel de la recherche.

- Delafloxacin : phase III « compare to moxifloxacin » débuté en décembre 2016 et on estime la fin en novembre 2018 : pneumonie communautaire acquise (48,49).

- Finafloxacin : phase II « safety and efficacy » terminée : infection à *Helicobacter pylori*. Infection urinaire non compliquée (50,51).

- Zabofoxacin : phase II « safety and efficacy » terminée : pneumonie communautaire acquise (52,53).

- Zoliflodacin : phase II « safety and efficacy » terminée, phase III débuté en juillet 2017 : infection à *Neisseria gonorrhoeae* (54,55).

- WCK 771 : phase I « Bioavailability » terminée (56).

- WCK 2349 : phase I « Bioavailability » terminée (57).

Partie II – Rôle du pharmacien d'officine lors de la dispensation des fluoroquinolones à l'officine

I – Conseils communs à tous les antibiotiques

(58)

Les antibiotiques ne sont pas des médicaments destinés à traiter des symptômes. Ils sont utilisés pour détruire des bactéries responsables d'une infection au sein de cet organisme. Or, dès qu'ils sont introduits dans l'organisme, les antibiotiques s'attaquent plus largement à toutes les bactéries, pathogènes mais aussi commensales. Par ailleurs ces bactéries seront capables d'acquérir des résistances par de multiples mécanismes. Ainsi toute prescription d'antibiotique a un **impact sur l'écologie bactérienne et sur la sélection de résistances** et fait l'objet de préoccupations actuelles en France qui sont justifiées par le taux particulièrement élevé de prescription.

Ainsi il faut veiller à une utilisation optimale de ces médicaments comme on se le doit pour tout antibiotique :

- Il est prescrit par le médecin pour **une infection**, prévue dans l'AMM du médicament. Il faut bien expliquer au patient que ce médicament lui a été prescrit pour son cas à lui spécifiquement cette fois-ci. Le patient ne devra pas reprendre spontanément ce médicament ou le conseiller à une personne de son entourage qui semble présenter les mêmes symptômes.
- La **durée** déterminée devra être respectée. Le pharmacien peut préciser au patient, si ce n'a été fait, la posologie et l'heure de prise du médicament voire l'inscrire sur la boîte. Il faut rappeler au patient que même s'il constate une amélioration en cours de traitement il doit poursuivre son antibiothérapie jusqu'à son terme pour éviter les rechutes car une disparition de la fièvre ou des symptômes n'est pas synonyme de guérison. En absence d'amélioration, voire en cas d'aggravation de la maladie, le patient devra recontacter son médecin traitant.
- Une impression de **fatigue** ne doit pas l'inciter à arrêter son traitement car elle n'est pas toujours imputable à l'antibiotique mais plutôt à la maladie.
- Des troubles digestifs ou des lésions buccales de type aphtes au cours du traitement peuvent être rencontrées mais on peut les prévenir en conseillant de manger davantage

de yaourts. Le pharmacien peut **conseiller la prise de pro-biotiques**. La prise du traitement en cours de repas permet aussi d'atténuer cet effet. En cas de diarrhées importantes il faut tout de même consulter un médecin. Le patient ne doit prendre les autres médicaments antidiarrhéiques usuels en automédication. Notre flore redevient normale en une à deux semaine(s) après l'arrêt de la ciprofloxacine et de la norfloxacine et deux semaines après l'arrêt de la loméfloxacine. Plus de temps est nécessaire pour la péfloxacine.

- Enfin, il est toujours favorable de **rappeler les notions d'hygiène préventive** : lavage des mains, hygiène fécale, désinfection de l'environnement puisqu'il s'agit de traiter un patient atteint d'une pathologie infectieuse.

II – Conseils associés à la dispensation de fluoroquinolones

1/ Le pharmacien doit sensibiliser les patients sur les manifestations cliniques à redouter. Il doit lui donner les recommandations nécessaires pour les éviter et l'informer sur la conduite à tenir en cas de survenue (je re-aborderai les toxicités associées à un terrain particulier dans le chapitre suivant, à savoir les convulsions chez le patient épileptique, un antécédent de réaction d'hypersensibilité, les pathologies rénales ou hépatiques, l'anémie chez le patient déficitaire en G6PD, les myasthénies).

- **L'allongement de l'intervalle QT** qui est visible lors de la réalisation d'un électrocardiogramme ou évoqué suite à des palpitations pendant le traitement doit conduire le patient à informer son médecin.

- **La phototoxicité** est une réaction cutanée (rougeur, irritation, démangeaison), survenant lors de l'exposition aux rayonnements UV : il faut rappeler au patient d'éviter de s'exposer au soleil ou aux rayonnements UV en solarium ou cabines de bronzage et toujours porter un vêtement pour se protéger de toute exposition directe importante au soleil pendant toute la durée du traitement et quelques jours suivant l'arrêt.

- **La cristallurie** étant favorisée par un défaut d'acidification des urines. Il faut rappeler au patient de s'hydrater suffisamment pendant le traitement par fluoroquinolone et éviter toute source d'alcalinisation des urines.

- Il faut avertir les conducteurs de possible **somnolence**.

- **Les neuropathies périphériques** se traduisent par des sensations de brûlures, de fourmillements, de picotements, de douleurs ou encore d'engourdissements, rapidement après le début du traitement. Le traitement par fluoroquinolone devra être interrompu afin d'éviter que ces symptômes ne deviennent irréversibles.

- **Les tendinopathies** sont à évoquer en cas de douleur ou d'inflammation, qui peuvent aller jusqu'à la rupture du tendon. Elles peuvent survenir précocement et jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement, particulièrement chez les personnes âgées, en cas de corticothérapie ou en cas d'activité sportive. Pour en éviter la survenue, le pharmacien peut rappeler au patient de s'abstenir de toute exposition à l'irradiation aux UV, d'activité physique. On peut proposer au patient une supplémentation en antioxydant et en magnésium. En cas de survenue chez un patient d'une tendinopathie lors d'un traitement par fluoroquinolone, cette classe d'antibiotique ne devra plus lui être prescrite. Il est donc important qu'il en informe systématiquement tous les professionnels de santé rencontrés par la suite.

- Il est important de consulter immédiatement un ophtalmologiste si la **vision** se dégrade ou si un quelconque effet au niveau des yeux survient.

- Il faut être attentif au risque de **confusion**, notamment chez les sujets âgés ou si le patient prend du métronidazole.

- **En raison du risque de suicide**, il faut informer les patients et leur entourage notamment s'il présente des antécédents de troubles psychiatriques : il faut parfois penser à mettre en cause un médicament non psychotrope à l'origine de troubles de l'humeur ou du comportement.

2/ Ensuite il est important de s'assurer qu'aucune interaction n'impactera sur la prise de cette classe d'antibiotique : seules les interactions à l'origine d'un échec thérapeutique (pharmacodynamique ou sous dosage) sont rappelées ici. Pour les

interactions susceptibles de potentialiser des effets indésirables ou à l'origine d'un surdosage, se référer à la section « Partie II – III – B - d - Cas de polymédication ».

- Leur activité est réduite lors de la prise concomitante d'**antibiotiques** inhibant la synthèse protéique : aminoside, macrolide, tétracycline, nitrofurantoïne, chloramphénicol, rifampicine.

- Les fluoroquinolones peuvent être prises **pendant ou indépendamment des repas**, sans qu'ils n'affectent l'efficacité, **mis à part si l'alimentation contient des produits riches en cations di ou trivalents** comme le fer ou le calcium, dans les produits laitiers par exemple.

- Il faut rappeler au patient d'espacer les prises en prenant l'antibiotique au moins deux heures avant ou quatre heures après la prise de médicaments contenant des cations di ou trivalents : Al^{3+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} (suppléments minéraux, le sucralfate, les topiques antiacides et chélateurs de phosphates).

- La **résorption** de toutes les fluoroquinolones étant influencée par l'acidité gastrique, elle est diminuée chez les patients qui prennent des **antisécrétoires** (antihistaminiques antiH₂ et inhibiteurs de la pompe à protons).

- Médicaments inducteurs des cytochromes P-450 1A2 et 3A4 (Tableau 2 et Annexe 1).

III – Attitude et conseils associés aux populations particulières

(3,6,10,16,59)

Les propriétés pharmacologiques des fluoroquinolones (pharmacodynamiques et pharmacocinétiques) permettent de mémoriser schématiquement les principales situations à risques qui nécessitent des précautions : en pratique le pharmacien adaptera son attitude en fonction du patient pour qui il dispense la fluoroquinolone.

J'ai identifié quatre situations. (i) Les populations à risque, c'est à dire faisant l'objet d'une contre-indication à l'utilisation de cette famille de molécules ou qui présentent un risque accru à développer un effet indésirable, (ii) les situations pathologiques nécessitant une adaptation de posologie, (iii) les situations particulières fréquemment retrouvées lors de la dispensation de fluoroquinolones, (iv) je terminerai par d'autres exemples où notre vigilance est également nécessaire pour diverses raisons.

A - Les populations faisant l'objet d'une contre-indication

a – Grossesse et allaitement

Du fait de leur passage placentaire et des données cliniques actuellement insuffisantes pour conclure à l'innocuité des fluoroquinolones, il semble prudent d'éviter ces médicaments à moins que le bénéfice ne l'emporte sur le risque.

- Cette préoccupation est fondée sur des données précliniques, puisque ces molécules altèrent la **synthèse de l'ADN** bactérien, on craint un effet abortif si elles sont administrées à des doses toxiques pour la mère. Le risque théorique **d'atteinte des cartilages ou d'effet tératogène** n'a pas été retrouvé ni chez l'animal, ni chez l'Homme exposé *in utéro* (la charge au niveau des articulations, facteur favorisant la genèse des lésions, reste très limité pendant la vie *in utéro*).

- Si une fluoroquinolone est nécessaire après avoir écarté les autres options disponibles, on préférera si possible la **ciprofloxacin**e mieux connue chez la femme enceinte. Si cette option n'est pas adaptée, **l'ofloxacin**e ou la **lévofloxacin**e peuvent être utilisées quel que soit le terme de la grossesse (*cf.* la section « Partie I – IV - Spécificités : caractéristiques propres à chaque fluoroquinolone » pour les données fournies par le CRAT).

- Il n'existe pas d'indication particulière dans un contexte de grossesse.

- Il faut rassurer la patiente quant au risque malformatif lors de la découverte d'une grossesse pendant le traitement par une fluoroquinolone : une exposition accidentelle (les fluoroquinolones sont des antibiotiques souvent prescrits dans les infections urinaires chez la femme jeune) ne justifie pas l'interruption de grossesse.

Du fait du passage dans le lait maternel, les fluoroquinolones sont à éviter en théorie pendant l'allaitement, mais les études récentes ne montrent pas d'effet indésirable chez l'enfant allaité par une mère traitée par une fluoroquinolone (passage faible dans le lait et absorption faible par l'enfant expliquée par le rôle chélateur du calcium).

- Les fluoroquinolones compatibles avec l'allaitement sont la **ciprofloxacin**e ou **l'ofloxacin**e (*cf.* la section « Partie I – IV - Spécificités : caractéristiques propres à chaque fluoroquinolone » pour les données fournies par le CRAT).

b – Pédiatrie

Actuellement en France **les fluoroquinolones ne doivent pas être utilisées en pédiatrie en raison de leur toxicité articulaire grave** qui touche les grosses articulations porteuses (genoux) et peut provoquer une impotence fonctionnelle. De ce fait, l'enfant en période de croissance est une contre-indication mentionnée dans les libellés d'AMM des produits de cette classe : 15 ans dans le cas de la lévofloxaciné, de la loméfloxaciné, de la norfloxaciné et de la péfloxaciné ; 18 ans pour la moxifloxaciné et 5 ans pour la ciprofloxacine et l'ofloxacine.

- Initialement, elles furent contre-indiquées du fait de l'atteinte des cartilages articulaires sur différents modèles animaux en croissance. Mais ceci avait été décrété alors même que l'acide nalidixique était commercialisé chez l'enfant depuis plusieurs années, sans signal de pharmacovigilance bien que cette molécule donne les mêmes lésions articulaires que les fluoroquinolones chez les animaux en croissance, ce que l'on ignorait lors de l'AMM de la molécule. Les rares essais cliniques conduits chez l'enfant sont de faible niveau de preuves (études souvent non comparatives, avec des durées de suivi courtes et incluent trop peu de patients et ne permettent pas d'imputer aux fluoroquinolones les cas de tendinopathies observés chez l'enfant vu que les infections traitées comportent elles-mêmes un risque articulaire). Dans les cas rapportés les symptômes sont légers et transitoires, ils disparaissent à l'arrêt du traitement.

- C'est surtout l'impact écologique qui incite à limiter l'utilisation de ces molécules en pédiatrie. Portant beaucoup plus souvent *Streptococcus pneumoniae* ou *Haemophilus influenzae* que les adultes, on craint une augmentation rapide des souches résistantes.

- Cette contre-indication concernant plus la minimisation du développement de résistances qu'un réel problème de toxicité, une réévaluation en mai 2000 a permis de définir des situations d'exceptions (gravité du pronostic : infections sévères, échec d'un traitement conventionnel) où, en l'absence d'alternative thérapeutique, le bénéfice des fluoroquinolones justifie leur prescription malgré leur risque chez **l'enfant à partir de 5 ans** (limiter autant que possible la durée du traitement). Seuls deux produits ont été retenus : la **ciprofloxacine** et l'**ofloxacine** (10 à 15 mg/kg/jour en deux prises quotidiennes sans dépasser 400 mg par jour en deux prises). Les RCP de ces deux médicaments ont été ainsi modifiés. La contre-indication absolue chez l'enfant a été enlevée mais la prescription pédiatrique doit rester exceptionnelle et ces traitements

doivent être initiés en milieu hospitalier, sous réserve de consentement éclairé du tuteur. Du fait de l'incertitude quant à ce risque d'atteinte articulaire qui pourrait être irréversible, et les données à long terme n'étant pas disponible, les autres fluoroquinolones restent contre-indiquées chez l'enfant et l'adolescent jusqu'à la fin de la période de croissance.

c – Patient épileptique ou à risque de convulsions

Pour un patient épileptique, la mention de « contre-indication » pour la lévofloxacin et l'ofloxacin et la mention « précaution d'emploi - mise en garde » pour les autres fluoroquinolones figure dans les RCP. Mais la survenue d'une crise d'épilepsie doit être anticipée par le pharmacien car toute personne bien portante peut convulser dans certaines circonstances en cas de **fièvre, d'affection** neurologique (par exemple, ischémie cérébrale, traumatisme crânien, AVC, anoxie, tumeur, inflammation, méningite, déséquilibre métabolique ou électrolytique, alcoolisme chronique). Les personnes **âgées** sont aussi plus sensibles à cette toxicité. Un cas de **surdosage** ou de défaut d'élimination favorisera aussi la survenue de cette toxicité. Il faut aussi alerter les patients qui ont recours aux **AINS**, ainsi qu'aux **substances abaissant le seuil épileptogène** (Annexe 5).

d – Cas d'hypersensibilité

Un antécédent d'hypersensibilité à une fluoroquinolone, ainsi qu'avec l'ammonium quaternaire des curares ou encore le groupe des quinolones telles que la chloroquine, méfloquine, tilbroquinol (réactivités **croisées**) **interdit le recours** à cette classe de médicament sur la base de l'anamnèse, puisque les patients peuvent faire des réactions **anaphylactiques** sévères lors de réexposition, c'est pourquoi il faut être vigilant (tout patient victime d'un effet secondaire associé à un traitement par fluoroquinolone est prévenu qu'il devra **toujours le notifier** lors d'un traitement antibiotique ultérieur).

e – Patient souffrant d'affection cardiaque

Il n'y a pas de consensus en terme d'adaptation de posologie puisque l'augmentation du volume liquidien entraîne un risque de sous dosage, mais cette affection entraîne aussi une insuffisance rénale par hypoperfusion et donc un risque de surdosage. Cependant, la prudence est recommandée pour ces patients qui sont prédisposés à l'allongement de l'intervalle QT (la classification des fluoroquinolones est établie dans la section consacrée à ce sujet : « Partie I – III – A - a – Affections cardiaques ». Les recommandations concernant la moxifloxacin sont rappelées également dans la section « Partie I – IV - Spécificités : caractéristiques propres à chaque fluoroquinolone » pour les données précises fournies par le RCP).

B - Situations pathologiques nécessitant une adaptation de posologie

a – Insuffisance rénale

Le pharmacien doit penser à toutes les situations altérant la fonction rénale : qu'elle soit primaire ou secondaire à l'âge, à une insuffisance cardiaque congestive, une déshydratation, une pyélonéphrite ou encore une néphropathie diabétique ; voire iatrogène dû à des médicaments responsables d'insuffisance rénale fonctionnelle ou néphrotoxiques (Annexe 4).

- Il est nécessaire d'adapter la **posologie** (Tableau 3) de la ciprofloxacine, de la lévofloxacine, de la loméfloxacine et de l'ofloxacine (ainsi que de la norfloxacine si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min) (*cf.* la section « Partie I – IV- Spécificités : caractéristiques propres à chaque fluoroquinolone » pour les données précises fournies par le RCP).
- On retrouvera souvent sur la prescription de ces patients des **chélateurs de phosphore** : il faudra leur spécifier le plan de prise afin de ne pas diminuer l'absorption de l'antibiotique.
- **En cas de transplantation rénale**, le risque d'infection est particulièrement élevé justifiant la prescription des fluoroquinolones. Cependant, en plus de l'**hyperparathyroïdie** secondaire préexistante, ces patients bénéficient de la trithérapie

en prévention du rejet de greffe (**corticoïdes, immunosuppresseurs**). Ces médicaments et situations physiopathologiques contribuent à la survenue d'effets indésirables (affection rénale, convulsion, dysglycémie, tendinopathie).

b – Insuffisance hépatique

Au-delà des **affections hépatiques** (comme par exemple une insuffisance hépatique, une cirrhose) il faut inclure tous les patients pour qui la fonction hépatique est diminuée dans notre raisonnement. **L'absence d'activité physique, et à fortiori une immobilisation, diminue le flux sanguin hépatique. Une dénutrition, un syndrome inflammatoire, la polymédication et le tabagisme diminuent aussi l'activité des enzymes hépatiques.**

- La posologie quotidienne de la **péfloxacin**e devra être adaptée par diminution du rythme d'administration.
 - La **moxifloxacin**e est contre-indiquée par manque de données (chez les patients ayant un taux de transaminases cinq fois supérieur à la normale).
 - **L'ofloxacin**e doit être utilisée avec précaution car le traitement provoque lui même des lésions du foie. Il est nécessaire de préciser au patient qu'il devra contacter son médecin en cas de survenue de signes alarmants, notamment une anorexie, un ictère, une coloration foncée des urines, un prurit. Il est en plus recommandé de ne pas dépasser la dose maximale journalière (400 mg) en raison d'une possible diminution de l'excrétion.
- (Cf. la section « Partie I – IV- Spécificités : caractéristiques propres à chaque fluoroquinolone » pour les données précises fournies par le RCP.)

c – Le sujet âgé

On constate une **sur-utilisation** de fluoroquinolone dans cette population puisqu'ils sont enclins aux infections sévères (respiratoires, cutanées et des parties molles) à cause des affections qui affaiblissent les barrières physiques, les mécanismes de clairance et la réponse cellulaire.

Ces patients sont souvent polypathologiques (comorbidités) et donc polymédiqués (interactions) en plus du vieillissement physiologique qui accroit la

sensibilité aux effets indésirables et affecte les paramètres pharmacocinétiques. C'est pourquoi il faut être très vigilant lors de la délivrance de fluoroquinolones. J'invite le pharmacien à se reporter au cas par cas aux recommandations précisées dans les chapitres destinés à chacune des situations. Bien que l'on manque de données dans cette tranche d'âge (manque d'essai thérapeutique mené chez les sujets âgés), cette classe d'antibiotique est souhaitable aussi puisque la prise orale est possible et leur âge ne doit pas les priver de bénéficier de ces molécules.

– Le **vieillissement physiologique** (en plus des pathologies concomitantes telles qu'une insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque voire une déshydratation ou une dénutrition, pour lesquelles on se réfèrera aux paragraphes correspondants) modifie les différentes fonctions de l'organisme, modifiant ainsi la **pharmacocinétique** des médicaments. Il convient de toujours rester vigilant car leur fonction rénale (et hépatique) se dégrade rapidement. Les recommandations d'ajustement de posologie sont précisées pour certaines fluoroquinolones dans les situations où il y aurait un risque d'accumulation sérique du médicament. Les données disponibles dans la littérature sont parfois insuffisantes. Voici un état des lieux des connaissances actuelles :

1- L'absorption n'est pas modifiée au cours du vieillissement : ce sont des acides stables qui ne sont donc pas influencés par l'augmentation du pH gastrique observée chez les sujets âgés. De plus, l'absorption n'est pas affectée par la diminution de la surface villositaire et par le ralentissement de la motilité intestinale puisqu'elles sont absorbées tout le long du tractus intestinal. L'effet de premier passage hépatique est réduit, pouvant entraîner une augmentation de la biodisponibilité de la ciprofloxacine.

2- La masse grasse augmente avec l'âge et la masse maigre diminue, mais malgré leur liposolubilité, le volume de distribution n'est pas modifié.

3- L'altération de l'activité métabolique oxydative observée au cours du vieillissement peut diminuer la clairance hépatique et modifier la clairance totale des fluoroquinolones fortement métabolisées, c'est pourquoi la dose de péfloxacin est divisée de moitié chez le sujet âgé de plus de 65 ans.

4- Le ralentissement de la vitesse de filtration glomérulaire entraîne une diminution de la clairance rénale des fluoroquinolones, et il faudra si nécessaire appliquer les mêmes précautions que celles rappelées chez le patient dont la fonction rénale est diminuée.

(Cf. la section « Partie I – IV- Spécificités : caractéristiques propres à chaque fluoroquinolone » pour les données précises fournies par le RCP.)

– On retrouve fréquemment chez le sujet âgé, la prise d'AINS pour lutter contre les douleurs, de topiques antiacides ou antisécrétoires, d'antihypertenseurs, d'anticoagulants oraux, de médicaments à visée cardiaque et neuropsychiatrique, de traitements pour traiter les dyslipidémies et le diabète. Cette liste n'étant pas exhaustive, se reporter à la section « Partie II – III – B - d - Cas de polymédication » pour une information plus complète.

– Le vieillissement physiologique accroît la sensibilité aux effets indésirables. Par ailleurs les comorbidités responsables d'une accumulation sérique augmentent le risque de survenue des effets dose-dépendants (notamment affections cardiovasculaires, photosensibilité, rénales, neuro et psychiatriques, dysglycémie, gastro-intestinaux, hépatobiliaire, musculo-squelettique). L'apport protéique réduit favorise l'alcalinisation des urines, ce qui constitue un facteur de risque supplémentaire à la toxicité rénale. Sans oublier que la polymédication accroît le risque de survenue de certains effets.

d – Cas de polymédication

Lorsque le pharmacien délivre une fluoroquinolone, il doit connaître les traitements pris par le patient. Des interactions d'ordre pharmacodynamique peuvent être à l'origine d'un échec thérapeutique, potentialiser des effets indésirables et les interactions d'ordre pharmacocinétique sont à l'origine d'un sur ou sous dosage.

Il devra être alerté notamment dès lors qu'il verra prescrit simultanément :

- Cations métalliques, antisécrétoires (antihistaminiques antiH₂ et inhibiteurs de la pompe à protons).
- Médicaments interférant avec les cytochromes P-450 1A2 et 3A4. Il faut vérifier quelle est la fluoroquinolone prescrite lorsque le patient prend un traitement dépendant ou affectant l'activité des cytochromes (Tableau 2 et Annexe 1).
- Cimétidine, furosémide ou méthotrexate (compétition au niveau de l'excrétion) (cf. section « Partie I – II – B – Propriétés pharmacocinétiques communes à l'ensemble des fluoroquinolones »).

- Se reporter aux « Annexes : médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, photosensibilisants, néphrotoxique, pro-convulsivants » et rester vigilant face à d'autres médicaments qui potentialisent la toxicité des fluoroquinolones, on peut citer à titre d'exemple le bicarbonate de sodium, les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (cristallurie), des médicaments connus pour être à l'origine de neuropathies périphériques, les AINS (convulsions), hypoglycémiant, corticoïdes (dysglycémie et tendinopathies), immunosuppresseurs (rein, tendinopathie et convulsions) métronidazole (syndrome confusionnel) (cf. section « Partie I – III - A – Effets indésirables »).

- La flore sera déséquilibrée suite à la prise d'antibiotiques, il faudra donc réaliser un suivi rapproché si le patient est traité par des AVK ou de la digoxine (cf. section « Partie I – III - B – a - 2 – Altération de la flore commensale »).

Autres situations moins fréquentes : Prise concomitante **d'antibiotiques** inhibant la synthèse protéique : aminoside, macrolide, tétracycline, nitrofurantoïne, chloramphénicol, rifampicine (diminution de l'activité).

C – situations particulières fréquemment retrouvées

a – Patient souffrant d'affection gastro-intestinale « Voyageur »

La ciprofloxacine étant indiquée pour lutter contre les infections **gastro-intestinales** (diarrhée du voyageur), il est nécessaire d'inclure ce type de patientelle dans notre arsenal de précautions :

- Il faut penser que la pathologie elle-même peut diminuer **l'absorption** digestive et faire courir le risque d'un échec thérapeutique.
- De même, certains **médicaments dont il bénéficiera temporairement** peuvent réduire l'absorption des fluoroquinolones.
- Enfin, toute diarrhée peut causer une **déshydratation**, c'est pourquoi il faudra penser aux précautions précisées dans la section « Partie II – III – E - a – Patient déshydraté ».

- Bien entendu, le pharmacien, tout comme le prescripteur, ne connaîtra ni les **antécédents**, ni les **traitements** de ce « touriste ». Il sera nécessaire de les vérifier et il devra être d'autant plus vigilant lorsqu'il dispensera cette classe d'antibiotique.

b – Patient sportif

Les sportifs ne doivent pas recevoir de fluoroquinolone à cause du risque de tendinopathies : ils devront diminuer voire **arrêter leur pratique physique pendant la durée du traitement antibiotique puis trois semaines après la fin du traitement**. Ils devront, comme tout patient, être informés et suivis régulièrement. Un guide de surveillance a été publié à leur égard car **ils cumulent souvent plusieurs facteurs de risques** : ils sont plus sujets à avoir des **antécédents de tendinopathies** (35). Ils se retrouvent souvent confrontés à l'usage des fluoroquinolones qui sont efficaces contre les **diarrhées du voyageur** courantes chez les sportifs qui sont en compétition à l'étranger, mais il faudra tout de même privilégier les autres classes d'antibiotiques s'il existe une alternative efficace. Ils ne devront pas consommer de **corticoïdes** de façon concomitante aux fluoroquinolones (qui pourraient être utiles chez le sportif asthmatique à cause du risque de dysglycémie et de tendinopathies).

c – Patient asthmatique

Le sujet asthmatique doit être plus particulièrement informé des signes d'alerte de survenue d'effets indésirables puisqu'il est susceptible d'être traité par de la **théophylline** (qui potentialise le risque de survenue de **convulsions et qui de plus est métabolisée** par les cytochromes P-450 1A2 qui sont inhibés par la ciprofloxacine et la norfloxacine). Leur traitement comporte aussi des **corticoïdes**, il faudra donc faire attention à la survenue de **dysglycémie et de tendinopathies**.

D – Autres situations

a – Patient déshydraté ou dénutri

Il s'agit d'un état pathologique retrouvé dans plusieurs situations (**sujet âgé**, complication d'une **diarrhée**). Cette déshydratation engendre une **insuffisance rénale**, des **désordres hydroélectriques** favorisant le risque d'un allongement de l'intervalle QT.

Les patients dénutris ont une fonction hépatique diminuée et des urines alcalinisées (diète faible en protéine).

b – Patient obèse

Il existe peu de données concernant l'utilisation des fluoroquinolones chez les patients ayant un indice de masse corporelle supérieur à 30 (voire 35 pour certains). Il n'est donc pas possible de donner des recommandations de posologie adaptées ou non à un poids « corrigé » mis à part pour **l'ofloxacin** (cf. la section « Partie I – IV - Spécificités : caractéristiques propres à chaque fluoroquinolone » pour les données précises fournies par le RCP). En cas de nécessité, il faut effectuer un suivi des concentrations (« pic » et « vallée » afin d'évaluer le risque de sur et de sous dosage). L'exposition au risque de **tendinopathie** (cf. la section « Partie I - III-Toxicité ») et de rupture du tendon étant ambiguë, il convient tout de même d'insister sur la mise en garde vis à vis de cette toxicité.

c - Patient déficitaire en « G6PD »

En pratique clinique, « précautions et mise en garde » sont recommandées chez les patients déficitaires en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) en raison de la survenue possible d'épisode hémolytique.

d - Patient souffrant de myasthénie

L'utilisation de fluoroquinolone chez les patients présentant des antécédents de myasthénie grave nécessite des précautions d'emploi afin d'éviter toute aggravation et complication respiratoire.

e - Cas de neutropénie

- Lors du traitement prophylactique des neutropénies fébriles, les fluoroquinolones sont utilisées aux posologies habituellement administrées dans la population générale pendant un temps prolongé. Ces traitements sont associés à une fréquence plus élevée d'effets indésirables. Les rashes et les troubles gastro-intestinaux sont les plus fréquents.

- Lors du traitement d'un épisode infectieux chez des patients neutropéniques et lorsque la fluoroquinolone est le seul antibiotique administré, les posologies utilisées sont plus élevées que chez les patients non neutropéniques car l'absorption médicamenteuse est moindre chez les patients cancéreux du fait de la toxicité des chimiothérapies sur la muqueuse gastro-intestinale. Les posologies élevées de fluoroquinolone sont plus toxiques que des posologies moindres pendant un temps prolongé.

- Lorsque la fluoroquinolone était associée à un ou plusieurs autres antibiotiques, l'incidence des événements indésirables n'était pas significativement différente de celle observée lorsque la fluoroquinolone était utilisée en monothérapie, mise à part la néphrotoxicité et les colites associées aux antibiotiques.

- Il faut s'assurer que la posologie a été adaptée s'il s'agit d'une prescription **d'ofloxacin** (cf. la section « Partie I – IV - Spécificités : caractéristiques propres à chaque fluoroquinolone » pour les données précises fournies par le RCP).

f - Patient infecté par le VIH

Il est parfois difficile de distinguer les effets liés à la maladie et ceux d'origines médicamenteuses. Certaines données suggèrent que la fréquence des réactions anaphylactiques au cours de traitement par la ciprofloxacine peut être augmentée chez

les patients infectés par le VIH (la réaction se produisant généralement après la deuxième exposition). Il faut s'assurer que la posologie a été adaptée s'il s'agit d'une prescription **d'ofloxacine** (cf. la section « Partie I – IV - Spécificités : caractéristiques propres à chaque fluoroquinolone » pour les données précises fournies par le RCP).

g - Le sexe

Il semblerait que les hommes soient plus à risque de tendinopathies, mais c'est le sexe féminin qui serait plus concerné par la toxicité cardiaque et les troubles métaboliques. Cependant, cette constatation n'a aucun impact en pratique clinique puisque le sexe n'est pas un facteur à prendre en compte lors de la délivrance de fluoroquinolones !

Conclusion

Les fluoroquinolones ont déjà une longue histoire : dans les années 1980 on a cherché à étendre le spectre antibactérien, mais depuis la fin des années 1990, la recherche est axée sur **deux autres priorités que sont la toxicité et le risque de survenue de résistances**, qui doivent rester de première importance.

Les effets indésirables associés aux fluoroquinolones sont devenus un sujet de préoccupation important au cours des dernières années, ce qui a engendré un renforcement de la surveillance post-commercialisation. L'ANSM a publié un point d'information concernant le profil de sécurité de ces antibiotiques afin de rappeler aux professionnels de santé que toute prescription doit s'accompagner d'une surveillance particulière (24). Une procédure d'arbitrage a été initiée à la demande de l'Allemagne en février 2017 par le Comité d'Évaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance PRAC de l'Agence européenne des médicaments EMA (60).

Par ailleurs, nous avons conscience que la surconsommation des antibiotiques favorise la survenue de résistances qui à terme limitent l'efficacité de ces molécules. La Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) en a rappelé les règles de bon usage afin de promouvoir leur utilisation raisonnée (17). Il est encourageant de constater que la consommation des fluoroquinolones a diminué en France depuis 2010, mais il nous reste encore des progrès à faire vis-à-vis de nos voisins européens (1).

Les fluoroquinolones ont un avenir prometteur. Elles garderont un intérêt bactériologique à condition que la recherche s'accroisse à la fois sur la réduction des effets indésirables et de l'émergence de résistances. En effet, l'anticipation des toxicités potentielles au vu de la structure chimique offrirait la possibilité de concevoir de **nouvelles molécules dont les effets indésirables seraient amoindris**. Parallèlement, la découverte des mécanismes de mutations de la cible ainsi que l'ampleur de l'importance des pompes à efflux ont fourni un potentiel de recherche pour l'avenir en développant des inhibiteurs de pompes à fluoroquinolones.

De plus, il existe d'autres avenir pour les fluoroquinolones : actuellement antibiotiques, déjà engagées comme médicaments **antirétroviraux**, elles ont également un horizon qui s'ouvre en tant qu'**agents antitumoraux** au vu de leur potentiel à inhiber l'accumulation de HIF-1.

En attendant, les fluoroquinolones actuellement disponibles restent utilisées aujourd'hui et requièrent des précautions impliquant activement le pharmacien d'officine tout comme les prescripteurs.

Bibliographie

1. Bien utiliser les antibiotiques - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [dernier accès le : 8 juill 2017]. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/Bien-utiliser-les-antibiotiques/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/Bien-utiliser-les-antibiotiques/(offset)/0)
2. Sharma PC, Jain A, Jain S. Fluoroquinolone antibacterials : a review on chemistry, microbiology and therapeutic prospects. *Acta Pol Pharm*. 2009;66:587-604.
3. Lipsky BA, Baker CA. Fluoroquinolone toxicity profiles : a review focusing on newer agents. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1999;28:352-64.
4. Damas P. [Fluoroquinolones]. *Rev Médicale Liège*. 1996;51:50-2.
5. Ball P. Adverse drug reactions : implications for the development of fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother*. 2003;51 Suppl 1:21-7.
6. De Sarro A, De Sarro G. Adverse reactions to fluoroquinolones. an overview on mechanistic aspects. *Curr Med Chem*. 2001;8:371-84.
7. Oliphant CM, Green GM. Quinolones : a comprehensive review. *Am Fam Physician*. 2002;65:455-64.
8. Mandell LA, Ball P, Tillotson G. Antimicrobial safety and tolerability : differences and dilemmas. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2001;32 Suppl 1:S72-9.
9. Andriole VT. The quinolones : past, present, and future. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2005;41 Suppl 2:S113-9.
10. Accueil - Base de données publique des médicaments [Internet]. [dernier accès le : 8 juill 2017]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>
11. The PubChem Project [Internet]. [dernier accès le : 8 juill 2017]. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
12. Peterson LR. Quinolone molecular structure-activity relationships : what we have learned about improving antimicrobial activity. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2001;33 Suppl 3:S180-6.
13. doc_num.pdf [Internet]. [dernier accès le : 8 juill 2017]. Disponible sur : http://doc.hubsante.org/doc_num.php?explnum_id=1829
14. Cotelle P, Queffélec C. Les différentes classes de molécules inhibant l'intégrase du VIH1. *Virologie*. 2007;11:163-73.

15. Pubchem. Elvitegravir | C23H23ClFNO5 - PubChem [Internet]. [dernier accès le : 8 juill 2017]. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Elvitegravir>
16. Owens RC, Ambrose PG. Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2005;41 Suppl 2:S144-57.
17. 2015-map-fluoroquinolones-spilf.pdf [Internet]. [dernier accès le : 8 juill 2017]. Disponible sur : <http://www.omedit-paysdelaloire.fr/files/00/00/92/00009245-1612126e1f342a079a4fc0e0f13a16fe/2015-map-fluoroquinolones-spilf.pdf>
18. FLUOROQUINOLONES [Internet]. [dernier accès le : 8 juill 2017]. Disponible sur : <http://www.esculape.com/medicament/fluoroquinolone.html>
19. Muller Y, Andrey D, Emonet S, Harr T, Spoerl D. [Allergies and adverse events associated with fluoroquinolones]. Rev Médicale Suisse. 2015;11:826-30.
20. BIP31.fr 2011, 18, (2), 12-25.pdf [Internet]. [dernier accès le : 8 juill 2017]. Disponible sur : [http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202011,%2018,%20\(2\),%2012-25.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202011,%2018,%20(2),%2012-25.pdf)
21. Kim J, Ohtani H, Tsujimoto M, Sawada Y. Quantitative comparison of the convulsive activity of combinations of twelve fluoroquinolones with five nonsteroidal antiinflammatory agents. Drug Metab Pharmacokinet. 2009;24:167-74.
22. Hayashi N, Nakata Y, Yazaki A. New findings on the structure-phototoxicity relationship and photostability of fluoroquinolones with various substituents at position 1. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48:799-803.
23. Kim GK. The Risk of Fluoroquinolone-induced Tendinopathy and Tendon Rupture. J Clin Aesthetic Dermatol. 2010;3:49-54.
24. Profil de sécurité des quinolones administrées par voie générale - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [dernier accès le : 8 juill 2017]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Profil-de-securite-des-quinolones-administrees-par-voie-generale-Point-d-Information>
25. Prescrire - Tous les articles en Une Pour mieux soigner : des médicaments à écarter - actualisation 2017", 1er février 2017 [Internet]. [dernier accès le : 8 juill 2017]. Disponible sur : <http://www.prescrire.org/fr/3/31/52690/0/NewsDetails.aspx>
26. Wise BL, Peloquin C, Choi H, Lane NE, Zhang Y. Impact of age, sex, obesity, and steroid use on quinolone-associated tendon disorders. Am J Med. 2012;125:1228.e23-1228.e28.

27. Khaliq Y, Zhanel GG. Fluoroquinolone-associated tendinopathy : a critical review of the literature. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2003;36:1404-10.
28. Lewis T, Cook J. Fluoroquinolones and Tendinopathy : A Guide for Athletes and Sports Clinicians and a Systematic Review of the Literature. J Athl Train. 2014;49:422-7.
29. Department of Medicine, Tung Wah Hospital, 12 Po Yan Street, Sheung Wan, Hong Kong, Tam P, Ho CT. Fluoroquinolone-induced Achilles tendinitis. Hong Kong Med J. 2014;20:545-7.
30. Tsai W-C, Yang Y-M. Fluoroquinolone-associated tendinopathy. Chang Gung Med J. 2011;34:461-7.
31. Tsai W-C, Hsu C-C, Chen CPC, Chang H-N, Wong AMK, Lin M-S, et al. Ciprofloxacin up-regulates tendon cells to express matrix metalloproteinase-2 with degradation of type I collagen. J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc. 2011;29:67-73.
32. Pouzaud F, Bernard-Beaubois K, Thevenin M, Warnet J-M, Hayem G, Rat P. In vitro discrimination of fluoroquinolones toxicity on tendon cells : involvement of oxidative stress. J Pharmacol Exp Ther. 2004;308:394-402.
33. Kaleagasioglu F, Olcay E. Fluoroquinolone-induced tendinopathy : etiology and preventive measures. Tohoku J Exp Med. 2012;226:251-8.
34. Saint F, Salomon L, Cicco A, de la Taille A, Chopin D, Abbou CC. [Tendinopathy associated with fluoroquinolones : individuals at risk, incriminated physiopathologic mechanisms, therapeutic management]. Prog En Urol J Assoc Fr Urol Société Fr Urol. 2001;11:1331-4.
35. Research C for DE and. Drug Safety and Availability - Medication Guides [Internet]. [dernier accès le : 8 juill 2017]. Disponible sur : <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm085729.htm>
36. Badal S, Her YF, Maher LJ. Nonantibiotic Effects of Fluoroquinolones in Mammalian Cells. J Biol Chem. 2015; 290:22287-97.
37. Fluoroquinolones (AVELOX, CIPRO, CIPRO XL et LEVAQUIN) - Une aggravation des symptômes chez les patients atteints de myasthénie grave - Pour les professionnels de la santé [Internet]. [dernier accès le : 8 juill 2017]. Disponible sur : <http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2012/15856a-fra.php>
38. bip_2012_no2.pdf [Internet]. [dernier accès le : 8 juill 2017]. Disponible sur : https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/bip_2012_no2.pdf

39. Etminan M, Forooghian F, Brophy JM, Bird ST, Maberley D. Oral Fluoroquinolones and the Risk of Retinal Detachment. JAMA. 2012;307:1414-9.
40. Vig8 - 06.2007.pdf [Internet]. [dernier accès le : 8 juill 2017]. Disponible sur : <http://www.reseau-pic.info/publications/Vigi-Pharma/Vigi%208%20-%2006.2007.pdf>
41. Mizuki Y, Fujiwara I, Yamaguchi T. Pharmacokinetic interactions related to the chemical structures of fluoroquinolones. J Antimicrob Chemother. 1996;37 Suppl A:41-55.
42. ed_fr.pdf [Internet]. [dernier accès le : 8 juill 2017]. Disponible sur : http://refbooks.msf.org/msf_docs/fr/essential_drugs/ed_fr.pdf
43. Home - ClinicalTrials.gov [Internet]. [dernier accès le : 8 juill 2017]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>
44. 745df177c7db7dc91a68926b2eb7ce9a10a4.pdf [Internet]. [dernier accès le : 8 juill 2017]. Disponible sur : <https://pdfs.semanticscholar.org/5bff/745df177c7db7dc91a68926b2eb7ce9a10a4.pdf>
45. Targeting-innovation-antibiotic-drug-d-and-d-2016.pdf [Internet]. [dernier accès le : 8 juill 2017]. Disponible sur : http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/315309/Targeting-innovation-antibiotic-drug-d-and-d-2016.pdf
46. antibiotics-currently-in-clinical-development-03-2017.pdf [Internet]. [dernier accès le : 8 juill 2017]. Disponible sur : <http://www.pewtrusts.org/~media/assets/2017/05/antibiotics-currently-in-clinical-development-03-2017.pdf?la=en>
47. BioCentury [Internet]. [dernier accès le : 8 juill 2017]. Disponible sur : <https://www.biocentury.com/>
48. Study to Compare Delafloxacin to Moxifloxacin for the Treatment of Adults With Community-acquired Bacterial Pneumonia - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [dernier accès le : 8 juill 2017]. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02679573>
49. Pubchem. Delafloxacin | C18H12ClF3N4O4 - PubChem [Internet]. [dernier accès le : 8 juill 2017]. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/abt-492>
50. Efficacy and Safety Study of Finafloxacin Used in Helicobacter Pylori Infected Patients - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [dernier accès le : 8 juill 2017]. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00723502>

51. Pubchem. Finafloxacin | C20H19FN4O4 - PubChem [Internet]. [dernier accès le : 8 juill 2017]. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Finafloxacin>
52. Safety and Efficacy Study of Oral Zabofloxacin in Community Acquired Pneumonia - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [dernier accès le : 8 juill 2017]. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01081964>
53. Pubchem. Zabofloxacin | C19H20FN5O4 - PubChem [Internet]. [dernier accès le : 8 juill 2017]. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9952872>
54. Randomized, Open-label Phase 2 Study of Oral AZD0914 in the Treatment of Gonorrhea - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [dernier accès le : 8 juill 2017]. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02257918>
55. Pipeline [Internet]. Entasis Therapeutics. [dernier accès le : 8 juill 2017]. Disponible sur : <http://www.entasistx.com/pipeline/>
56. Phase I, Open Label, Crossover Food-Effect and Absolute Bioavailability Study of WCK2349 and WCK771 in Healthy Adult Human Volunteers - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [dernier accès le : 8 juill 2017]. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01875939>
57. Study to Evaluate the Effect Of WCK 2349 on the QT/QTc Interval in Health Volunteers - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [dernier accès le : 8 juill 2017]. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02217930>
58. Belenfant S. Les conseils à dispenser en fonction des précautions d'emploi et des mises en garde existantes. 1998;139.
59. CRAT - Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte [Internet]. [dernier accès le : 8 juill 2017]. Disponible sur : <https://lecrat.fr/>
60. Quinolones et fluoroquinolones, SGLT2, selexipag, bendamustine : retour d'information sur le PRAC de février 2017 - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [dernier accès le : 8 juill 2017]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-pour-l-evaluation-des-risques-en-matiere-de-pharmacovigilance-PRAC/Quinolones-et-fluoroquinolones-SGLT2-selexipag-bendamustine-retour-d-information-sur-le-PRAC-de-fevrier-2017-Point-d-Information>
61. Interactions médicamenteuses et cytochromes - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [dernier accès le : 8 juill

- 2017]. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1)
62. Prescrire Campus - À Télécharger - Petit manuel de Pharmacovigilance : 1.22 - Torsades de pointes médicamenteuses en bref [Internet]. [dernier accès le : 8 juill 2017]. Disponible sur : <http://campus.prescrire.org/fr/100/311/47272/0/PositionDetails.aspx>
63. photosensibilisation-d2ed2a51999d95b11afaee6d99ef39f0.pdf [Internet]. [dernier accès le : 8 juill 2017]. Disponible sur : <http://www.sfdermato.org/media/pdf/mini-site/photosensibilisation-d2ed2a51999d95b11afaee6d99ef39f0.pdf>
64. VIDAL - Prescription et populations particulières : Médicaments et fonction rénale - Principaux médicaments néphrotoxiques et lésions rénales induites [Internet]. [dernier accès le : 8 juill 2017]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/recommandations/4044/prescription_et_populations_particulieres_medicaments_et_fonction_renale/principaux_medicaments_nephrotoxiques_et_lesions_renales_induites/
65. Prescrire Campus - À Télécharger - Petit manuel de Pharmacovigilance : 1.24 - Médicaments qui abaissent le seuil de convulsion en bref [Internet]. [dernier accès le : 8 juill 2017]. Disponible sur : <http://campus.prescrire.org/fr/100/311/47279/0/PositionDetails.aspx>

Annexes

Annexe 1 : Médicaments interférant avec les cytochromes P450 (liste non exhaustive) (61)

Inducteur du CYP P-450 1A2 :

Tabac

Inducteurs du CYP P-450 3A4 :

Millepertuis

Anticonvulsivants : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, oxcarbamazépine...

Anti-infectieux : rifampicine, rifabutine, éfavirens, névirapine, griséofulvine

Inhibiteurs du CYP P-450 1A2 :

Fluvoxamine

Fluoroquinolones : ciprofloxacine, norfloxacine

Inhibiteurs du CYP P-450 3A4 :

Inhibiteurs de protéases

Antifongiques Azolés : kétoconazole, itraconazole, fluconazole, posaconazole

Macrolides : érythromycine, clarithromycine, télithromycine, josamycine

Amiodarone

Diltiazem, vérapamil

Pamplemousse

Substrats du CYP P-450 1A2 :

Clozapine

Ropinirole

Méthadone

Théophylline, caféine

Annexe 2 : Médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (liste non exhaustive) (62)

Antiarythmique Ia et III

Neuroleptiques dont la dompéridone

Antidépresseurs IRS (venlafaxine), IRSS (citalopram, escitalopram) et imipraminique

Opiïde : **méthadone**

Stabilisateur de l'humeur : **lithium**

Anticancéreux : inhibiteurs de tyrosines kinase

Antiémétiques : **-sétron**

Béta₂ stimulants : salbutamol, terbutaline, fénotérol, salmétérol, formotérol

Inhibiteurs de protéase du VIH

Antifongique : fluconazole, posaconazole, voriconazole

Macrolide : spiramycine IV

Autres anti-infectieux : antipaludique (méfloquine, quinine, artemether, luméfántrine), antiparasitaire (pentamidine, triclábendazole)

Antihistaminiques antiH₁ : mizolastine, ébastine

Médicaments contre **l'incontinence urinaire** (trospium, toltérodine, solifénacine)

Médicaments du **trouble de l'érection** : sildénafil, tadalafil, vardénafil

Médicaments provoquant des troubles hydro électriques

Annexe 3 : Médicaments photosensibilisants (liste non exhaustive) (63)

Tétracyclines, (fluoro)quinolones

Sulfamides (antibiotique, diurétique, hypoglycémiants)

Amiodarone

Phénothiazine

Méthotrexate

AINS (voie générale ou locale)

Annexe 4 : Médicaments néphrotoxiques ou provoquant une insuffisance rénale fonctionnelle (liste non exhaustive) (64)

Diurétique

AINS

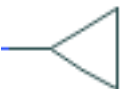
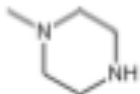
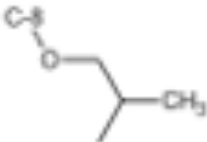
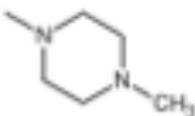
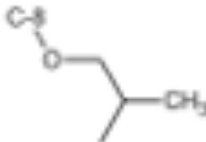
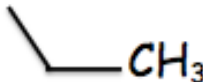
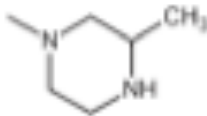
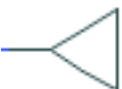
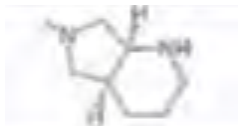
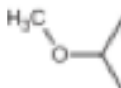
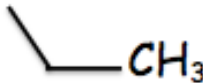
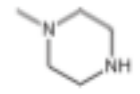
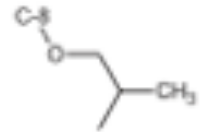
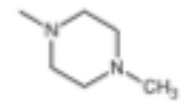
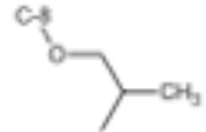
IEC, sartan

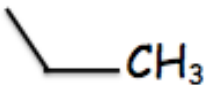
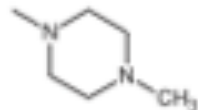
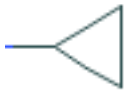
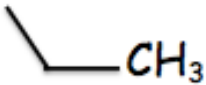
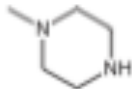
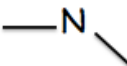
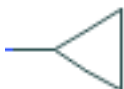
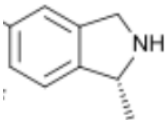
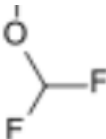
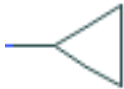
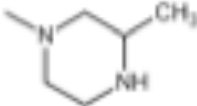
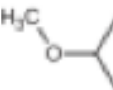
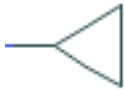
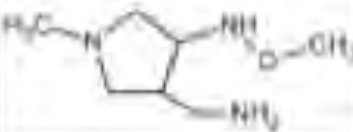
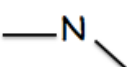
Immunosuppresseur : ciclosporine
Anti-infectieux : aminosides
Cytotoxiques : méthotrexate, sels de platines
Lithium
Produits de contrastes iodés

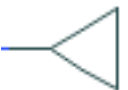
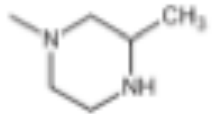
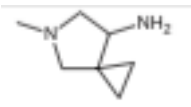
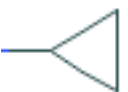
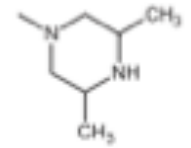
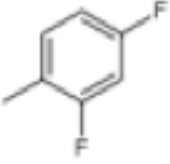
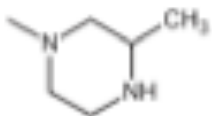
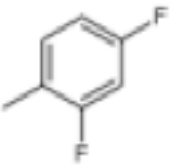
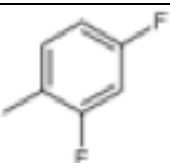
Annexe 5 : Médicaments pro-convulsivants (liste non exhaustive) (65)

Les neuroleptiques
Les **antidépresseurs** : imipraminiques, IRSS, IRS, antihistaminiques antiH₁
Les benzodiazépines
Lithium, méthylphénidate, opioïdes
Anti-Alzheimer, atropiniques, antalgique (néfopam)
Les médicaments du sevrage tabagique (bupropion, varénicline), baclofène
Les antimigraineux : triptans
Les **méthyl xanthines** : caféine et thé, théophylline, aminophylline
Les **bêtalactamines** : pénicillines, céphalosporines (céfazoline) et carbapénème (imipénème)
(Fluoro)quinolones, anti-paludiques, anti-rétroviral
Antémétiques : setrons
Immunosuppresseurs : ciclosporine
Inhibiteurs de la phosphodiesterase V
Alcool

Annexe 6 : Structure détaillée de chaque substituant des différentes fluoroquinolones

Molécule	R1	R5	R7	X8
Ciprofloxacin				
Lévofloxacin				
Loméfloxacine				
Moxifloxacin				
Norfloxacin				
Ofloxacin				

Péfloxacin				
Clinafloxacin				
Énoxacin				
Garénofloxacin				
Gatifloxacin				
Gémifloxacin				

Grépaflouxacine		—CH_3		—H
Sitaflouxacine		—H		—Cl
Sparflouxacine		—NH_2		—F
Témaflouxacine		—H		—H
Tosufloxacin		—H		—N—
Trovaflouxacine		—H		—N—

RESUME en français :

Cette thèse présente une vue d'ensemble des fluoroquinolones utilisées *per os* et disponibles en 2017 dans les officines françaises. Elle a pour objectif d'attirer l'attention des pharmaciens sur cette classe de médicaments de prescription courante et sont amenés à délivrer au quotidien, afin d'en rappeler les éléments essentiels. Elle a ainsi été conçue comme un guide de bonne pratique de la délivrance de fluoroquinolones à l'officine. Après un rappel des propriétés pharmacologiques et de la toxicité des fluoroquinolones, en lien avec la structure chimique, une synthèse faite pour aider le pharmacien lors de la dispensation de ces médicaments est proposée.

Titre et résumé en Anglais :

DISPENSATION OF FLUOROQUINOLONES BY OFFICINE PHARMACIST

This thesis is an overview of the FLUOROQUINOLONES used *per os* and available in 2017 in french drugstores. Its goal is to raise awareness on the chemists attention to this class of frequent medical prescription, which they daily deliver, in order to remind them the essential elements of it. It has been specifically written as a guide of good practices on the delivery of Fluoroquinolones in drugstores. After a reviewing of the pharmacological properties, linked to the chemical structure, a synthesis made to help chemists while they deliver those medications.

DISCIPLINE administrative : PHARMACIE

MOTS-CLEFS : Fluoroquinolones, antibiothérapie *per os*, officine, structure chimique, pharmacologie, conseil, bon usage

INTITULÉ DE L'ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier – Toulouse III
Faculté des sciences pharmaceutiques
35, chemin des maraîchers
31062 Toulouse cedex 9

Directeur de thèse : JOUANJUS Émilie