

Pharmacovigilance des Fluoroquinolones

Dr Agnès Sommet
Service de Pharmacologie Médicale et Clinique
CHU de Toulouse, Université Paul Sabatier





Quinolones

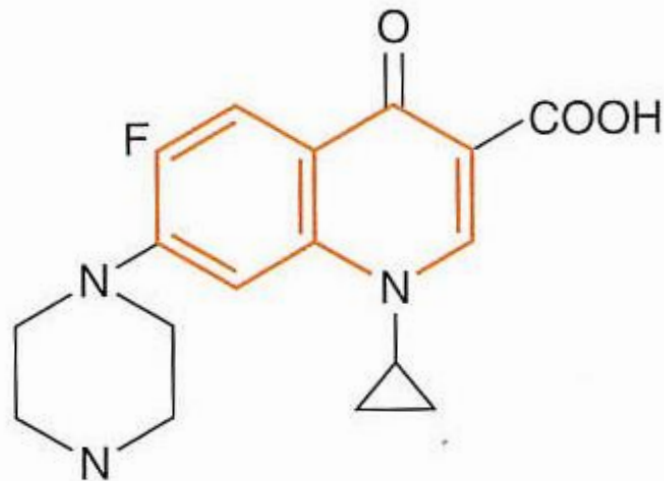
- › Quinolones urinaires : 1^{ère} génération

- › Fluoroquinolones : 2^{ème} génération
 - péfloxacinine : Péflacine ®
 - ciprofloxacine : Ciflox ®
 - ofloxacine : Oflocet®
 - lomefloxacine : Logiflox®
 - lévofloxacine : Tavanic®
 - moxifloxacine : Izilox®

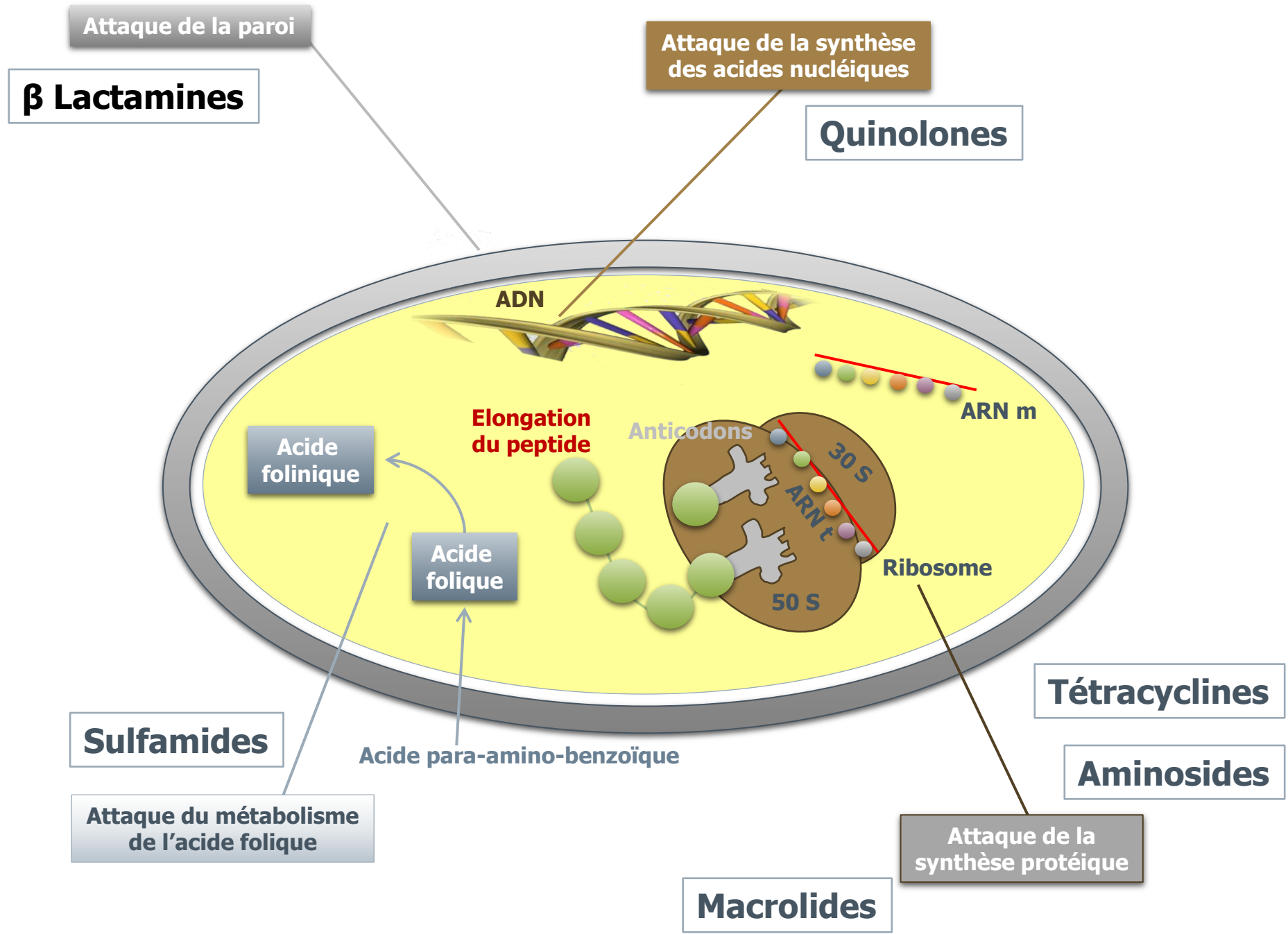


Fluoroquinolones

- › Modification structure : spectre élargi
- › Pharmacocinétique : diffusion tissulaire large (œil, peau, os, prostate)



Ciprofloxacin



Attaque de la paroi

β Lactamines

Attaque de la synthèse des acides nucléiques

Quinolones

Acide folique

Acide folique

Sulfamides

Attaque du métabolisme de l'acide folique

Acide para-amino-benzoïque

Elongation du peptide

Anticodons

30 S
50 S
ARN t

Ribosome

Macrolides

Tétracyclines

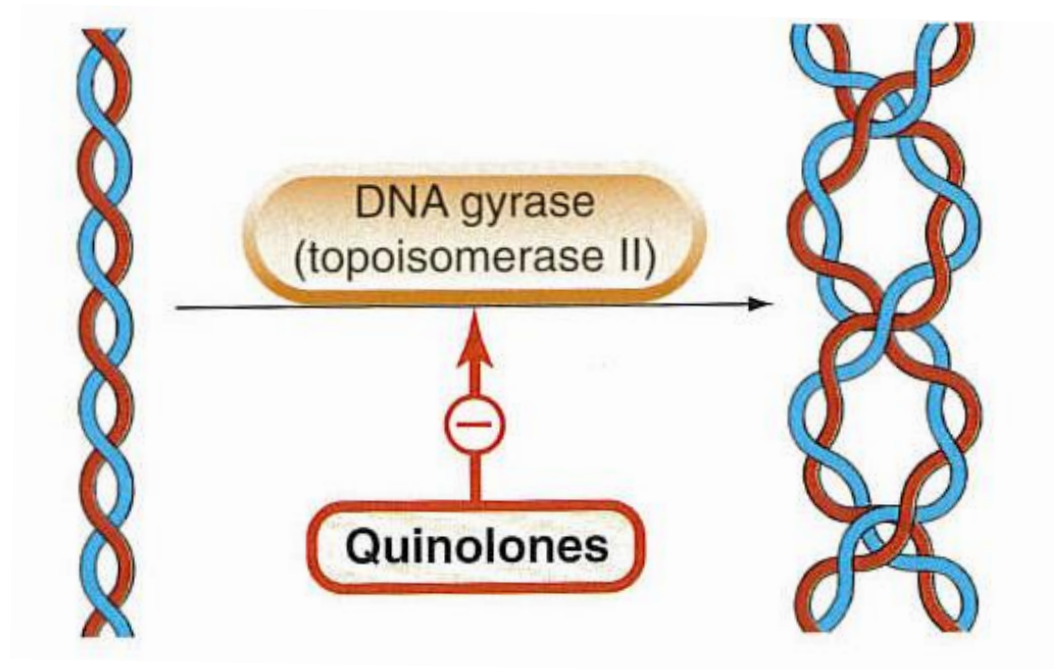
Aminosides

Attaque de la synthèse protéique

ARN m

Mécanisme d'action

- › Inhibition de la DNA-gyrase





Eléments pharmacocinétiques

- › Biodisponibilité voie orale > 70%

- › Fixation protéique

- › Métabolisation hépatique importante (adaptation si IHC)
- › Inhibiteurs CYP1A2 (sauf lévofloxacine)

- › Elimination surtout urinaire (adaptation à fonction rénale)
 - sous forme inchangée
 - sous forme de métabolites

Effets indésirables des fluoroquinolones

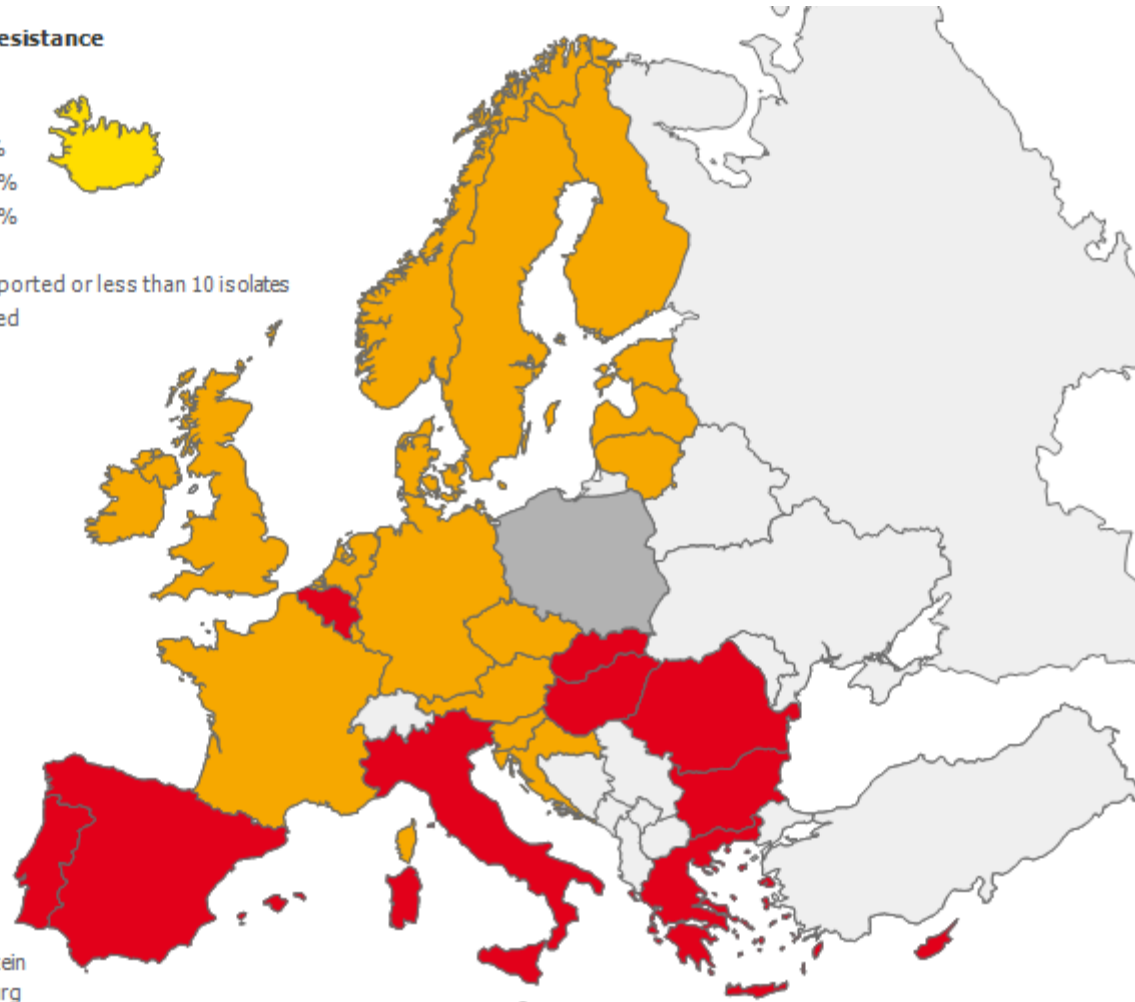
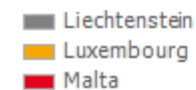
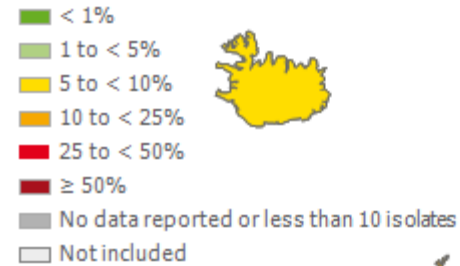
- › Emergence et diffusion de résistances bactériennes
 - Mutation gène ADN-gyrase
 - Modification de structure des porines

 - Ne pas réitérer dans les 6 mois après une infection urinaire
 - Ne pas réitérer dans les 3 mois après une infection respiratoire

 - Font partie des 3 classes « sous surveillance » (Plan National)

Proportion of Fluoroquinolones Resistant (R) Escherichia coli Isolates - 2014

Percentage resistance





Effets indésirables des fluoroquinolones

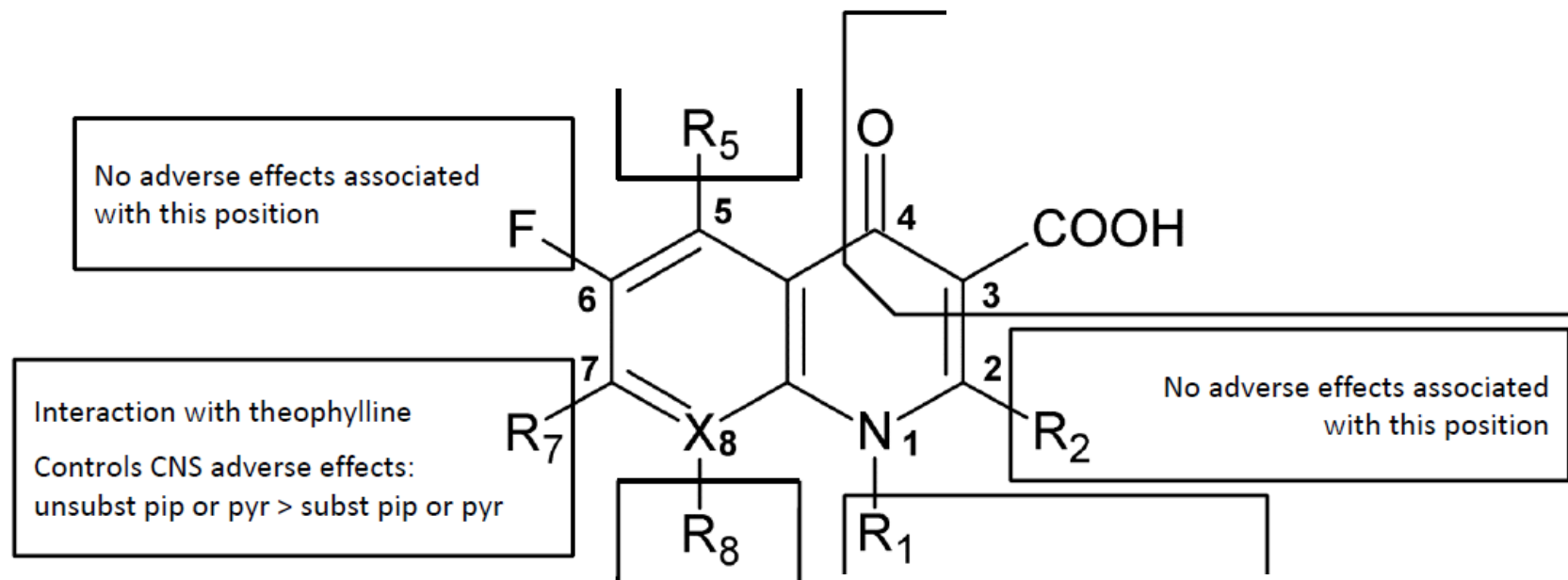
- › Effets digestifs : les + fréquents
 - Nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales
 - Incidence : 2% à 20%
 - Comparable avec autres classes d'antibiotiques
 - Ordre de fréquence :
 - › Péfloxacine > ciprofloxacine > levofloxacine > moxifloxacine
 - › norfloxacine > ofloxacine



Effets indésirables des fluoroquinolones

- › Effets neuropsychiatriques
 - Vertiges, céphalées, somnolence
 - Agitation, délire, confusion mentale (effet GABAergique)
 - troubles visuels
 - Incidence : 1% - 2%
 - Norfloxacin > ciprofloxacine > ofloxacine > pefloxacine > levofloxacine > moxifloxacine
 - Notifications 12,2% (vs 3,6% autres antibiotiques)

 - convulsions



Piperazine : ciprofloxacin,
norfloxacin

Fig. (1). Fluoroquinolone nucleus with the accepted numbering scheme for positions on the molecule. The R indicates possible sites for structural modifications and the X is a carbon or nitrogen atom, depending if it is a quinolone or naphthyridone molecule. Summary of structure-adverse effects relationships is also represented. Abbreviations: CNS = central nervous system; pip = piperazine; pyr = pyrrolidine; subst = substituted; unsubst = unsubstituted.



Addition d'EI neuropsychiques

- › Médicaments diminuant le seuil epileptogène :
 - Neuroleptiques, anti H1, antidépresseurs
 - Médicaments du sevrage tabagique
 - Antimigraineux...



Effets indésirables des quinolones

- › Allongement QT
 - Blocage des canaux I_{kr}
 - Etudes pré AMM spécifiques
 - Profils génotypiques

- Ciprofloxacin : la mieux évaluée

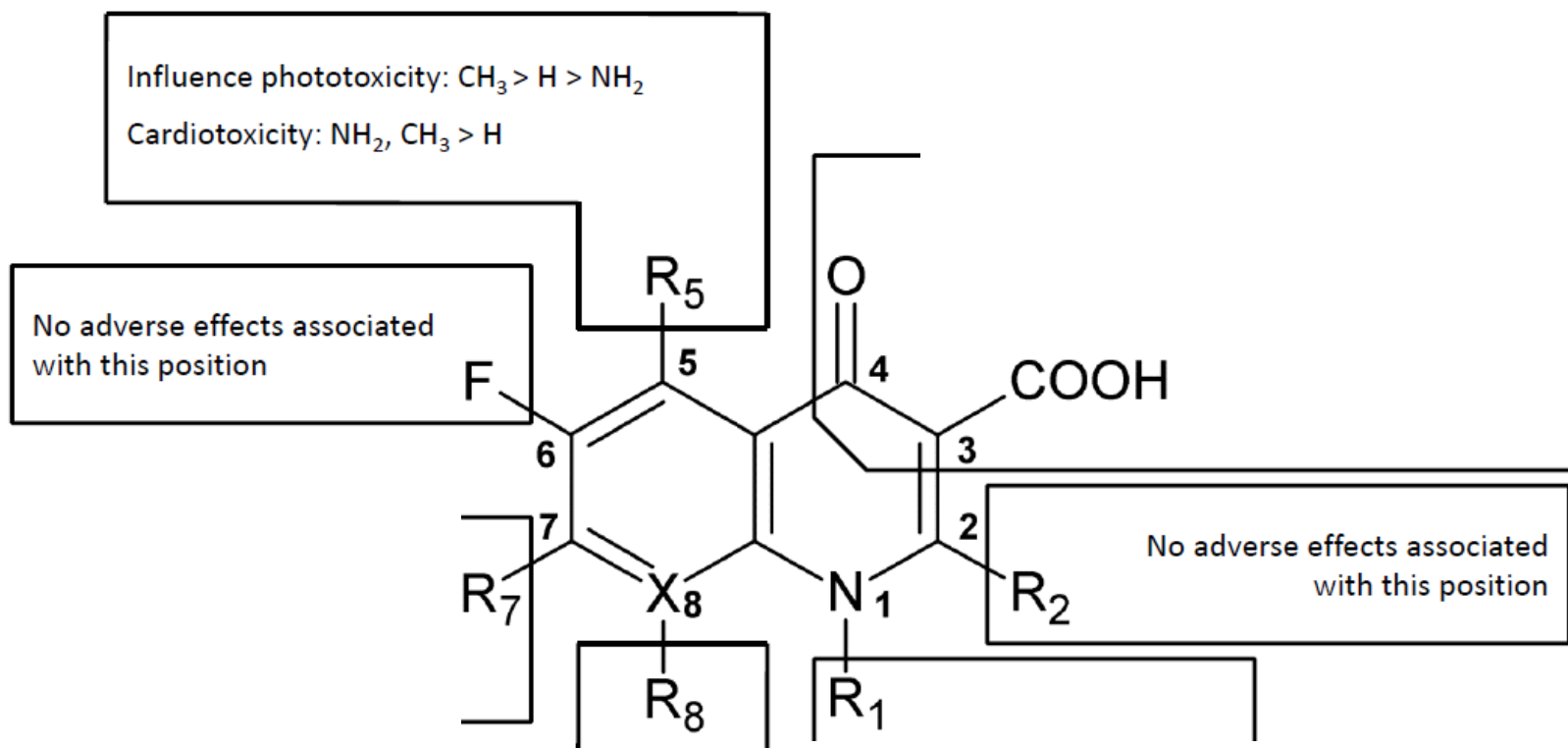


Fig. (1). Fluoroquinolone nucleus with the accepted numbering scheme for positions on the molecule. The R indicates possible sites for structural modifications and the X is a carbon or nitrogen atom, depending if it is a quinolone or naphthyridone molecule. Summary of structure-adverse effects relationships is also represented. Abbreviations: CNS = central nervous system; pip = piperazine; pyr = pyrrolidine; subst = substituted; unsubst = unsubstituted.



Effets indésirables des quinolones

- › Addition d'effets : allongement QT
 - Antiarythmiques, neuroleptiques, macrolides, antiH1, antipaludiques, ...



Effets indésirables des quinolones

- › Perturbations du métabolisme glucidique
 - Effet classe (quinine)
 - Fermeture des canaux K^+ -ATPase : libération insuline
 - Mais aussi hyperglycémie, mécanisme ?
 - Levofloxacin > moxifloxacin



Effets indésirables des quinolones

- › Troubles ostéo-articulaires (arthropathies, tendinopathies)
 - 14,7% vs 0,3% autres antibiotiques
- › Surtout levofloxacinine et pefloxacinine



Tendinopathies et fluoroquinolones

	pefloxacine	ofloxacine	norfloxacine	ciprofloxacine
Tendinites	240	60	25	15
% corticothérapie	9.3%	18%	4%	13.3%
Ruptures	47	17	10	7
% corticothérapie	36%	23.5%	10%	42.8%
Fréquence /100000 DDD	4.323	0.576	0.125	0.306

Enquête nationale sur les EI des fluoroquinolones (*Thérapie 1996*)

Période 1992-1993

421 atteintes tendineuses (20% de ruptures)

Effets indésirables des fluoroquinolones

- › Troubles ostéo-articulaires : tendinopathies
- › Tendon d'Achille, épaules, mains
- › Forme bilatérale 50%
- › Délai médian d'apparition : 13 jours (1-152)
- › Corticoïdes ++, âge, activité physique



Effets indésirables des fluoroquinolones

› Réactions cutanées

– Phototoxicité

- › fortement liée à la structure chimique
- › Libération de radicaux libres
- › Pefloxacin > ciprofloxacine > levofloxacine > norfloxacine
> ofloxacine > moxifloxacine

› Réactions allergiques

- Anaphylaxie : - fréquent que les autres antibiotiques
- Réactions immunoallergiques
 - › SHU, anémie hémolytique, hépatite, rash, ...

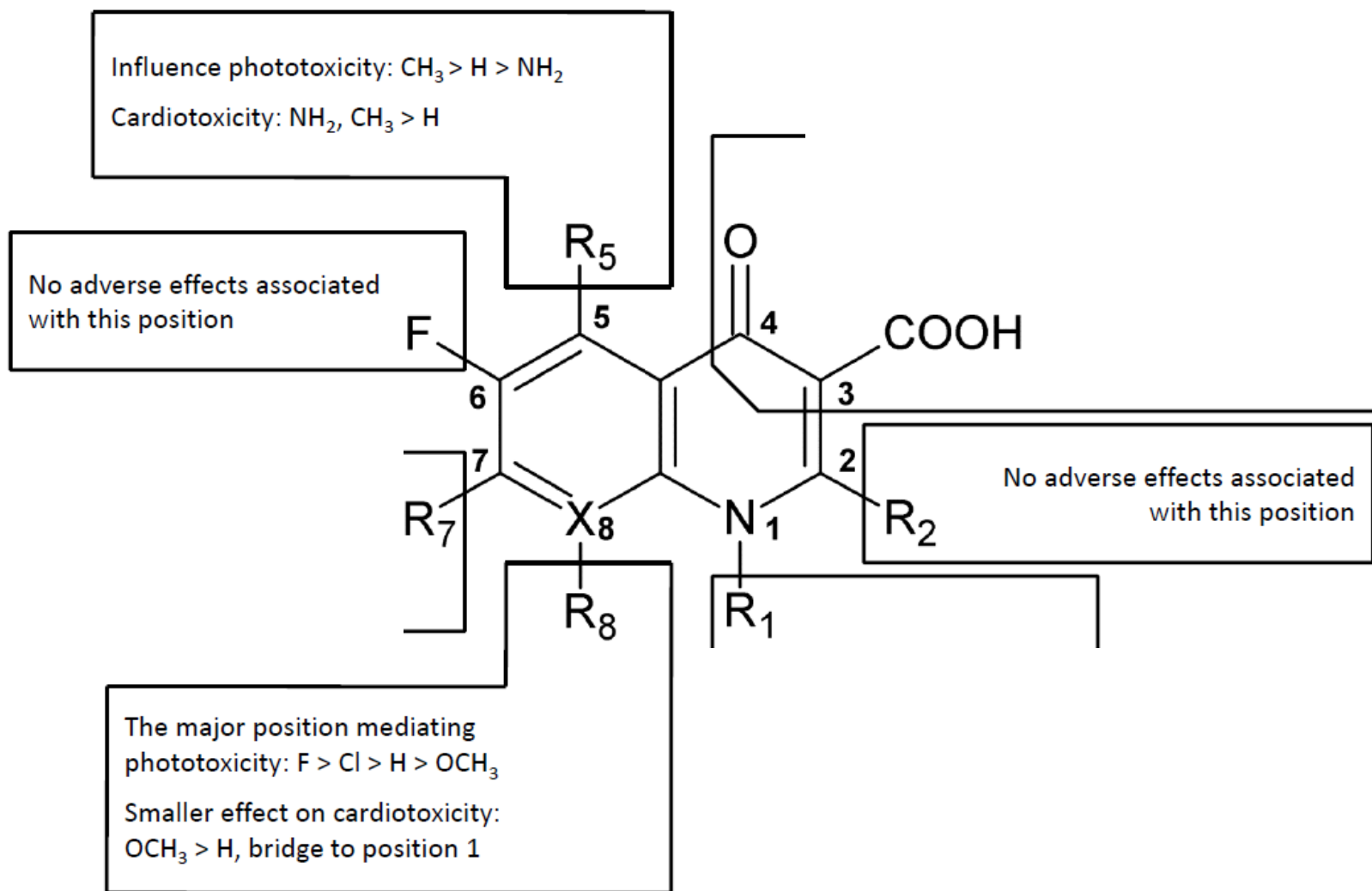


Fig. (1). Fluoroquinolone nucleus with the accepted numbering scheme for positions on the molecule. The R indicates possible sites for structural modifications and the X is a carbon or nitrogen atom, depending if it is a quinolone or naphthyridone molecule. Summary of structure-adverse effects relationships is also represented. Abbreviations: CNS = central nervous system; pip = piperazine; pyr = pyrrolidine; subst = substituted; unsubst = unsubstituted.



Effets indésirables des fluoroquinolones

- › Effets rénaux : néphropathie tubulo-interstitielle (allergique + toxique)

- › Addition d'effets indésirables :
 - Médicaments altérant la fonction rénale
 - › Diurétiques, AINS, IEC, sartans...
 - Médicaments diminuant l'excrétion tubulaire
 - › probénécide



Effets indésirables des fluoroquinolones

› Hépatotoxicité

- En général asymptomatique, modéré et transitoire
- Incidence : 2% - 3%
- Plus rarement : hépatite, pancréatite, insuffisance hépato-cellulaire
- Mécanisme : idiosyncratique
- Plus fréquent avec les plus récentes



Interactions

- › D'ordre pharmacodynamique
 - Neuropsychiques
 - Risque de torsades de points
 - Aggravations de tendinopathies
 - Hypoglycémiant
 - Photosensibilisation
 - Risque d'effets rénaux



Interactions

- › D'ordre pharmacodynamique
 - Augmentation des concentrations de médicaments métabolisés par le CYP 1A2
 - › Ciprofloxacine, norfloxacine, ofloxacine, péfloxacine
 - Augmentation des effets dose-dépendants: ! marge thérapeutique étroite
 - Médicaments :
 - › théophylline
 - › Inhibiteurs tyrosine-kinase
 - › antiparkinsoniens
 - › Antimigraineux
 - › Neuroleptiques, ...

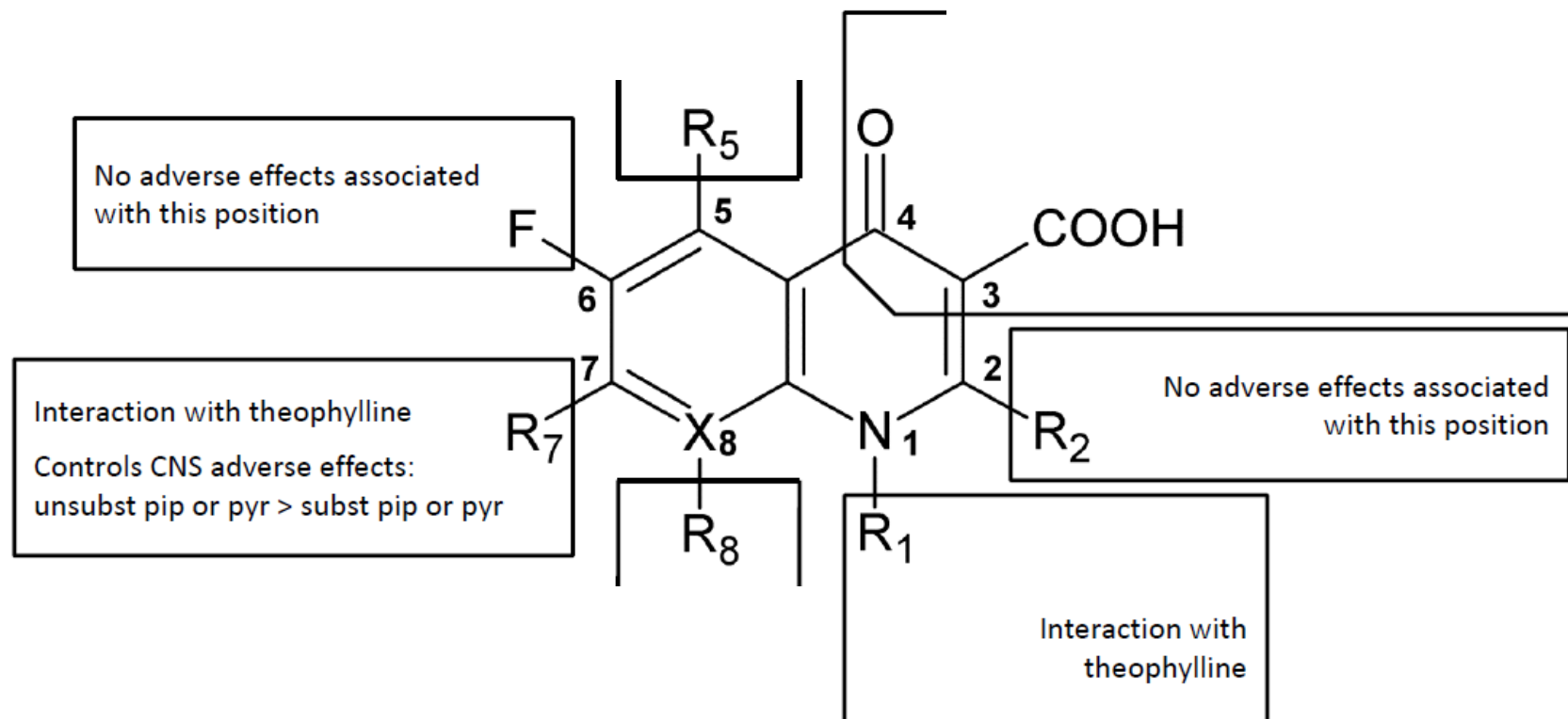


Fig. (1). Fluoroquinolone nucleus with the accepted numbering scheme for positions on the molecule. The R indicates possible sites for structural modifications and the X is a carbon or nitrogen atom, depending if it is a quinolone or naphthyridone molecule. Summary of structure-adverse effects relationships is also represented. Abbreviations: CNS = central nervous system; pip = piperazine; pyr = pyrrolidine; subst = substituted; unsubst = unsubstituted.



Interactions

- › Diminution d'effet des fluoroquinolones
 - Aluminium, magnésium, fer, calcium, zinc
 - › Espacer les prises
 - Didanosine (cp et sol. buvable)
 - › Contient un anti-acide diminuant l'absorption
 - Nitrofurantoïne

- › AVK : augmentation de l'INR

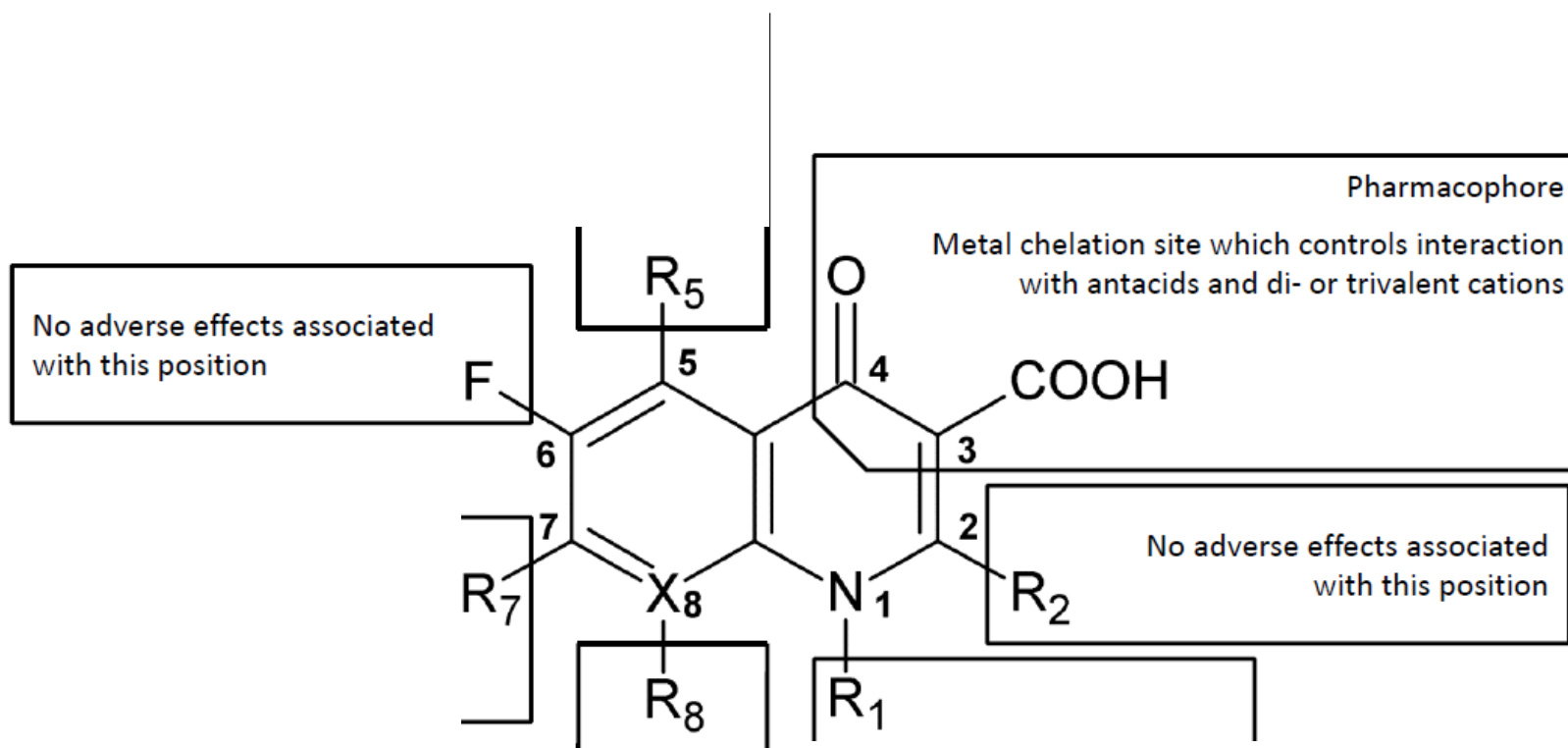


Fig. (1). Fluoroquinolone nucleus with the accepted numbering scheme for positions on the molecule. The R indicates possible sites for structural modifications and the X is a carbon or nitrogen atom, depending if it is a quinolone or naphthyridone molecule. Summary of structure-adverse effects relationships is also represented. Abbreviations: CNS = central nervous system; pip = piperazine; pyr = pyrrolidine; subst = substituted; unsubst = unsubstituted.



Populations particulières

› Enfants

- Initialement contre-indiqué, mais...
- 2622 enfants traités par ciprofloxacine
 - › Arthralgies et arthrites : 1% à un mois
- Pas de différence par rapport à d'autres antibiotiques



Populations particulières

- › Sujet âgé
 - Modifications d'ordre pharmacocinétique
 - Moxifloxacinine : pas d'adaptation à la fonction rénale



Fluoroquinolones et grossesse



- › Données rassurantes
- › Risque théorique d'atteinte des cartilages
 - Risque non retrouvé chez l'animal exposé in utero
 - Pas de cas décrit chez les enfants exposés in utero aux quinolones
- › En pratique
 - › Si une fluoroquinolone est nécessaire: ofloxacin ou ciprofloxacine quelque soit le terme de la grossesse



Fluoroquinolones et allaitement



- › Fluoroquinolones à éviter en théorie pendant l'allaitement
- › Études récentes ne montrent pas d'effets indésirables chez l'enfant en cas de prise des FQs par le lait maternel
 - Passage faible dans le lait
 - Absorption faible par enfant (rôle de Ca)

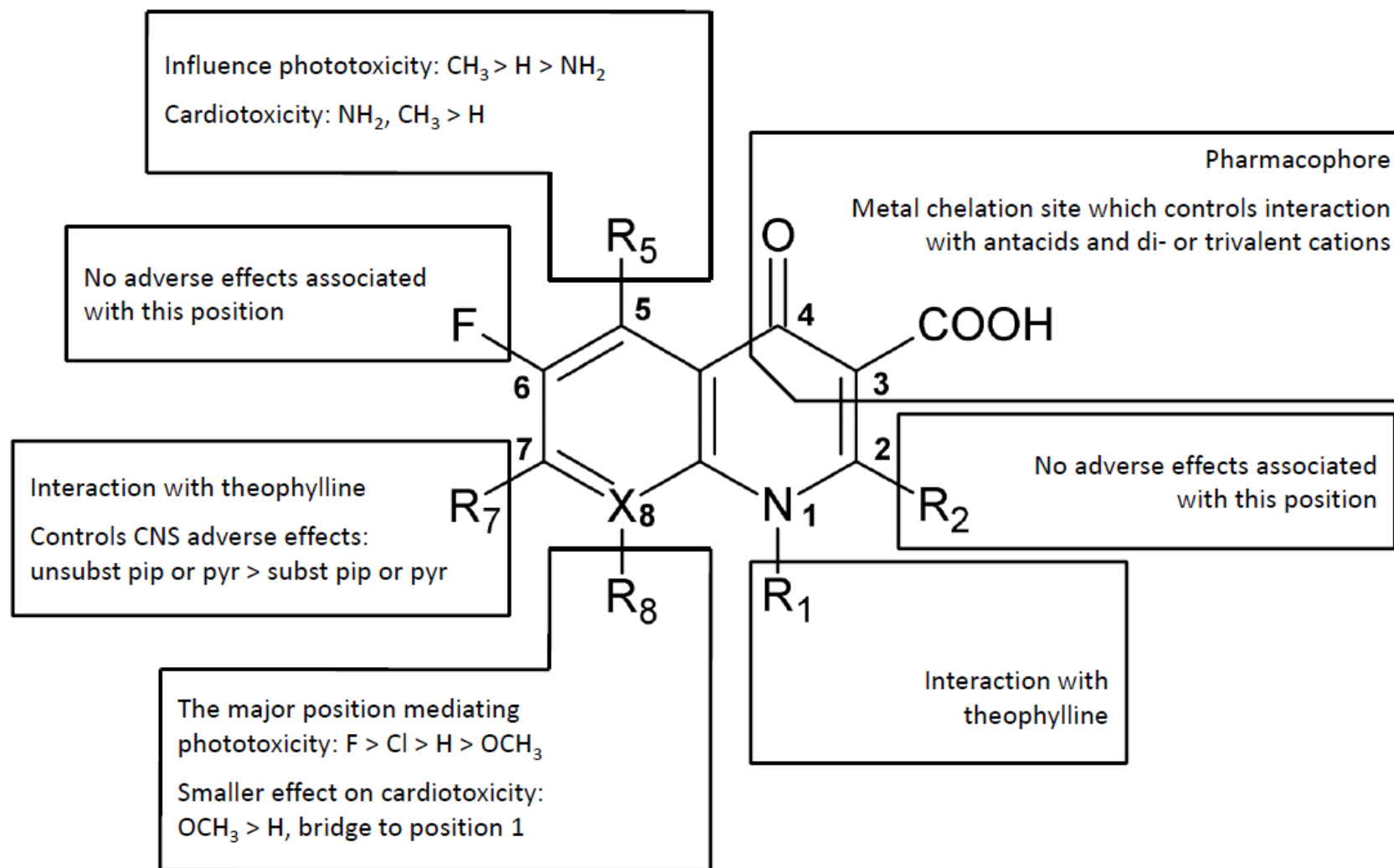


Fig. (1). Fluoroquinolone nucleus with the accepted numbering scheme for positions on the molecule. The R indicates possible sites for structural modifications and the X is a carbon or nitrogen atom, depending if it is a quinolone or naphthyridone molecule. Summary of structure-adverse effects relationships is also represented. Abbreviations: CNS = central nervous system; pip = piperazine; pyr = pyrrolidine; subst = substituted; unsubst = unsubstituted.



Arrêt de développement ou de commercialisation

FQ	EI	Implications
Sparfloxacinine	Augmentation QT Phototoxicité	Retrait du marché
Temafloxacinine	SHU Troubles glycémie Hépatotoxicité	Retrait du marché
Gatifloxacinine	Troubles glycémie	Retrait marché USA
Grepafloxacinine	Augmentation QT	retrait
Trovafoxacinine	Hépatotoxicité	Retrait marché USA
Climafloxacinine	Hypoglycémie Phototoxicité	Stop développement



Effets rapportés (les plus récentes)

- › Effets gastro-intestinaux
- › Effets neuropsychiques
- › Photoxicité
- › Réactions cutanées
- › Cardiotoxicité
- › Hépatotoxicité
- › Troubles glycémie
- › Arthropathies et tendinopathies



En conclusion

- › Pour un meilleur usage des fluoroquinolones
 - Choisir la plus adaptée en fonction
 - › Du terrain du patient
 - › De la connaissance des propriétés pharmacologiques et de la structure chimique
 - Centre d'informations sur le médicament : CRPV



En conclusion

- › Pour un meilleur usage des fluoroquinolones
 - Importance de déclarer les effets indésirables
 - CRPV
 - application VigiBIP





› Merci de votre attention

agnes.sommet@univ-tlse3.fr