**Quinolones et Fluoroquinolones: des décennies de développement et d’utilisation**

**Le point sur les molécules vétérinaires**

Parmi les agents antimicrobiens, la classe des 4-quinolones suscite un intérêt considérable depuis sa découverte en 1962 avec l’acide nalidixique, et son introduction en usage clinique en 1967, marquant ainsi le début de cinq décennies de développement et d’utilisation. Depuis, des progrès non négligeables ont été accomplis quant à notre compréhension des mécanismes moléculaires d’action des 4-quinolones vis-à-vis des bactéries pathogènes, de l’induction de résistance parmi ces microorganismes, et de la capacité de chacun de ces composés à induire des effets toxiques chez les différents patients traités. Cette revue de la littérature présentera l’état actuel des connaissances pharmacologiques et microbiologiques concernant la famille des 4-quinolones, en détaillant les caractéristiques structurales étroitement liées à leur activité, leur classification, leur spectre antibactérien, leurs mécanismes d’action, leurs propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, leur toxicité et les principaux effets secondaires rapportés, leurs principales indications en médecine vétérinaire, pour enfin conclure par un bref aperçu des mécanismes de résistances décrits vis-à-vis de cette famille d’antibiotique.

**Quinolones and Fluoroquinolones: decades of development and use**

**The veterinary molecules**

Among the antimicribial agents, the 4-quinolone class generates a considerable interest since its discovery in 1962 with nalidixic acid, and its introduction for clinical use in 1967, so marking the beginning of five decades of quinolone development and use. Ever since, significant progress has been made in our understanding of the molecular mechanisms of action of quinolones against pathogenic bacteria, the induction of resistance among these microorganisms, and the potency of each of these compounds to induce toxic and side effects in different treated patients. This review will present the actual state of pharmacologic and microbiologic knowledge on this antibiotic family, by detailing the relation between the structure and the activity of these drugs, the classification, the activity spectrum, the mechanism of action, the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, the main toxic effects and the medicinal interactions, the main indications of the 4-quinolones in veterinary practice, and finally, briefly introducing the bacterial resistances to these molecules.

1. Introduction

Contrairement aux premiers antibiotiques identifiés au cours du siècle passé, les pyridones--carboxyliques ou 4-quinolones (Figure 1) (grande famille des quinolones et fluoroquinolones) ne furent pas isolées à partir d’organismes vivants. La découverte en 1962 de l’acide nalidixique, un agent antibactérien contaminant d’un intermédiaire de synthèse de la chloroquine, et sa commercialisation en 1963 pour le traitement des infections urinaires causées par des bactéries Gram négatives entériques, marquent le début de cinq décennies de développement et d’usage des 4-quinolones. Cependant, l’usage de l’acide nalidixique est resté négligeable du fait d’un spectre très étroit limité aux entérobactéries Gram négatives, d’une forte liaison aux protéines plasmatiques (92-97%), d’une biodisponibilité limitée après une administration orale, d’une demi-vie courte et d’effets secondaires incompatibles avec une utilisation systémique (Walker et Dowling, 2006 Prescott). Le développement de la famille des 4-quinolones dans l’arsenal thérapeutique s’est donc déroulé lentement (Figure 2). Après l’acide nalidixique, suivra l’acide oxolinique, quatre fois plus actif (« efficace »), mais à spectre identique. Un élargissement modéré du spectre antibactérien, mais non de l’efficacité (en terme de concentration minimale inhibitrice ou CMI), sera ensuite obtenu avec la synthèse de l’acide pipémidique, actif en plus sur *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), l’acide piromidique, actif sur une bactérie Gram positive, *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), et enfin la fluméquine, première molécule de la famille à être fluorée en position 6, dont le spectre élargi inclut les bactéries Gram négatives au sens large (Bryskier, 2005). (Figure 2) illustre l’évolution des 4-quinolones depuis la choroquine jusqu’à la découverte de la norfloxacine.

Mais l’étape-clé dans le développement le plus spectaculaire eut lieu en 1980 avec la synthèse des fluoroquinolones par association d’un noyau aromatique en position 7 et d’un atome de fluor en position 6 du noyau pyridone--carboxylique (Figures 1 et 2). La première fluoroquinolone est la norfloxacine qui présente une efficacité 10 à 100 fois supérieure à celle de l’acide nalidixique et un spectre large incluant les bactéries Gram négatives et Gram positives aérobies (excluant toutefois les streptocoques), mais gardant une faible biodisponibilité qui empêche toute utilisation dans le traitement des infections systémiques (Bryskier, 2005). En 1988, aux Etats-Unis, l’enrofloxacine reçoit son enregistrement pour un usage chez les animaux de compagnie et devient ainsi la première fluoroquinolone vétérinaire (Walker et Dowling, 2006). Diverses autres modifications du noyau suivront, mais seulement quelques-unes d’entre elles permettront une amélioration de leurs propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, entre autres, par extension du spectre d’activité aux streptocoques et aux germes anaérobies et par augmentation de leur biodisponibilité et de leur demi-vie, autorisant ainsi une administration quotidienne unique. Les recherches actuelles s’orientent vers des molécules présentant une efficacité *in vivo* et *in vitro* encore augmentée vis-à-vis des coques Gram positifs du genre *Streptococcus*, une bonne tolérance neurologique et cardiologique, et dépourvues d’effet phototoxique.

Le spectre d’activité étendu et les propriétés pharmacocinétiques améliorées des 4-quinolones par rapport aux premiers membres du groupe ont permis à ces agents antibactériens relativement peu connus jusque-là, de se classer aujourd’hui parmi les antibiotiques les plus utilisés au monde, avec des ventes atteignant 3 milliards de dollars US en 1997 (Appelbaum et Hunter, 2000 ; Emmerson et Jones, 2003). De plus, sur le plan de la recherche et du développement, la famille des 4-quinolones représente encore actuellement, une des classes thérapeutiques les plus dynamiques et prometteuses (Bryskier, 2005).

Cette revue de la littérature présentera l’état actuel des connaissances pharmacologiques et microbiologiques concernant la famille des 4-quinolones, en détaillant les caractéristiques structurales étroitement liées à leur activité, leur classification, leur spectre antibactérien, leurs mécanismes d’action, leurs propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, leur toxicité et les principaux effets secondaires rapportés, leurs principales indications en médecine vétérinaire, pour enfin conclure par un bref aperçu des mécanismes de résistances décrits vis-à-vis de cette famille d’antibiotique.

1. Relations structure-activité

Il existe une relation complexe entre la structure des 4-quinolones, leur activité antibactérienne, les effets secondaires qu’elles engendrent, et l’émergence de mutants résistants. Depuis la fin des années 60, les scientifiques n’ont cessé de tenter d’améliorer l’efficacité de ces molécules et leurs propriétés pharmacocinétiques, d’élargir leur spectre d’activité et d’en réduire les effets toxiques. (Figure 1) représente le noyau des pyridones--carboxyliques, commun à toutes les 4-quinolones, au niveau duquel des substitutions atomiques appliquées en diverses positions stratégiques, permettent la création de nouvelles molécules aux propriétés pharmacologiques et antibactériennes distinctes. Cette figure illustre également les deux structures cycliques envisageables: le noyau naphtyridone des quinolones et de quelques fluoroquinolones, avec un atome d’azote en position 1 et 8 (dérivé 1,8 naphtyridine), et le noyau quinoléine de la plupart des fluoroquinolones, avec un atome d’azote en position 1 et un atome de carbone en positon 8. Ainsi, toutes les fluoroquinolones ont en commun:

-un atome d’azote variablement substitué en position 1 (R1);

-un groupement carboxyle non substitué en position 3 ;

-un groupement cétone non substitué en position 4 ;

-un atome de fluor en position 6 (R6);

-un noyau aromatique variable en position 7 (R7).

(Figure 3) illustre les influences des différentes fonctions chimiques et de leurs éventuelles substitutions au sein du noyau des fluoroquinolones et (Figure 4) présente la structure chimique des différentes quinolones et fluoroquinolones enregistrées pour un usage en médecine vétérinaire en Belgique. Le substituant en position 1 influence l’activité antibactérienne globale de la molécule, ainsi que ses propriétés pharmacocinétiques, et la présence d’un groupement cyclopropyl au niveau de cette position (comme pour l’enrofloxacine, la danafloxacine, l’orbifloxacine et la pradofloxacine) assure une activité contre les germes Gram négatifs et Gram positifs. Alors que le groupement phényl substituant l’azote en position 1 de la difloxacine améliore l’efficacité de la molécule vis-à-vis des bactéries Gram positives comparativement à l’enrofloxacine (Walker et Dowling, 2006). Les positions 3 et 4 déterminent l’activité antibactérienne de la molécule en influençant l’affinité pour les topoisomérases bactériennes, cibles des fuoroquinolones, alors que la position 2 doit rester libre, étant trop proche du site de fixation sur l’enzyme. La position 5 influence également l’activité antibactérienne et sa substitution par un groupement méthoxy (-O-CH3) permet une activité vis-à-vis des bactéries Gram positives. L’atome de fluor en position 6 qui transforme une quinolone en fluoroquinolone, améliore la pénétration intracellulaire et l’inhibition au niveau de la topoisomérase II (gyrase), ce qui confère un élargissement du spectre en faveur des staphylocoques et des bactéries Gram négatives autres que les entérobactéries. La position 7 influence aussi l’activité antibactérienne, et sa substitution par une sous-unité pipérazine (C4H10N2) augmente l’efficacité vis-à-vis des germes aérobies Gram négatifs, et élargit le spectre aux staphylocoques et à *P. aeruginosa*, alors qu’un groupement pyrrolidine (C4H9N) en cette même position élargit le spectre aux bactéries Gram positives. La substitution par un atome d’halogène en position 8 augmente la demi-vie de la molécule et son efficacité contre les bactéries anaérobies, avec toutefois une phototoxicité résiduelle incompatible avec un usage clinique (Appelbaum et Hunter, 2000 ; Domagala et Hagen, 2003 : livre quinolone antimicrobial agents chap 1 ; Andriole, 2005 ; Bryskier, 2005 ; Bolon, 2009). La substitution de cette position par un groupement méthoxy élargit le spectre aux pneumocoques et assure un ciblage simultané des topoisomérases II et IV, réduisant ainsi la possibilité de développement de doubles mutants résistants aux fluoroquinolones. Parmi les molécules disponibles actuellement, seule la moxifloxacine, réservée à la médecine humaine, présente cette conformation (Blondeau *et al*., 2001 ; Allen *et al.*, 2003 ; Blondeau, 2004 ; Smith *et al*., 2002 ; Andriole, 2005).

1. Classification

Il existe un grand nombre de systèmes de classification des molécules de la famille des 4-quinolones, dont le choix est totalement arbitraire et se base sur la structure chimique (classification chimique), ou sur le spectre antibactérien *in vitro* (classification biologique), ou encore sur la relation structure-activité. Celui que nous retiendrons et détaillerons dans la suite de l’article se base sur la classification biologique des molécules en trois groupes en fonction du spectre d’activité antibactérien *in vitro* et de l’efficacité de la molécule vis-à-vis des pneumocoques et autres streptocoques et des bactéries anaérobies. Il s’agit probablement de la classification la plus pratique pour le clinicien.

Le spectre d’activité antibactérienne peut être subdivisé en trois catégories. On parle de spectre étroit (ou molécules du premier groupe) pour les molécules actives principalement sur les entérobactéries Gram négatives, avec comme premiers représentants de cette classe, l’acide nalidixique et l’acide oxolinique. En outre, l’acide pipémidique actif en plus sur *P. aeruginosa*, l’acide piromidique actif en plus sur *S. aureus* et la fluméquine active sur les bactéries Gram négatives aérobies au sens large, appartiennent également à ce groupe. On parle de spectre large (ou molécules du deuxième groupe) pour les molécules actives sur les bactéries Gram négatives (avec une diminution de la CMI vis-à-vis de *P. aeruginosa*) et Gram positives aérobies et aéro-anaérobies, avec toutefois une efficacité limitée (CMI élevée) sur les pneumocoques et sur certains *S. aureus* multi-résistants rendant impossible l’utilisation clinique de la molécule pour ces deux indications (Ball, 1994 ; Ball, 2000 ; Andriole, 2005 ; Bryskier, 2005). Les molécules présentant un large spectre sont également actives sur les microorganismes intracellulaires tels que *Rickettsia spp*., *Coxiella spp*., *Ehrlichia spp*. et *Mycobacterium spp*., et sur *Mycoplasma spp*. Enfin, on parle de spectre étendu (ou molécules du troisième groupe) pour les molécules actives sur les bactéries à développement anaérobie préférentiel telles que les pneumocoques et autres streptocoques et sur les germes anaérobies strictes, avec des CMI plus basses, compatibles avec un usage clinique. (Tableau 1) résume les principales caractéristiques de chacun des trois spectres décrits précédemment. (Tableau 2) présente quelques représentants de chaque spectre classés en fonction de la structure de leur noyau, et avec une mention particulière pour les molécules disponibles en Belgique pour la médecine humaine et vétérinaire (Nakamura, 1995 ; Paradis *et al*, 2001 ; Garnière *et al*, 2004 ; Horspool *et al*., 2004 ; Wetzstein, 2005 ; Scott *et al*., 2006 ; Silley *et al*., 2007 ; Restrepo *et al*., 2010) .

1. Spectre antibactérien

Les fluoroquinolones ont une excellente activité *in vitro* contre une large variété de microorganimes aérobies Gram négatifs, incluant les *Enterobacteriaceae*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica* et *Pasteurella spp*. dont notamment *P. multocida*. Elles sont également actives sur *Bordetella bronchiseptica*, *Brucella spp*., *Chlamydophila spp*., *Mycoplasma spp*., *Ureplasma spp*, *Mycobacterium spp.* et *Rickettsia spp* (Bryskier, 2005 ; Walker et Dowling, 2006). L’activité de la famille vis-à-vis de *P. aeruginosa* est variable, avec comme composé le plus efficace, la ciprofloxacine, utilisée en médecine humaine et qui est un métabolite de l’enrofloxacine. Les molécules les plus anciennes sont moins actives sur les germes Gram positifs tels que les entérocoques et ont une efficacité faible vis-à-vis des bactéries anaérobies strictes. Les composés récents, tels que la moxifloxacine dont l’usage est réservé à la médecine humaine, compensent cette déficience en présentant une bonne efficacité *in vitro* sur les germes anaérobies stricts au détriment de l’efficacité vis-à-vis des bactéries Gram négatives dont la concentration minimale inhibitrice (CMI) est augmentée (Walker et Dowling, 2006). Cependant, les fluoroquinolones enregistrées pour un usage vétérinaire, à l’exception de la pradofloxacine dont la structure est proche de la moxifloxacine, doivent être considérées comme inefficaces sur les bactéries anaérobies strictes (Silley *et al*., 2007). (Tableaux 3, 4) présentent les CMI de différentes fluoroquinolones vétérinaires vis-à-vis de bactéries pathogènes fréquemment rencontrées chez les animaux. (Tableau 5) présente les CMI de la pradofloxacine et de quatre autres fluoroquinolones vétérinaires vis-à-vis de germes anaérobies strictes.

1. Mécanismes d’action

Le mode d’action des 4-quinolones repose sur leur capacité à traverser les membranes bactériennes, à inhiber spécifiquement la synthèse de l’ADN bactérien, en association à d’autres mécanismes bactéricides. Les 4-quinolones possèdent un mode d’action commun, mais les nombreuses spécificités de structure propres à chaque molécule sont responsables de mécanismes complémentaires qui expliquent leur différence d’activité *in vitro*.

5.1. Passage transpariétal

La pénétration intracellulaire des 4-quinolones est plus complexe chez les bactéries Gram négatives que chez les bactéries Gram positives. En effet, chez les bactéries Gram positives, la paroi est essentiellement composée du peptidoglycan qui ne s’oppose pas à la pénétration des agents antibactériens ; alors que chez les bactéries Gram négatives, la paroi est plus complexe et constitue une barrière importante à la pénétration des antibiotiques. Cette dernière est composée de deux couches, le peptidoglycan comprenant le lipopolysaccharide (LPS) et les porines, et la membrane cytoplasmique. Le passage transpariétal des 4-quinolones s’effectue soit par formation de zones auto-induites hydrophobes dans le LPS déstructuré par la chélation d’ions Mg2+ ; soit par la voie majoritaire des porines qui est un mécanisme non spécifique influencé par la taille de la molécule en présence. La traversée de la membrane cytoplasmique est, quant à elle, un mécanisme mal élucidé, qui semble faire intervenir un transporteur et être influencé par un gradient de pH (Bryskier, 2005).

La concentration des 4-quinolones à l’intérieur de la bactérie résulte d’un équilibre entre la quantité de molécule entrée et celle rejetée à l’extérieur via un mécanisme d’efflux actif, nommé pompes à efflux, décrit chez de nombreuses bactéries, et dont la spécificité dépend de la molécule en présence (Cattoir, 2004 ; Li et Nikaido, 2004 ; Bryskier, 2005).

5.2. Cibles cellulaires

Les cibles des 4-quinolones sont les topoisomérases II (ou gyrase) et IV, qui sont deux enzymes impliquées dans le bon déroulement de la réplication de l’ADN au cours de la croissance bactérienne, et qui sont donc essentielles à la survie de la bactérie. En effet, la gyrase intervient au cours du processus de réplication, et assure le clivage temporaire des deux brins d’ADN, leur ré-assemblement en vue de les surenrouler négativement. La topoisomérase IV, quant à elle, est impliquée dans les processus de décaténation de l’ADN (séparation des ADN nouvellement synthétisés), de séquenciation des chromosomes lors de la division cellulaire, et de relaxation de l’ADN. Les deux enzymes interviennent également dans les processus de réparation, transcription et recombinaison de l’ADN (Bryskier, 2005).

La cible privilégiée des 4-quinolones est la topoisomérase IV chez les bactéries Gram positives, alors que la gyrase est plus sensible à l’attaque de ces antibiotiques chez les bactéries Gram négatives. Cependant, il est intéressant de souligner que certaines molécules à spectre étendu possèdent une caractéristique structurale (présence d’une sous-unité méthoxy en position 8) leur permettant de cibler simultanément les deux enzymes, et limitant de la sorte la probabilité d’émergence de doubles mutants résistants (en tenant compte d’une probabilité relativement faible pour qu’une mutation au niveau de chacune des enzymes survienne) (Blondeau *et al*., 2001 ; Allen *et al.*, 2003 ; Blondeau, 2004 ; Smith *et al*., 2002 ; Andriole, 2005).

5.3. L’effet bactéricide

La gyrase se compose de deux sous-unités GyrA associées à deux sous-unités GyrB et la topoisomérase IV se compose de deux sous-unités ParC associées à deux sous-unités ParE.

(Figure 5) illustre le mode d’action des 4-quinolones lorsque la cible est la gyrase, bien que le processus décrit puisse être extrapolé pour la topoisomérase IV. Les deux enzymes fonctionnent sur base d’un mécanisme de passage de l’ADN double brin à l’intérieur d’une structure en forme de « porte » délimitée par les sous-unités GyrA ou ParC associées en dimère (Figure 5: étape a). La gyrase, tout comme la topoisomérase IV, induit une cassure en quinconce au niveau de l’ADN double brin qui la traverse, et se fixe ensuite de façon covalente sur l’extrémité 5’ libérée. Les 4-quinolones se lient rapidement au complexe formé par la gyrase et l’ADN, avant la cassure de l’ADN (Figure 5: étape b1). La cassure une fois produite, les 4-quinolones fixées sur le complexe gyrase-ADN inhibent la religation de l’ADN, piègent l’enzyme sur l’ADN dans un complexe « 4-quinolones-gyrase-ADN » dit clivé (complexe clivé) (Figure 5: étape b2), et génèrent la formation réversible d’une multitude de complexes clivés tout au long du chromosome bactérien. Cette étape est bactériostatique (Drlica *et al*., 2008).

5.3.1. L’inhibition de la réplication et de la transcription : la bactéricidie lente

L’inhibition de la réplication de l’ADN est la conséquence d’une collision entre les fourches de réplication et les complexes clivés (Figure 5: étape c et figure 7). Cet effet rapide, réversible et bactériostatique, n’explique pas la bactéricidie observée en présence des 4-quinolones, mais il est responsable de l’induction d’événements secondaires impliqués dans cette bactéricidie. En outres, il est intéressant de signaler une inhibition de la réplication 50 à 100 fois plus lente lorsque la topoisomérase IV est la cible primaire des 4-quinolones, ceci s’explique par la localisation de cette dernière derrière les fourches de réplication, à l’inverse de la gyrase située devant celles-ci (Drlica, 2008) (Figures 6 et 7).

Les 4-quinolones en stabilisant la gyrase sur l’ADN empêchent également la progression de l’ARN-polymérase, bloquant de la sorte la synthèse de l’ARN, la transcription et la synthèse des protéines. Ce phénomène est bactériostatique. (Drlica et Hooper, 2003 livre quinolone antimicrobial agents, chap 2 ; Bryskier, 2005).

Enfin, les 4-quinolones activent la réponse SOS, mécanisme de défense aux agressions de l’ADN, en induisant de façon persistante le régulon SOS, dont un des gènes active un inhibiteur de la division cellulaire, ce qui provoque l’apparition de formes bactériennes longues et filamenteuses responsables de la létalité observée. Ce phénomène lent et réversible n’explique pas la rapidité de la bactéricidie constatée en présence des 4-quinolones (Figure 5: étape c) (Drlica, 2008).

5.3.2. La bactéricidie rapide

Des études ont montré que la présence d’inhibiteur de la synthèse de l’ARN ou des protéines (tel que le chloramphénicol) interfère rapidement avec l’action létale des 4-quinolones sans inhiber la formation des complexes clivés et le blocage de la réplication de l’ADN. La bactéricidie rapide induite par les 4-quinolones serait donc en partie liée à l’expression de protéines particulières dites suicides, non impliquée dans la réponse SOS (Chen *et al*., 1996 ; Drlica et Hooper, 2003 livre quinolone antimicrobial agents, chap 2). De plus, un phénomène de fragmentation du chromosome bactérien, dont la cinétique d’occurrence coïncide avec la mort de la bactérie mais dont l’apparition est plus lente que l’inhibition de la réplication, a également été décrit pour expliquer cette bactéricidie rapide. Il peut être induit de deux façons différentes et la contribution relative de chacune de ces deux voies à la mort de la bactérie dépend de la structure de la 4-quinolone impliquée. Ainsi des molécules plus anciennes (telles que l’acide nalidixique) nécessitent la synthèse de protéines suicides et des conditions aérobies (Figure 5: étape d), certaines molécules de dernière génération (telles que la moxifloxacine) provoquent une déstabilisation des complexes clivés par dissociation des dimères GyrA (ou ParC) de la topoisomérase (Figure 5: étape f). Remarquons par contre, que l’action létale de la norfloxacine qui nécessite la synthèse des protéines suicides peut se dérouler en conditions anaérobies (Figure 5: étape e) (Drlica *et al*., 2008).

5.3.3. L’effet paradoxal

Un phénomène intrigant associé à la létalité des 4-quinolones, nommé effet paradoxal, a été décrit en 1975 par Crumplin et Smith. En présence de concentrations en 4-quinolones élevées et supérieures à la concentration optimale bactéricide (COB) qui correspond à 8 fois la CMI pour les fluoroquinolones les plus récentes (Fung-Tomc *et al*., 2000 ; Walker et Dowling, 2006), on observe un déclin de l’activité bactéricide de celles-ci pour atteindre une bactériostase à des concentrations de 15 à 20 fois la CMI (Walker et Dowling, 2006). Plusieurs hypothèses ont été proposées mais aucune n’explique à elle seule ce phénomène non élucidé à ce jour. L’une d’entre elles tient compte de la bactéricidie liée à la production de protéines suicides, dont l’expression est inhibée en présence de concentrations en 4-quinolones suffisamment élevées pour bloquer la synthèse d’ARN (Manes *et al*., 1983 ; Willmott *et al*., 1994) . Cependant, ce phénomène persiste même en absence de blocage de synthèse de protéines (Piddock et Walters, 1992 ; Zhao *et al*., 1992 ; Drlica et Hooper, 2003 livre quinolone antimicrobial agents, chap 2 ; Bryskier, 2005).

5.3.4. En résumé

Le mode d’action des 4-quinolones est donc un processus en deux étapes. La première, réversible, et qui comprend la formation des complexes clivés, bloque la réplication de l’ADN, induit la réponse SOS, et conduit à la filamentation de la bactérie. La deuxième étape, irréversible et responsable de la bactéricide concentration-dépendante, nécessite des concentrations en 4-quinolones plus élevées et induit la libération de fragments d’ADN dépendante ou non de la synthèse de protéines.

1. Considérations pharmacologiques

Les sections suivantes concernant les notions de pharmacologie sont propres aux fluoroquinolones et n’incluent pas de données relatives aux quinolones (à l’exception de la fluméquine) pour des raisons évidentes d’absence d’application actuelle de ces molécules en médecine vétérinaire. Cependant, la fluméquine n’est pas une fluoroquinolone au sens strict du terme, et on observe pour ce composé des différences au niveau de certains paramètres pharmacocinétiques qui seront dans ce cas mentionnées. Les données pharmacologiques discutées dans les paragraphes suivants sont applicables aux fluoroquinolones vétérinaires, bien qu’elles soient souvent issues d’études réalisées avec des molécules provenant de la médecine humaine, les études avec les composés vétérinaires de cette famille faisant défaut.

Un antibiotique est dit temps-dépendant lorsque ses effets dépendent de la durée (T) pendant laquelle la molécule est en contact avec la bactérie à une concentration excédant la CMI (T>CMI). Un antibiotique est dit concentration-dépendant lorsque ses effets dépendent de l’augmentation de sa concentration. Enfin, certains antibiotiques sont encore dits co-dépendants lorsque leur activité dépend à la fois de la dose et de la durée de contact entre le germe et la molécule, les fluoroquinolones appartiennent à cette catégorie (McKellar *et al*., 2004).

Les fluoroquinolones sont des antibiotiques présentant un effet post-antibiotique (EPA) *in vitro* court à modéré, dépendant du temps d’exposition et de la concentration en antibiotique, et *in vivo* modéré à prolongé. Cet effet se manifeste aussi bien sur les bactéries Gram positives que sur les Gram négatives. On définit l’EPA *in vitro*, comme la période d’inhibition de la croissance bactérienne après une brève exposition des microorganismes à un composé antibiotique, l’antibiotique ayant disparu. On définit l’EPA *in vivo*, comme le temps nécessaire pour qu’une population bactérienne dans un tissu traité avec des fluoroquinolones voie sa taille s’accroître d’un log 10, lorsque la concentration en antibiotique au niveau du site infectieux chute sous la CMI (Spreng *et al*., 1995 ; Graig et Andes, 2003 livre quinolone antimicrobial agents, chap8, Martinez *et al*., 2006).

6.1. Propriétés pharmacocinétique (PK)

La pharmacocinétique est la branche de la pharmacologie qui étudie le devenir de la molécule dans l’organisme. Les 4-quinolones ont des propriétés pharmacocinétiques favorables, telles que une absorption rapide, une bonne pénétration tissulaire et une faible liaison aux protéines plasmatiques, ce qui explique leur utilisation répandue dans de nombreux syndromes cliniques.

6.1.1. Biodisponibilité

Bien qu’il existe d’importantes variations de biodisponibilité (F) entre les différentes fluoroquinolones, ainsi qu’entre les différentes espèces animales auxquelles elles sont administrées (Tableaux 6 et 7), d’une façon générale, ces composés sont rapidement absorbés après une administration orale chez les espèces monogastriques. Par contre, les concentrations systémiques atteintes après une prise par voie orale chez les ruminants sont inférieures aux niveaux thérapeutiques. De plus, ces molécules peuvent être administrées sans tenir compte de l’état prandial de l’animal. En effet, l’administration orale postprandiale des fluoroquinolones résulte en une faible diminution (cliniquement non significative) de leur biodisponibilité, en raison de la vidange gastrique provoquant un léger retard et une diminution du pic de concentration plasmatique. En outre, le caractère lipophile de la famille assure une absorption intestinale passive par simple diffusion et, pour les composés les plus lipophiles tels que l’ibafloxacine, la prise d’aliments en même temps que l’antibiotique augmente significativement la biodisponibilité orale et la concentration plasmatique de la molécule. Enfin, on décrit également un phénomène d’absorption active, faisant intervenir des transporteurs saturables et pouvant faire l’objet de liaison compétitive par d’autres médicaments, et localisés au niveau de la membrane apicale des entérocytes du duodénum et du jéjunum (Bryskier 2005 ; Martinez *et al*., 2006).

6.1.2. Liaison aux protéines et distribution tissulaire

L’activité *in vivo*, de même que la capacité de diffusion du sang vers les tissus périphériques d’un agent antimicrobien dépend de sa concentration libre (non liée) et non de sa concentration totale. En outre, un équilibre s’installe entre la concentration libre de la molécule dans le sang et dans les tissus périphériques, de sorte que la concentration libre plasmatique est le reflet de la concentration au niveau des fluides extracellulaires où la majorité des infections ont lieu. D’une façon générale, les fluoroquinolones ont une liaison aux protéines plasmatiques faible à modérée, variant de moins de 10% à 52% selon l’espèce animale et la molécule envisagée. Cependant, il est important de remarquer que la fluméquine, présente quant à elle une liaison aux protéines plasmatiques plus élevée avec une valeur de 75 % chez le veau (Tableau 8). Les fluoroquinolones sont caractérisées par un excellent volume de distribution supérieur à 1 L/kg excédant le volume d’eau total, témoignant de leur bonne diffusion intracellulaire notamment intraphagocytaire et d’une accumulation tissulaire (Martinez *et al*., 2006) (Tableaux 6 et 7). Les concentrations en fluoroquinolones atteintes au niveau des liquides interstitiels, de la peau et des os représentent 35 à 100 % des concentrations plasmatiques, alors que leurs concentrations atteignent 2 à 3 fois les concentrations sériques au niveau des sécrétions bronchiques et du liquide prostatique. Enfin, 25 % de leur concentration plasmatique est atteinte au niveau du liquide céphalo-rachidien avec des concentrations thérapeutiques suffisantes lors d’infections nerveuses et oculaires à bactéries Gram négatives. Des concentrations très élevées sont également décelées au niveau de la bile et des organes d’excrétion comme le foie, l’intestin et le tractus urinaire (Bryskier, 2005 ; Walker et Dowling, 2006).

6.1.3. Métabolisation et élimination

La métabolisation des fluoroquinolones s’effectue au niveau du foie, et fait intervenir l’isoenzyme CYP 1A2 du cytochrome P450 au cours de réactions d’hydroxylation et de glucuronoconjugaison. Cette métabolisation aboutit parfois à la synthèse de composés actifs, citons par exemple la synthèse de ciprofloxacine à partir d’enrofloxacine, la synthèse de sarafloxacine à partir de la difloxacine et la synthèse de composés à faible activité antibactérienne mais synergique avec la molécule mère pour l’ibafloxacine. (Figure 8) présente les formules semi-développées de l’enrofloxacine et de la difloxacine et de leurs dérivés métaboliques respectifs la ciprofloxacine et la sarafloxacine. La part des fluoroquinolones subissant la métabolisation hépatique varie fortement en fonction de la molécule considérée et de l’espèce animale envisagée, et influence avec la dose administrée et la clairance rénale, la demi-vie d’élimination du composé. Ce temps de demi-vie est relativement long et fait des fluoroquinolones des substances idéales pour une administration toutes les 24 à 48 heures (Tableaux 6 et 7). L’élimination des fluoroquinolones éventuellement sous forme active est variable selon la molécule envisagée et s’effectue selon une ou plusieurs des trois voies décrites, à savoir, une élimination rénale par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire, une excrétion biliaire (la voie hépatique), et une sécrétion intestinale active (la voie gastro-intestinale) grâce à des transporteurs localisés au niveau des entérocytes du jéjunum, de l’iléon et du caecum. Ainsi, l’enrofloxacine et l’orbifloxacine sont éliminées essentiellement par voie rénale, la difloxacine subit principalement une métabolisation hépatique, la marbofloxacine, la danofloxacine, l’ibafloxacine et la fluméquine sont éliminées suivant ces deux voies (Coulet *et al*. 2002a et b ; Martinez *et al*., 2006). En outre, l’existence d’un cycle entéro-hépatique augmente considérablement le temps de résidence d’un composé dans l’organisme. Ainsi chez le chien, 80 % de la dose de difloxacine administrée par voie intraveineuse sera éliminée dans les matières fécales par sécrétion biliaire après avoir subi une glucuronoconjugaison hépatique. Le métabolite glucuroné subira ensuite une hydrolyse dans l’intestin, restaurant le composé parent rendu disponible pour une ré-absorption. (Tableaux 6 et 7) présentent une comparaison des volumes de distribution, temps de demi-vie et biodisponibilité de différentes fluoroquinolones vétérinaires, administrées à différentes espèces d’animaux de compagnie et de rente, en fonction de la dose et de la voie d’administration.

6.3. Pharmacodynamie (PD) et relations PK/PD

Les paramètres pharmacodynamiques d’un antibiotique décrivent l’étroite relation existant entre la capacité bactéricide du composé (PD) et sa concentration plasmatique (PK), qui dépend de la dose administrée et des propriétés pharmacocinétiques de la molécule.

Ces dernières années, de nombreuses recherches réalisées sur les relations liant la pharmacocinétique et la pharmacodynamie (PK/PD) des antibiotiques ont fourni des bases rationnelles pour améliorer le choix des molécules, la voie d’administration ainsi que la dose, en fonction de la bactérie impliquée, pour atteindre un résultat thérapeutique optimum.

Pour prédire l’efficacité d’un traitement antibiotique, on définit des critères basés sur les propriétés pharmacodynamiques (microbiologiques) et pharmacocinétiques de la molécule. La CMI de l’agent pathogène est le critère de choix, cependant, utilisée seule, elle ne tient pas compte de la concentration attendue en agent antimicrobien au niveau du site infectieux, des variations individuelles du métabolisme de l’antibiotique et de sa clairance, et du mécanisme impliqué dans la mort de la bactérie. Par conséquent, on définit d’autres critères tels que, pour les antibiotiques dose-dépendants, le rapport entre le pic de concentration sérique (Cmax) et la CMI (Cmax/CMI), et le rapport entre l’aire sous la courbe d’évolution de la concentration plasmatique en fonction du temps pour une durée de 24 heures (AUC24) et la CMI (AUC24/CMI) (McKellar *et al*., 2004 ; Bolon, 2009).

Afin de maximiser le résultat thérapeutique tout en prévenant l’émergence de résistances, il est nécessaire d’adapter le schéma posologique sur base des valeurs des rapports AUC24/CMI et Cmax/CMI. Des études ont ainsi montré qu’un rapport AUC24/CMI ≥ 125 (ou un rapport Cmax/CMI ≥ 10) est associé à une évolution clinique et microbiologique favorable, alors qu’un rapport AUC24/CMI < 100 (ou un rapport Cmax/CMI < 4) est associé à une évolution clinique et microbiologique sub-optimale (une éradication bactérienne insuffisante ou la sélection d’une sous-population de bactéries résistantes). Cependant, ces ratios ne tiennent pas compte de la sévérité de l’infection, et d’autres études suggèrent que des valeurs AUC24/CMI comprises entre 25 et 50 sont suffisantes lors d’infections moins graves, alors que des valeurs supérieures à 125 sont indispensables dans le cas d’atteintes sévères ou chez des patients immunodéprimés. De plus des données cliniques ont montré qu’un rapport AUC24/CMI ≥ 250 lors d’infections sévères permet une éradication bactérienne plus rapide que pour un rapport de 125. Sur base de ces considérations, et en disposant de la (des) CMI du (des) germe(s) impliqué(s) (données disponibles dans le RCP de nombreux antibiotiques ou sur base des résultats de laboratoire lors de demande d’analyse) et de paramètres pharmacocinétiques tels que l’AUC24 et laCmax (également disponible dans le RCP de la préparation commerciale), il devient possible pour un praticien d’adapter le schéma posologique afin qu’il corresponde au mieux à la clinique observée. D’autres études ont montré que la valeur minimale du rapport AUC24/CMI requise pour augmenter les chances de succès d’un traitement avec des fluoroquinolones, lors d’infections à bactéries Gram positives sont de l’ordre de 30-50, alors que ces valeurs sont plus élevées, de l’ordre de 100-125, lors d’infections à germes Gram négatifs. Toutes les données disponibles s’accordent sur le fait que le rapport AUC24/CMI requis pour augmenter la probabilité de succès thérapeutique dépend de la molécule utilisée, de la bactérie en cause et de son potentiel à développer rapidement une résistance, du stade de la maladie et des altérations sous-jacentes de la pharmacocinétique (Wispelwey, 2005 ; Van Bambeke *et al.*, 2005 ; Martinez *et al*., 2006 ;Walker et Dowling, 2006 ; Bolon, 2009).

Les fluoroquinolones sont généralement administrées par voie orale aux petits animaux, aux chevaux et aux pré-ruminants, et par voie parentérale (intraveineuse, intramusculaire et sous-cutanée) aux ruminants, avec une d’administration toutes les 12, 24 voire 48 heures. Probablement plus que pour n’importe quelle autre classe d’antibiotiques, le schéma posologique lors du recours à une fluoroquinolone devrait reposer sur une étude de sensibilité de l’agent pathogène en présence afin d’adapter au mieux le dosage utilisé. Comme mentionné dans le paragraphe précédent, l’efficacité clinique des fluoroquinolones est dépendante de la dose utilisée et de la sensibilité de la bactérie, et des rapports Cmax/CMI ≥ 10 et AUC24/CMI ≥ 125 sont recommandés pour augmenter l’efficacité clinique tout en réduisant la sélection de microorganismes résistants. Cependant, des études ont montré que si ces rapports sont étroitement liés, il existe néanmoins de subtiles différences. Ainsi, pour les agents pathogènes présentant une CMI faible ≤ 0,06 ou une croissance plus lente, le rapport AUC24/CMI influence plus l’efficacité clinique et microbiologique ; alors que pour des bactéries sensibles mais possédant une CMI plus élevée ou une croissance plus rapide (une probabilité de sélection d’une résistance plus importante), le rapport Cmax/CMI semble être un meilleur paramètre de prédiction du succès clinique et microbiologique. L’élaboration appropriée et optimale d’un schéma posologique lors de l’utilisation d’une fluoroquinolones nécessite une connaissance des valeurs de Cmax et AUC24 de la molécule que l’on souhaite utiliser, de la CMI de l’agent pathogène auquel on est confronté vis-à-vis de la fluoroquinolone considérée, et une compréhension des indices pharmacodynamiques. Ignorer un de ces trois principes fondamentaux conduit à un usage inapproprié des fluoroquinolones et contribue à la sélection de bactéries résistantes réduisant la longévité de l’utilisation de cette classe d’antibiotiques en médecine vétérinaire (Martinez *et al*., 2006 ; Walker et Dowling, 2006).

6.4. Interactions médicamenteuses

Les interactions pharmacocinétiques des fluoroquinolones avec d’autres médicaments peuvent intervenir pendant l’absorption intestinale, la métabolisation ou l’élimination rénale. Quand il s’agit d’antibactériens associés, l’interaction survient au niveau de leur métabolisation ou de leur mode d’action. Etant donné la faible liaison des fluoroquinolones aux protéines plasmatiques, il est relativement improbable qu’une interaction médicamenteuse survienne par déplacement de cette liaison.

6.4.1. Interférences avec l’absorption intestinale

Les antiacides contenant de l’hydroxyde d’aluminium et/ou de magnésium, tels que le Maalox®, et le sucralfate, un antiulcéreux contenant des ions Al3+, diminuent la biodisponibilité des fluoroquinolones par formation de complexes non absorbables entre les ions Al3+ et/ou Mg2+ et l’antibiotique. Ce phénomène a été impliqué par certains auteurs dans des cas d’échecs thérapeutiques graves et dans l’émergence de résistance aux fluoroquinolones (Barton *et al*., 2005 ; Bryskier, 2005 ; Cohen *et al*., 2008 ; Bolon, 2009). Par contre, les inhibiteurs des pompes à protons de type anti-H2 (cimétidine, ranitidine) retardent, mais ne diminuent pas l’absorption des fluoroquinolones, et doivent donc être considérés comme une alternative de choix chez des patients nécessitant une protection de la muqueuse gastrique (Dudley, 2003).

6.4.2. Interférences avec le métabolisme

La théophylline et la caféine appartiennent à la famille des méthylxanthines, cependant pour des raisons d’applications vétérinaires évidentes, seules les interactions avec la théophylline seront abordées dans la suite de ce paragraphe. La théophylline, utilisée lors de bronchite obstructive chronique pour ses propriétés bronchodilatatrices, possède un index thérapeutique faible et une importante toxicité digestive, neurologique et cardiovasculaire. Cette molécule est également métabolisée par l’isoenzyme CYP 1A2 du cytochrome P450, dont certaines fluoroquinolones telles que la ciprofloxacine, métabolite actif de l’enrofloxacine, sont des inhibiteurs compétitifs. En effet, par analogie de structure entre la sous-unité 7 pipérazine de la ciprofloxacine et le noyau méthylxanthine de la théophylline, une compétition s’installe entre les deux molécules pour la métabolisation par cet isoenzyme, et l’administration simultanée de ces deux composés peut induire une élévation dangereuse du taux sérique de la théophylline (Qaqish et Polk, 2003 livre quinolone antimicrobial agents, chap7; Briskier, 2005).

Les agents antibactériens peuvent interférer avec les médications anticoagulantes, soit par destruction de la flore fécale intervenant dans le cycle de synthèse de la vitamine K (indispensable au bon déroulement de la coagulation), soit directement par interaction avec le métabolisme de l’anticoagulant. La warfarine est un mélange de deux énantiomères, R moins actif et métabolisé par CYP 1A2, et S responsable de 80 % de l’activité anticoagulante de la molécule et métabolisé par l’isoenzyme CYP 2C9 du cytochrome P450. Par conséquent, une utilisation simultanée de fluoroquinolones et de warfarine ne provoque qu’une faible augmentation du taux plasmatique de l’énantiomère R, sans répercussion sur le temps de saignement. Cependant, des rapports de cas cliniques, résumés par Ellis et collaborateurs en 2000, signalent des saignements inexpliqués chez des patients recevant les deux composés. Trois hypothèses peuvent expliquer ce phénomène : i) une réelle mais rare interaction médicamenteuse liée à une sensibilité individuelle accrue à la forme R de la warfarine ou un profil de métabolisation différent, ii) une réduction de la flore intestinale impliquée dans la synthèse de la vitamine K, ou iii) hypothèse la plus probable, l’état infectieux du patient, responsable par libération de nombreuses cytokines, d’une perturbation du fonctionnement du cytochrome P450 et de ses nombreuses isoenzymes (Randinitis *et al*., 2001 ; Qaqish et Polk, 2003 ; Bryskier, 2005).

6.4.3. Interactions avec d’autres antibiotiques

Nombreuses sont les situations infectieuses où il apparaît raisonnable d’avoir recours à une association d’agents antimicrobiens. Citons par exemple le cas des infections polymicrobiennes à flore mixte aéro- et anaérobie, en présence de bactéries modérément sensibles ou à haut risque de développement de mutants résistants, ou encore lors du recours à un antibiotique tel qu’une 4-quinolone à pouvoir élevé de sélection de bactéries mutantes résistantes. En effet, les quinolones et fluoroquinolones, en altérant la structure de l’ADN (principe de leur mécanisme d’action) provoque une activation de la réponse SOS et d’ADN polymérases particulières sujettes aux erreurs, plaçant ainsi les populations de microorganismes qui y sont exposés dans un état transitoire de mutation (Foster, 2007 ; Boerlin et Reid-Smith, 2008). Il est important de signaler que l’effet *in vitro* d’une association d’antibiotiques n’est pas toujours extrapolable en clinique, de même, une synergie d’association observée pour une espèce bactérienne ne peut être étendue à une autre espèce, ni à d’autres molécules des familles de l’association initiale. Le résultat de l’association dépendra donc de la (des) bactérie(s) en présence et des molécules associées. Ainsi, on peut s’attendre à un effet synergique voir additif ou indifférent lors d’association d’une fluoroquinolone avec une bétalactame, un aminoglycoside, la rifampicine, le métronidazole et la clindamycine. Notons que la rifampicine étant un puissant inducteur de nombreuses isoenzymes du cytochrome P450, il est important de choisir pour l’association une fluoroquinolone à métabolisation hépatique limitée (Temple et Nahata, 1999 ; Qaqish et Polk, 2003 ; Bryskier, 2005).

1. Toxicité et effets secondaires

Bien que les fluoroquinolones soient généralement considérées comme sans danger et plutôt bien tolérées, elles n’en restent pas moins des agents antimicrobiens avec les effets secondaires qu’on leur connaît. De plus, de nombreuses fluoroquinolones initialement disponibles ont vu leur commercialisation interrompue pour des raisons de toxicité. Les toxicités rapportées sont pour la plupart mineures, dépendantes de la dose et de l’individu traité (espèce, âge, état de santé), et disparaissent généralement après l’interruption du traitement. Certaines de ces toxicité sont communes à la famille des fluoroquinolones, alors que d’autres sont liées à une génération, à une seule molécule, ou encore à une caractéristique structurale particulière partagée par un groupe de molécules. D’une façon générale, ces manifestations toxiques sont bien décrites et richement documentées dans le domaine de la médecine humaine, mais les données font bien souvent défaut dans le domaine de la médecine vétérinaire (Martinez *et al.*, 2006).

En médecine humaine, des effets secondaires tels que de la phototoxicité et de la crystallurie obstructive pouvant conduire à une insuffisance rénale aigüe ont été rapportés lors de traitement avec certaines fluoroquinolones. Ces manifestations toxiques ont aussi été observées chez des rongeurs de laboratoire, exposés à des doses élevées de fluoroquinolones issues de la médecine humaine, pendant de longues périodes excédant une durée conventionnelle de traitement, et dans des conditions expérimentales ne reflétant pas un usage conventionnel des produits. A notre connaissance, de telles toxicités n’ont pas été rapportées chez les animaux domestiques traités avec les composés vétérinaires enregistrés (Takizawa *et al*., 1999 ; von Keutz et Schlüter *et al*., 1999 ; Martinez *et al*., 2006).

Comme pour bon nombre d’agents antimicrobiens, les individus traités avec des fluoroquinolones présentent parfois des désordres gastro-intestinaux, tels que de la nausée, de l’anorexie, des vomissements, de la douleur abdominale, et des matières fécales molles voir de la diarrhée. Ces effets secondaires ont été rapportés chez l’homme, chez des animaux de laboratoire et chez les chiens, les chats et les bovins traités avec des molécules vétérinaires (von Keutz et Schlüter *et al*., 1999 ; Owens et Ambrose, 2005 ; Martinez *et al*., 2006 ; Mehlhorn et Brown, 2007 ; Bolon, 2009).

Des effets nerveux centraux incluant des convulsions, de l’ataxie, des vertiges, des tremblements, de l’agitation, de la somnolence et de l’insomnie ont parfois été mis en évidence lors de traitement avec des fluoroquinolones chez l’homme. Certains de ces effets ont également été décrits chez des chevaux, des chiens et des chats traités avec de l’enrofloxacine, et lors de protocoles expérimentaux en conditions éloignées des recommandations d’usage normal du produit chez le chien, le singe rhésus et des rongeurs de laboratoire. Ainsi, l’administration d’enrofloxacine et de difloxacine aux chiens présentant un historique clinique épileptique n’est pas recommandée, étant donné le risque de stimulation excessive du système nerveux central qu’engendrent ces molécules à forte dose (von Keutz et Schlüter *et al*., 1999 ; Owens et Ambrose, 2005 ; Martinez *et al*., 2006 ; Walker et Dowling, 2006 ; Mehlhorn et Brown, 2007 ; Bolon, 2009).

Les fluoroquinolones sont parfois responsables de dysglycémie. Ces anomalies de la glycémie rares, et décrites chez l’homme et des rongeurs de laboratoire, sembleraient survenir chez des individus prédisposés tels que des individus âgés, présentant un diabète de type deux, une insuffisance rénale, et recevant une médication abaissant leur glycémie. Une prudence s’impose lors d’utilisation de molécules possédant une importante clairance rénale chez des individus prédisposés à ce désordre, cependant, aucune publication ne mentionne ce phénomène chez les animaux domestiques (Owens et Ambrose, 2005 ; Bolon, 2009).

L’anaphylaxie, une réaction d’hypersenbilité de type I médiée par des IgE spécifiques des fluoroquinolones, peut parfois survenir rapidement après l’administration de l’antibiotique, et ses manifestations les plus courantes sont de l’urticaire, de l’angioedème, et un choc anaphylactique. Ce phénomène plus fréquent avec des antibiotiques tels que les bétalactames, peut faire l’objet de réactions croisées, et d’une façon générale, les notices des produits vétérinaires contenant des fluoroquinolones recommandent d’éviter le recours à ces composés chez les individus présentant une hypersensibilité connues à une ou plusieurs molécules de la famille (Lipsky et Baker, 1999 ; Owens et Ambrose, 2005 ; Bolon, 2009).

Certaines fluoroquinolones sont connues pour provoquer des troubles du rythme cardiaque se manifestant par une prolongation de l’intervalle QT sur l’électrocardiogramme et pouvant aboutir à de la fibrillation ventriculaire et des cas de mort subite. Ces anomalies cardiaques sont largement documentées en médecine humaine et un phénomène analogue a été décrit chez le chien au cours de procédures expérimentales impliquant des molécules non enregistrées pour la médecine vétérinaire (von Keutz et Schlüter *et al*., 1999 ; Satoh *et al*., 2000 ; Owens et Ambrose, 2005 ; Martinez *et al*., 2006 ; Owens et Nolin, 2006 ; Mehlhorn et Brown, 2007 ; Bolon, 2009).

Une dégénérescence rétinienne aigüe et diffuse associée à un traitement avec de l’enrofloxacine à dose élevée est décrite chez le chat. Elle se manifeste par une mydriase et une cécité temporaire ou permanente. Les facteurs de risques impliqués sont : une dose excessive, une administration intraveineuse rapide, une durée de traitement prolongée, un âge avancé, des interactions médicamenteuses ou une altération de l’état de santé du patient influençant le métabolisme ou l’élimination de la fluoroquinolone. Une prudence s’impose lors de l’utilisation d’une molécule de cette famille chez les chats âgés (métabolisme moins performant, volume de distribution diminué) ou souffrants de troubles métaboliques tels qu’une insuffisance hépatique ou rénale (ayant pour conséquence une augmentation de la demi-vie ou des taux circulants en fluoroquinolones). Toutefois, cette toxicité semble être dépendante de la molécule utilisée et les études réalisées par les firmes pharmaceutiques pour la marbofloxacine, l’orbifloxacine et la pradofloxacine n’ont pas démontré de toxicité oculaire chez le chat (Gelatt *et al*., 2001 ; Wiebe et Hamilton, 2002 ; Walker et Dowling, 2006 ; Ford *et al*., 2007).

Des tendinites et des ruptures spontanées de tendons ont été rapportées pendant et à la suite de traitement avec des fluoroquinolones chez l’homme. En 2004, Yoon et collaborateurs ont investigué l’effet de l’enrofloxacine sur des cultures de tendinocytes provenant de chevaux juvéniles et adultes. Cette étude a mis en évidence une toxicité plus marquée sur les cellules juvéniles, et liée à une inhibition de la prolifération cellulaire, une induction de changements morphologiques et une altération de la synthèse des protéoglycans (Martinez *et al*., 2006). En outre, des arthropathies ont également été décrites chez des chiots (âgés de 10 à 28 semaines) et des poulains âgés de moins d’un an (« foal ») à la suite de traitement avec des fluoroquinolones. Cette toxicité au niveau des cartilages immatures est la conséquence de dégradations subies par les plaques de croissance des articulations portantes telles qu’une vacuolisation cytoplasmique, une dilatation des mitochondries à l’intérieur des chondrocytes, des fissures de la matrice extracellulaire et une perte de collagène et de glycoaminoglycans. Il convient donc d’éviter l’utilisation des fluoroquinolones chez le chien âgé de moins d’un an ou de 18 mois pour les races géantes (Répertoire commenté des médicaments vétérinaires, 2011) et le cheval de moins de trois ans lorsque une antibiothérapie avec une autre molécule est envisageable, et d’une façon générale chez tous les animaux en croissance (Burkhardt *et al*., 1990 ; 1992 a et b ; Burkhardt *et al*., 1997 ; Egerbacher et al., 2001 ; Owens et Ambrose, 2005).

En conclusion, chez les animaux domestiques, les fluoroquinolones sont peu toxiques. On retiendra comme principaux effets indésirables l’érosion des cartilages chez les chiens et les chevaux en croissance, des désordres digestifs tels que nausées et vomissements, et lors de surdosage un risque de symptômes nerveux et une toxicité rétinienne chez le chat.

1. Indications thérapeutiques en médecine vétérinaire

Ce paragraphe ainsi que les tableaux 9 et 10 ont été rédigés sur base des Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) des préparations commerciales vétérinaires à base de quinolones et fluoroquinolones disponibles en Belgique, et consultées sur le site de [**l'AFMPS (Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé**](http://www.fagg-afmps.be/fr/index.jsp))le20 juin 2011 à l’adresse http://www.fagg-afmps.be/fr/**.** (Tableau 9) présente les 4-quinolones vétérinaires enregistrées en Belgique pour chaque espèce cible, et (Tableau 10) présente les indications d’utilisation et formulations des 4-quinolones vétérinaires disponibles en Belgique pour chaque espèce cible.

D’une façon générale, les molécules de la famille des 4-quinolones doivent rester des antibiotiques de seconde ou de troisième intention. A l’exclusion de cas d’extrême urgence tel qu’un pronostic vital en jeu, la décision conduisant à leur utilisation doit se baser sur les résultats d’une culture bactérienne et d’un antibiogramme. Leur utilisation doit être consécutive aux recommandations d’un vétérinaire et ne doit jamais s’appliquer à des animaux sains dans un but prophylactique.

8.1. Chez le bovin

Le traitement du bovin au moyen des fluoroquinolones peut être envisagé par voie parentérale, en injection sous-cutanée, intraveineuse ou plus rarement intra-musculaire, et par voie orale chez le veau (= non-ruminant), mélangé ou non au lait, à l’eau de boisson ou à une solution d’électrolytes. Les indications d’un traitement au moyen des fluoroquinolones dans cette espèce sont les infections respiratoires à *Pasteurella multocida* (*P. multocida*), *Mannheimia haemolytica*, *Histophilus somni* et *Mycoplasma bovis*, rencontrées lors de fièvre des transports et pneumonies du veau. Chez le bovin adulte, les fluoroquinolones sont également indiquées lors du traitement de mammites aigües et suraigües à *Escherichia coli* (*E. coli*). Chez le veau, les fluoroquinolones sont indiquées lors du traitement de diarrhée et de septicémie néonatale à *E. coli* et à *Salmonella enterica.*

La seule quinolone disponible sur le marché belge est la fluméquine. Cette molécule est enregistrée pour un usage chez le veau, elle est administrée par voie orale mélangée au lait et est indiquée lors de troubles digestifs à *E. coli* et *S. enterica* et respiratoires causés par *P. multocida* et *M. haemolytica*.

8.2. Chez le porc

Le traitement du porc au moyen des fluoroquinolones peut être envisagé par voie parentérale, en injection intra-musculaire, et par voie orale chez le porcelet, mélangé ou non au lait ou à l’eau de boisson. Les indications d’un traitement au moyen des fluoroquinolones dans cette espèce sont les infections respiratoires telles que la bronchopneumonie à *P. multocida*, la pleuropneumonie à *Actinobacillus pleuropneumoniae* et la pneumonie enzootique à *Mycoplasma hyopneumoniae*. Chez la truie, les fluoroquinolones sont également indiquées lors du traitement du syndome mammite, métrite, agalactie et de cystite à *E. coli*. Chez le porcelet, les fluoroquinolones sont indiquées lors du traitement de diarrhée et de septicémie néonatale à *E. coli* et à *Salmonella enterica* et lors de rhinite atrophique à *P. multocida*.

Quant aux quinolones, la fluméquine est enregistrée pour un usage chez le porc, elle est administrée par voie orale mélangée au lait ou à l’eau de boisson et est indiquée lors de troubles digestifs à *E. coli* et *S. enterica* et respiratoires causés par *M. haemolytica*.

8.3. Chez la volaille

Le traitement de la volaille au moyen des fluoroquinolones est envisagé par par voie orale, mélangé à l’eau de boisson. Les indications d’un traitement au moyen des fluoroquinolones chez ces animaux sont les infections septicémiques, respiratoires et digestives telles que les pasteurelloses à *P. multocida*, les mycoplasmoses à *Mycoplasma gallisepticum*, les septicémies et autres syndromes à *E. coli*, les pulloroses et autres salmonelloses.

Quant aux quinolones, la fluméquine est enregistrée pour un usage chez le poulet, elle est administrée par voie orale mélangée à l’eau de boisson et est indiquée lors de troubles digestifs à *E. coli* et *S. enterica* et respiratoires causés par *P. multocida*.

8.4. Chez le lapin

Le traitement du lapin au moyen des fluoroquinolones est envisagé par voie orale de manière individuelle au moyen de seringue, et les indications du traitement dans cette espèce sont les infections respiratoires à *P. multocida* et digestives à *E. coli*.

8.5. Chez le pigeon

Le traitement du pigeon non destiné à la consommation humaine au moyen des fluoroquinolones est envisagé par voie orale, mélangé dans l’eau de boisson, et les indications du traitement dans cette espèce sont les salmonelloses causées par *Salmonella enterica*.

8.6. Chez les chiens et chats

Le traitement du chien et du chat au moyen des fluoroquinolones peut être envisagé par voie parentérale, en injection sous-cutanée, par voie orale sous la forme de comprimés ou de gel, et par voie locale chez le chien sous la forme de gouttes auriculaires. Les indications d’un traitement au moyen des fluoroquinolones dans ces deux espèces sont les infections à germes sensibles (tels que *Staphylococcus spp., E. coli, Proteus spp., Pasteurella spp., Klebsiella spp*) des tractus urinaire (inférieur et supérieur) et génital, telles que cystites, métrites et prostatites ; les infections de la peau telles que des surinfections de plaies, des abcès, des pyodermites superficielles et profondes et des otites externes, et des infections des tractus respiratoire et digestif.

8.7. Quid de l’utilisation des 4-quinolones hors RCP

Les indications d’utilisation des quinolones et fluoroquinolones citées dans les paragraphes précédents sont basées sur les RCP des préparations vétérinaires ayant reçu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en Belgique. Toutefois, le recours hors RCP à un médicament vétérinaire contenant une molécule de la famille des 4-quinolones est envisageable moyennant le respect de plusieurs conditions. Afin d’éviter des souffrances inacceptables à un animal, et lorsqu’il n’existe pas de médicament vétérinaire enregistré en Belgique pour traiter l’infection considérée, le vétérinaire est autorisé, à titre exceptionnel, à appliquer le système de la cascade. Ce système autorise, notamment, l’administration d’un médicament vétérinaire destiné à la même espèce cible pour une indication différente de celle mentionnée dans le RCP, ou un médicament vétérinaire enregistré pour une autre espèce cible. Ainsi, l’usage d’une fluoroquinolone vétérinaire est envisageable lors du traitement d’une toux des chenils ou d’une rhinite atrophique à *Bordetella bronchispetica*. De même, le recours aux fluoroquinolones vétérinaires est possible chez les chevaux, les oiseaux, les reptiles et autres nouveaux animaux de compagnie, lors d’infections respiratoires, digestives, urinaires, génitales, cutanées ou encore septicémiques à germes sensibles aux fluoroquinolones. Dans tous les cas, le vétérinaire engage sa responsabilité par rapport aux conséquences de ses choix thérapeutiques (<http://www.cbip-vet.be/fr/texts/frcascade.php>, page web consultée le 20 juin 2011).

1. Résistances bactériennes

Deux mécanismes chromosomiques sont responsables des résistances cliniques dites à haut niveau aux quinolones et aux fluoroquinolones. Le premier correspond à l’accumulation de mutations au sein des gènes *gyr* ou *par* responsables d’altérations au niveau du site de liaison des 4-quinolones sur les topoisomérases qui protègent les enzymes de l’action inhibitrice de l’antibiotique. Le second correspond à la diminution de la concentration intracellulaire en 4-quinolones par une augmentation de l’activité de pompes à efflux ou par diminution de la perméabilité de la membrane externe des bactéries Gram négatives. Ce mécanisme permet une augmentation de la CMI par un facteur compris entre deux et huit alors que l’altération du site de liaison aux topoisomérases confère un niveau de résistance beaucoup plus élevé (Walker et Dowling, 2006).

Depuis quelques années, des souches présentant des résistances sub-cliniques dites à bas niveau aux fluoroquinolones sont apparues. Ces résistances sont dues à la présence de gènes nouvellement acquis, à localisation plasmidique, initialement décrits parmi des souches d’origine humaine appartenant à la famille *Enterobacteriaceae*, et formant 3 groupes de mécanismes repris sous le terme de PMQR pour « Plasmid-mediated quinolone resistance ». Le premier mécanisme PMQR décrit a été baptisé Qnr (pour « quinolone resistance »). Aujourd’hui, cinq groupes de gènes *qnr* ont été identifiés parmi différentes bactéries Gram négatives, à travers le monde et des analogues de ces gènes ont également été décrits chez des bactéries Gram positives (Rodriguez-Martinez *et al*., 2008). Les protéines Qnr en se fixant sur les topoisomérases réduisent l’affinité des fluoroquinolones pour leur cible (Robiczek *et al*., 2006a ;Cavaco *et al*., 2009 ; Wang *et al*., 2009) . Le deuxième mécanisme, de découverte plus récente, est associé à la présence du gène *aac(6’)-Ib-cr* qui code pour une enzyme responsable de l’acétylation de certaines fluoroquinolones telles que la ciprofloxacine et la norfloxacine (Robiczek *et al*., 2006b) . Enfin, le troisième mécanisme découvert encore plus récemment résulte du gène qepA (pour « quinolone efflux pump ») qui code pour une pompe à efflux spécifique des fluoroquinolones hydrophiles dont la ciprofloxacine, la norfloxacine et l’enrofloxacine (Yamane *et al*., 2007 ; 2008). Ces mécanismes PMQR ne confèrent pas seulement des niveaux sub-cliniques de résistance, en effet, leur accumulation contribue à une augmentation de la probabilité d’émergence de souches cliniquement résistantes en présence de niveaux thérapeutiques en fluoroquinolone. De plus, la localisation plasmidique de ces gènes permet une transmission horizontale par conjugaison aux autres bactéries du mileu, et sur ces plasmides peuvent se trouver des gènes de résistance à d’autres antibiotiques avec dès lors des phénomènes de co-sélection de résistances à craindre (Liu *et al*., 2008 ; Poirel *et al*., 2008).

1. Conclusions

Sans nul doute, les 4-quinolones, et plus exactement les fluoroquinolones, présentent des propriétés pharmacologiques et microbiologiques attractives, faisant d’elles l’objet d’importantes investigations au cours des deux dernières décennies. Les 4-quinonlones ont ainsi évolué depuis les molécules utilisées initialement dans le traitement des infections urinaires causées par des bactéries Gram négatives entériques, vers des molécules aux indications cliniques multiples tant en médecine humaine qu’en médecine vétérinaire, et possédant une activité antibactérienne vis-à-vis d’un large spectre de bactéries pathogènes. Cependant, il apparaît inévitable au vu d’une utilité clinique sans cesse grandissante grâce à des améliorations constantes, de voir augmenter les résistances vis-à-vis de ces puissants agents antibactériens. Les résistances aux fluoroquinolones feront d’ailleurs l’objet d’un second article. Toutefois, il est intéressant de souligner dès à présent, que de nouvelles stratégies cliniques doivent être mises au point et adoptées largement afin de retarder et de réduire le risque de développement de résistances. Ces stratégies devraient idéalement inclure les recommandations d’une utilisation appropriée (dose, durée et association éventuelle avec d’autres antibiotiques), ainsi qu’un monitoring continu, à une échelle géographique locale, des profils de résistance de diverses bactéries vis-à-vis des fluoroquinolones. En ce qui concerne leur utilisation en médecine vétérinaire, en dehors de cas d’extrême urgence, la décision conduisant à leur utilisation doit s’appuyer sur les résultats d’une culture bactérienne et d’un antibiogramme, sur les recommandations d’un vétérinaire et jamais chez des animaux sains à titre prophylactique. Enfin, la règle d’une délivrance sur base d’une prescription médicale par un médecin vétérinaire est plus que jamais à respecter.

Bibliographie