

# LES NOUVELLES QUINOLONS EN THERAPEUTIQUE ANTI- INFECTIEUSE

## INTRODUCTION

Les quinolones sont une famille d'antibiotique ayant été décrite depuis plusieurs années. Ce sont des agents antibactériens de synthèse comprenant un cycle pyridine avec une fonction cétose en 4, carboxylique en 3, azote en 1 substitué par différentes chaînes et possédant un spectre d'activité très large contre une grande variété de bactéries.

Une première génération a été décrite avec comme chef de file l'acide nalidixique qui est la première molécule de la série des dérivées 1,8 naphtyridine. Le remplacement de l'atome d'azote en position 8 par un atome de carbone a donné naissance aux dérivés de type quinoléine dont la première molécule utilisée en thérapeutique a été l'acide oxolinique. Cette acide nalidixique a une activité sur les Entérobactéries et a pour seule indication les infections urinaires basses avec absence d'efficacité sur les cocci Gram positif et les anaérobies. Malgré une tentative d'administration de l'acide nalidixique par voie intraveineuse, son usage dans le traitement des infections sévères est resté modeste du fait d'une activité modérée (CMI : 4 à 16mg/l) du fait aussi de sa forte liaison aux protéines plasmiques (92 – 97%), et de sa mauvaise tolérance (10).

Ainsi donc une deuxième génération ou fluoroquinolone est née de l'idée d'associer un noyau aromatique en position 7 et un atome de fluor en position 6 du noyau quinoléine (Péfloxacin, ofloxacine, Ciprofloxacine) ou du noyau 1,8 naphtyridine (Enoxacin, Norfloxacine) ; ceci dans le souci d'améliorer la diffusion tissulaire et l'élargissement du spectre d'activité de ces nouvelles molécules notamment sur les cocci Gram positif (*Staphylococcus aureus*), les

bacilles et cocci Gram négatif (*Entérobactérie, Haemophilus, Moraxella, Neisseria*).

Mais cette activité reste modérée sur les Streptocoques et Pneumocoques, c'est ainsi qu'une troisième génération se profile avec des hétérocycles fixés en position 7 (Trovaflaxacine) et des substituants en position 8 cas des méthoxy 8-quinoléine (Moxifloxacine, AM1155). Ces derniers possèdent un large spectre d'activité in vitro contre la majorité des agents pathogènes respiratoires

Gram positif : *Streptococcus pneumoniae*

Gram négatif : *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis*.

Atypiques : *Legionella pneumophila, Chlamydia Spp, Mycoplasma pneumoniae*.

Dans notre étude une première partie traitera les généralités sur les nouvelles quinolones et une deuxième partie sera consacrée à l'étude de leur sensibilité et leur pouvoir bactéricide qui constitue notre travail personnel réalisé au laboratoire de Bactériologie-Virologie de l'HALD de Dakar.

## GENERALITES

### I. STRUCTURE

Toutes les molécules appartenant à cette classe chimique possèdent en commun un noyau pyridone  $\beta$ -carboxylique dont l'azote en position 1 est substitué par un groupement variable. Le substituant optimal est le cyclopropyle (Ciprofloxacin, Clinafloxacin), suivi du Benzoxazine ( Ofloxacin, Lévofoxacin), du 2' 4' - difluorophényle (Témafoxacin Tosufloxacin), du methyl amino (amifloxacin) et du fluoroéthyle (Fléroxacin).

Le groupement minimal est la chaîne éthyle (Péfoxacin, norfoxacin, enoxacin, loméfoxacin).

La majorité des 4-quinolones sont des dérivés de type bicyclique mais des molécules tricycliques ont été synthétisées comme la Fluméquine, l'ofloxacin, la lévofoxacin, rufloxacin.

## ➤ CLASSIFICATION

Deux classifications ont été décrites : une classification chimique et une classification biologique (6, 7).

### ➤ 1 Classification chimique

Le noyau central pour appartenir aux fluoroquinolons est le pyridone  $\beta$  carboxylique. En fonction du nombre de cycles associés à ce noyau, il est possible de décrire quatre groupes chimiques des 4-quinolons :

- le groupe I comprend des dérivés monocycliques comme le R<sub>o</sub> 14. 5478
- le groupe II est composé de dérivés bicycliques dont le second cycle peut être penta atomique (T. 14 097) ou hexa atomique. A l'intérieur du groupe II, quatre sous-groupes ont été décrits :
  - Le sous-groupe II<sub>A1</sub> possédant un noyau 1,8 naphtyridine regroupe l'acide nalidixique, enoxacine, norfloxacin
  - Le sous-groupe II<sub>A2</sub> possédant un noyau quinoléine regroupe la majorité des fluoroquinolones c'est à dire Ciprofloxacine, Fléroxacin, Péfloxacin, Loméfloxacine.
  - Le sous-groupe II<sub>A3</sub> possèdent un noyau pyrido [2, 3-b] pyrimidine regroupe l'acide pipémidique, acide piromidique.
  - Le sous groupe II<sub>A4</sub> possèdent une cinoline comprend la cinoxacin.

Les molécules peuvent être fluorées ou non. A l'intérieur des sous-groupes II<sub>A1</sub> et II<sub>A3</sub> fluorés, les molécules se répartissent en fonction du noyau fixé en position 7.

- Le groupe III est composé de molécules tricycliques, qui se répartissent en molécules non fluorées (acide oxolinique) et fluorées (Ofloxacin, Rufloxacin, Lévofoxacin)
- Le groupe IV est composé de peu de molécules quadricycliques comme KB 5246.

## II. 2 Classification biologique

les 4-quinolons peuvent être séparés en fonction de leur spectre antibactérien et leur métabolites. Quatre groupes ont été décrits : les groupes I et II sont composés de molécules possédant un spectre antibactérien limité aux Entérobactéries.

Le groupe I est composé de molécules non métabolisés (< 5%) comme acide pipémidique, Cinoxacin.

Les groupes III et IV regroupent les molécules possédant un large spectre antibactérien.

Le groupe III comprend les molécules métabolisées, qui se répartissent en cinq sous-groupe en fonction du noyau en position 7.

7-pyridinyle : IIIA1 : Acroxacin, Win 57273

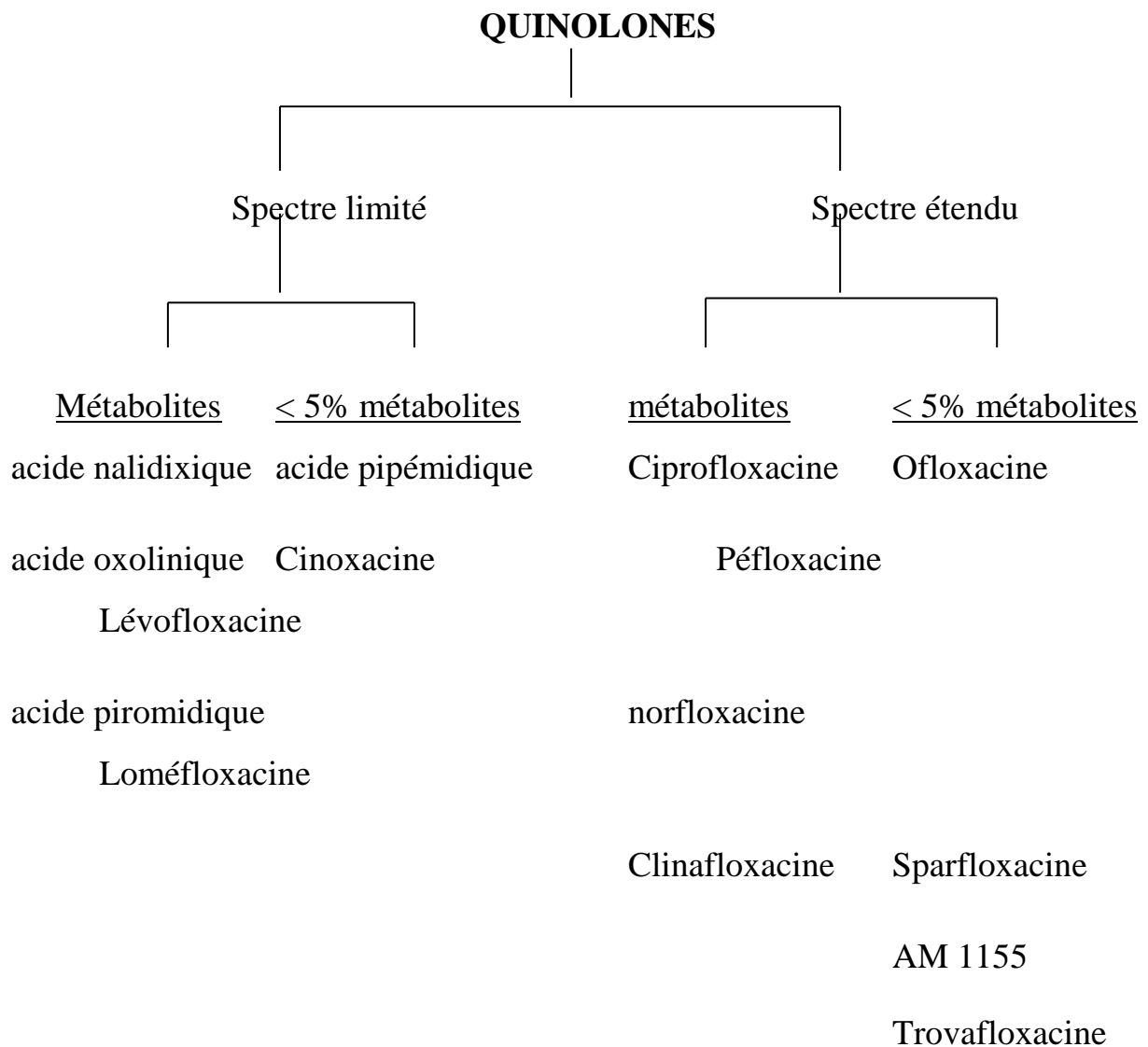
7-pipérazine : IIIA2 : Norfloxacine, Ciprofloxacine, Péfloxacin

7-pyrrodinyle : IIIA3 : Tosufloxacine, Clinafloxacine

7-pyrryle : IIIA4 : Irlofloxacine, Pifloxacine

Divers : IIIA5 : Y-26 611, E-4629

Le groupe IV est composé de molécules non métabolisées (< 5%) :  
 Efloxacin, Lévoﬂoxacin, Lanéﬂoxacin, Sparﬂoxacin.





## ➤ PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

La plupart des nouvelles quinolones possèdent deux fonctions ionisables :

Le groupement 3 carboxylique

Un site protonable en position 7 tel un hétérocycle 7 pipérazine

Le  $pK$  correspondant au groupement carboxylique est d'environ  $6,0 \pm 0,3$  qui est indépendant du substituant en position 7.

Le  $pK$  de la fonction basique en position 7 est en moyenne de 8,8 et est fonction de la nature chimique du substituant. Il est possible de différencier deux types de molécules :

Des composés acides et des dérivés zwitterionique. A pH neutre pour ce dernier type de dérivés, 90% est sous forme zwitterionique et le reste sous forme acide non dissocié qui favorise leur pénétration membranaire.

La capacité des molécules à traverser la paroi bactérienne est aussi fonction de la lipophilie des dérivés. Il est possible de distinguer trois groupes de molécules, celles dont le coefficient de partage (qui permet de déterminer la lipophilie d'une molécule) est inférieur à 0,1 ; compris entre 0,1 et 2 et supérieur à 2. (5)

<b>Dérivés hydrophiles</b> <b>Log P &lt; 0,1</b>	<b>Dérivés intermédiaires</b> <b>0,1 &lt; Log P &lt; 2</b>	<b>Dérivés hydrophobes</b> <b>Log P &gt; 2</b>
Ciprofloxacin	Ofloxacin	Acide nalidixique
Norfloxacin	Tosufloxacin	Acide oxolinique
Enoxacin	Pefloxacin	Acide piromidique
Acide pipémidique	Sparfloxacin	Acroxacin
	Rufloxacin	DU 6 859 a
	Loméfloxacine	DU 6 88
	Témafloxacine	



	Crépfloxacin AM 1155	
--	-------------------------	--

Sous forme non salifié, les quinolones sont faiblement solubles dans le chloroforme (environ 35%), le méthanol, l'éthanol et insolubles dans l'eau. Elles sont solubles en milieu basique mais cette solubilité est fonction de la nature des substituants. Les sels sont solubles dans l'eau, peu solubles dans l'alcool à 95°C, très peu solubles dans le chloroforme.

## ➤ PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES

Beaucoup d'études ont montré que la pharmacocinétique des quinolones diffère sous de nombreux aspects, de ceux de la plupart des autres groupes d'agents antimicrobiens.

L'introduction d'un atome de fluor en position 6 et d'autres différentes chaînes d'atomes en position C<sub>1</sub> et C<sub>7</sub> sont le résultat d'une activité bactérienne croissante des fluoroquinolones avec des concentrations de sérum élevées, des demi-vie d'élimination plus longues et une excellente biodisponibilité. Les fluoroquinolones possèdent comme principale caractéristique d'être absorbées par voie orale, et pour certaines, d'être administrables par voie parentérale. Elles sont principalement éliminées par voie rénale, mais certaines d'entre elles subissent d'important métabolisme hépatique.

Ainsi nous résumons dans les tableaux suivants les cinétiques (per os et par voie intraveineuse).

—	<b>Dos e per os mg</b>	<b>Cmax mg/l</b>	<b>Tmax h</b>	<b>T1/2 β h</b>	<b>AUC 0 ∞ mg/h/ l</b>	<b>Biodispon i bilité %</b>
Ofloxacin(17)	200	2,64	0,8	6,96	15,6	85-95
	400	5,64	0,7	7,4	35,4	
Ciprofloxacin (8)	500	2,3	1,3	3,9	9,9	68-80
Pefloxacin (25)	400	3,63	2,17	10,45	54,5	90-100
	800	6,1	1,6	12,6	105,3	

Norfloxacin (12)	400	1,5	1,5	3,3	5,4	35-45
Enoxacin (16)	400	3,09	1,4	4,9	18,5	80
Témafloxacin(27)	200	1,61	1,9	7,9	15,02	
	400	2,43	2,5	7,9	29,7	
Fléroxacin (9)	200	2,33	1,1	8,9	20,9	90-100
	400	4,36	1,3	9,2	48,3	
Grepafloxacin	200	0,68	2,1	11,1	8,78	
	400	1,79	2,2	10,4	21,1	
Trovafloxacin	200	3,3	5,5	11	65	
Moxifloxacin	400	4,5		12	48	

### Cinétique par voie intraveineuse

	Dose mg	Cmax mg / l	AUC	T ½β h	Cl <sub>plas</sub> ml/min	Cl <sub>rénal</sub> ml/min
			0 ∞ mg/h/l			
Ofloxacin	200	5,1	15,6	13,3	231	187
Ciprofloxacin (28)	200	3,9	5,4	3,3	670	374
Pefloxacin (3)	200	2,31	23,4	9,7	156,4	19,6
	400	4,37	54,3	10,4	123,1	
Fleroxacin (9)	100	2,85	12	9,5	122,1	88,9

Chaque substance a une caractéristique pharmacocinétique spécifique. La Péfloxacin, l'ofloxacin et la fléroxacin ont une excellente biodisponibilité (environ 90 à 95 %) et atteignent une haute concentration de sérum. Tandis que

les biodisponibilités de Ciprofloxacin et de l'énoxacin sont modérées ; de même la norfloxacin, qui est uniquement utilisée dans le traitement des infections du tractus urinaire.

Le temps de demi-vie varient entre 3,3 et 12H ce qui fait que les nouvelles quinolones peuvent être administrées une ou deux fois par jour.

Les volumes de distributions sont relativement élevés et varient entre 90 l pour Ofloxacin et 307 litres pour Ciprofloxacin. Les métabolites varient en nombre et en structure selon les quinolones.

➤ L'ofloxacin est très faiblement métabolisé, moins de 5% de la dose administrée est trouvée sous forme de métabolites dans les urines.

➤ Le noyau 7- pipérazine est fortement métabolisé, notamment au niveau de l'azote en position 4', donnant naissance à des métabolites de type N-oxo qui interfèrent avec le métabolisme de la théophylline.

Les fluoroquinolones sont donc éliminés par voie rénale, mais certaines d'entre elles subissent un important métabolisme hépatique (Péfloxacin).

La Péfloxacin est éliminée pour 9 à 10% de la dose ingérée, le reste étant sous forme de métabolite actif : la desméthyl pefloxacin (=norfloxacin). L'ofloxacin et la fléroxacin sont filtrées par le glomérule et ne sont pas secrétées ou réabsorbées par les tubules.

➤ **Cinétique per os chez le sujet jeune**

L'absorption des différentes molécules est rapide. Le pic sérique pour une dose unitaire de 400 mg est compris entre 1,5 et 5,8 mg/l et apparaît entre 0,7 et 1,5 h après l'administration du médicament.

L'absorption de la ciprofloxacine se fait au niveau du duodénum et du jéjunum. Les aires sous la courbe (AUC 0—∞) sont comprises entre 9,9 mg/h/l (Ciprofloxacine 500mg) et 54,5 mg/h/l (Péfloxacine 400mg).

La demi-vie apparente d'élimination est comprise entre 3,3 et 12 h. l'élimination se fait principalement par voie rénale, mais la molécule peut n'être éliminée qu'en faible quantité.

#### ➤ Cinétique chez les sujets âgés (19,26)

Les sujets âgés sont un groupe hétérogène de patients, souvent polymédicamentés et font le plus souvent l'objet d'effets indésirables. Les posologies ont souvent besoin d'être modulés en fonction de l'âge du patient et de l'état fonctionnel rénal, si le médicament est éliminé par voie rénale. Les études réalisées avec les différents fluoroquinolons ne montrent pas de différence significative quant au temps nécessaire pour atteindre le pic plasmatique, mais les pics sériques et les aires sous la courbe sont plus élevés que chez le sujet jeune, le volume de distribution est diminué chez les sujets âgés, la clairance rénale est diminuée et la demi-vie apparente d'élimination s'allonge.

	<b>Dos</b> e mg	<b>Cmax</b> mg/l	<b>Tmax</b> h	<b>AUC</b> mg/h	<b>Clr</b> ml/min	<b>Clp</b> ml/min	<b>T ½ β</b> h
Ofloxacine(16 )	200	3,60	2,0	47,1	—	82,8	13,3

Ciprofloxacine (14)	500	3,24	1,1	20,9	152	394	6,8
Pefloxacine (26)	400	10,7	–	151, 4	–	48	12,6
Norfloxacine (21)	400	1,36	2,0	9,37	ND	ND	5,18
Lomefloxacine (19)	400	4,48	1,3	49,2	84,3	143	8,75
Fleroxacine (13)	800	15,6	2,7	399	43	16,9	16

### ➤ MECANISME D’ACTION

Le mode d’action des quinolones repose sur la capacité des molécules à traverser les membranes bactériennes, à inhiber la synthèse de l’AND entraînant ainsi la mort cellulaire.

Les quinolones possèdent un mécanisme d’action commun, mais du fait de leurs structures spécifiques, elles ont des mécanismes complémentaires qui expliquent leur différence d’activité in vitro. Le mécanisme d’action est sous la dépendance des propriétés physico-chimiques des quinolones (4, 11, 18, 20, 26, 24, 23).

#### V.1. Transport membranaire

La pénétration transmembranaire est plus complexe pour les bacilles à Gram négatif que pour les cocci à Gram positif. Chez les Gram négatif, il existe plusieurs voies de pénétration des agents antibactériens ; notamment les porines et la voie auto induite pour les molécules de type cationique. Le passage

au travers des voies porinaires ou non porinaires est en relation avec l'hydrophobicité des molécules.

- Bactéries à Gram positif

Chez les cocci à Gram positif, la paroi est composée principalement de peptidoglycane qui ne s'oppose pas à la pénétration des agents antibactériens.

La paroi comporte de l'acide teichoïque, polymère composé de glycérol et de ribitol phosphate qui est chargé négativement ; facilitant le passage des molécules chargées positivement et gênant celui des anions. Les molécules les plus hydrophobes pénètrent le mieux.

- Bactéries à Gram négatif

La paroi est complexe et constitue une barrière importante à la pénétration des agents anti-infectieux. La paroi bactérienne comprend deux éléments importants : les lipopolysaccharides (LPS) et les protéines porinaires.

Avant d'atteindre le cytoplasme, les 4-quinolons doivent traverser le LPS, les protéines de la paroi bactérienne et la membrane cytoplasmique.

b.1 Lipopolysaccharide LPS

Le LPS est composé du liquide A, d'un core polysaccharide et des chaînes polyosidiques externes. L'ensemble est maintenu par la présence d'ions métalliques bivalents comme le magnésium qui permet la formation de ponts entre les différentes chaînes du LPS. Le LPS est fixé de façon covalente au peptidoglycane. Les 4-quinolons sont capables de traverser le LPS en chélatant les ions magnésium, désorganisant cette structure et faisant apparaître des zones hydrophobes (voie auto-induite).

La chaîne polysaccharide n'exerce pas d'effet barrière pour les dérivés dont le coefficient de partage est égale ou inférieur à 0,1.

Lorsque le coefficient de partage est compris entre 0,1 et 2, l'activité antibactérien augmente sur certaines souches.

### b.2 Les porines (15)

La paroi des bacilles à Gram négatif comporte de nombreuses protéines dont les porines OmpC, OmpF, PhoE et LamB. Les porines permettent le passage transpariétal des molécules hydrophiles. La majorité des fluoroquinolones utilisent la voie des porines. Elles utilisent principalement la porine OmpF et plus accessoirement, les porines OmpC et PhoE. Mais ce mécanisme n'est pas spécifique car il implique d'autres entités chimiques comme les cyclines, les céphalosporines ou le chloramphénicol.

### b.3 La membrane cytoplasmique

le mécanisme précis du passage des fluoroquinolones au travers de la membrane cytoplasmique est mal élucidé. Il pourrait s'agir soit d'un processus passif ne nécessitant pas d'énergie, soit d'un processus de transport actif nécessitant de l'énergie.

## **V.2. Cible cellulaire : ADN gyrase ou topoisomérase II**

L'inhibition de la synthèse de l'ADN est le premier événement biochimique qui apparaît en quelques minutes, en présence de faibles de concentrations de 4-quinolones. Ce premier stade est bactériostatique. L'activité bactéricide est sous la dépendance d'autres mécanismes. L'ADN est surenroulé par l'intermédiaire de deux enzymes : l'ADN gyrase (topoisomérase II) et la topoisomérase I. L'ADN gyrase est responsable de modifications topologiques, surenroulement et relâchage.



L'ADN gyrase est constitué de quatre sous-unités :

Deux sous-unités A et deux sous-unités B qui sont les produits des gènes chromosomiques *gyr A* et *gyr B*.

L'ADN gyrase possède deux activités essentielles : le surenroulement (implique dans la replication du chromosome) et la décaténation (impliquée dans la division du chromosome). Il semble acquis que l'ADN gyrase est la cible privilégiée des 4-quinolones. Le mécanisme moléculaire est mal élucidé et reste controversé. L'ADN gyrase pourrait reconnaître les 4-quinolones. Les 4-quinolones pourraient se fixer soit sur l'ADN soit sur le complexe ADN-ADN gyrase. Les 4-quinolones inhiberaient l'activité de l'ADN gyrase par une fixation spécifique au niveau d'un site de l'ADN qui aurait été révélé lors de la fixation de l'ADN gyrase. La norfloxacin se fixe sur l'ADN pur et non sur l'ADN gyrase. L'activité bactéricide des 4-quinolones est différente selon les molécules. L'addition d'un inhibiteur de la synthèse des protéines comme la Rifampicine permet de différencier plusieurs mécanisme d'action.

- **Mécanisme A** : l'activité bactéricide est abolie et ne demeure qu'une activité bactériostatique. Ce mode d'action nécessite la présence de protéine et d'une synthèse d'ARN. Le mécanisme est commun à toutes les 4-quinolones.
- **Mécanisme B** : l'addition de Rifampicine au milieu de culture n'inhibe que partiellement l'activité bactéricide. Les 4-quinolones agissent sur *E.coli* en phase de croissance. Il ne nécessite pas la présence de protéine de synthèse de l'ARN. Le mécanisme est indépendant de la concentration. Il a été mis en évidence chez *E.coli* avec la Ciprofloxacine et l'Ofloxacine. Mais pour *Staphylococcus aureus* seule l'Ofloxacine possèdent ce deuxième mécanisme.

- **Mécanisme C** : la Norfloxacin est incapable d'avoir une activité lytique en l'absence d'une synthèse protéique et d'ARN. La Norfloxacin est bactéricide sur *E.coli* en phase stationnaire ; ce qui laisse suggérer un mécanisme différent de ceux précédemment décrits ; la Norfloxacin pourrait agir en dehors de la fixation ADN/ADN-gyrase . Ce mécanisme a été également mis en évidence avec l'énoxacin.

<b>Mécanisme d'action A</b>	Toutes les 4-quinolons
<b>Mécanisme d'action B</b>	Ciprofloxacine Ofloxacine Lévofloxacine Péfloxacine Fleroxacin
<b>Mécanisme d'action C</b>	Norfloxacine Enoxacin

### **III. MECANISME DE RESISTANCE AUX FLUOROQUINOLONES**

#### **VI.1. Notion de résistance**

Pour chaque antibiotique est défini un spectre d'activité c'est à dire l'éventail des espèces bactériennes « sensibles » susceptibles d'être inhibées par des concentrations de cet antibiotique.

Une espèce non sensible, qui n'entre pas dans le spectre d'activité d'un antibiotique, est dite résistante.

Cette résistance est liée à un ou plusieurs mécanismes biochimiques, qui impliquent l'étude des interactions entre l'antibiotique et les voies métaboliques de la bactérie.

Plusieurs définitions de la résistance des bactéries aux antibiotiques ont été retenues :

- Une souche est dite « résistante » lorsqu'elle supporte une concentration d'antibiotique, notamment plus élevée que celle qui inhibe le développement de la majorité des autres souches de la même espèce. (2)

- Une souche est dite « résistante » lorsque la concentration d'antibiotiques qu'elle est capable de supporter est notamment plus élevé que la concentration pouvant être atteinte in vivo (25)

- Une bactérie résiste à un antibiotique lorsqu'une modification de son capital génétique lui permet de croître en présence d'une concentration significative plus élevé de cet antibiotique (1)

## **VI. 2. Mécanisme de résistance (22)**

La résistance bactérienne peut être soit acquise, soit intrinsèque.

### **Résistance acquise**

Une mutation chromosomique est à l'origine de la résistance aux 4-quinolones. Jusque récemment, aucune souche résistante par un mécanisme à médiation plasmidique n'avait été décrite.

Les travaux in vitro réalisés en vue de déterminer la fréquence de mutation spontanée en présence de fluoroquinolones, ont démontré que cette fréquence est plus faible que pour l'acide nalidixique. Elle est plus élevée avec *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa* qu'avec les Entérobactéries.

Wiedemann et Coll (32) ont montré que le nombre de souches résistants aux fluoroquinolones demeure faible. Cependant ils ont noté une tendance à l'augmentation des CMI dans les différentes espèces testées. *Pseudomonas aeruginosa* appartient aux bactéries pour lesquels les fluoroquinolones possèdent une activité limitée, y compris la Ciprofloxacine (CMI comprise entre 0,5 et 2 mg/l).

Les bactéries peuvent développer une résistance aux 4-quinolons par au moins deux mécanismes.

- Modification de la paroi
- Modification de la cible cellulaire

le site de mutation au niveau du gène de structure gyr B qui permet la production de ATPase nécessaire à l'activité de l'ADN-gyrase a été identifié. Il s'agit de deux mutations au niveau d'un seul nucléotide. Il en résulte le remplacement de la lysine 447 par un acide glutamique et de l'acide aspartique 426 par un asparagine au niveau de la sous unité B de l'ADN gyrase. Le gène gyr A d'une souche de E.coli résistante à l'énoxacine a été analysé et séquencé. Une substitution de la sérine par une leucine en position 83 a été mise en évidence. Le niveau de résistance semble être en relation avec le site de mutation et l'acide aminé de substitution. Chez tous les mutants examinés la substitution par une sérine de l'acide aminé en position 83 leur confrère une résistance de haut niveau aux 4-quinolons. Une mutation au niveau du gène gyr A a été mise en évidence chez d'autres espèces ou germes bactériens comme *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Citobacter freundii*, *Serratia marcescens* et *Bacteroides subtilis* et *Staphylococcus aureus*.

**1- CHABBERT Y.A.**

Actualités pharmacologiques, 26<sup>e</sup> -série

*Edition de la Tourelle, 1972 p32*

**2- LE MINOR L, VERRON N**

Bactériologie médicale, 2<sup>e</sup> édition

*Flammarion Medecine Sciences, Paris, 1989 : 333-381*

**3- BARRE J, HOUIN G, TILLEMENT JP.**

Dose-dependent pharmacokinetic Study of peflonacin, an antibacterial agent in human.

*J. Pharm Sci.* 1984; 73 : 1379-1382

**4- BRYAN L, BECHARD J.**

Impermeability to quinolone in Gram positive and Gram negative bacteria

*Eur. J. Clin Microbiol Infect Dis* 1991 ; 10 : 232-239

**5- BRYSKIER A.**

Fluoroquinolones: mechanism of action and resistance.

*Intern J. Antimicrob Agents* 1993; 2: 151-184

**6- BRYSKIER A, CHANTOT SF, VEYSSIER P.**

Classification and structure activity relationship of new pyridone.  $\beta$ -carboxylic acid derivate.

*Rev infect Dis* 1988; 10 (Supp 1): S 10

**7- CHANTOT SF, VEYSSIER P.**

Classification and structure activity relationship of new pyridone  $\beta$ -carboxylic acid derivate. In: Mitsuhashi S, Dalkos GK eds.

*Proceeding of 14<sup>th</sup> Internat Cong Chemother. Kyoto.1985; pp 33-37*

**8- BORNER K, LODE H, HÖFFKEN G, KOEPPEP.**

Comparative pharmacokinetic of Ofloxacin and Ciprofloxacin

*Rev Infect Dis 1988; 10 (Supp 1) S 91*

**9- WEIDEKAMM E, PORTMANN R, SUTER K.**

Single and multiple dose pharmacokinetics of fleroxacin in humans

*Antimicrob Agent Chemother 1987; 31: 1909-1914*

**10- VEYSSIER P, BRYSKIER A.**

Fluoroquinolons

*Ency. Med. Chirur, Paris France, thérapeutique 2<sup>e</sup>- Fr 25-016-D10*

*1<sup>e</sup> ed. 1993, 10p*

**11- HIRAI K, AOYAMA H, IRIKURA**

Difference in susceptibility to quinolone of outer membrane mutants of  
Salmonella typhimurium and Escherichia coli *Antimicrob Agents chemother*  
1986; 29: 535-538

**12- SWARSON BN, BOPPANA VK, VLASSES PH.**

Norfloxacin disposition after sequentially increasing oral doses

*Antimicrob Agents chemother 1983; 23: 284-286*

**13- TABURET AM, DEVILLRES A, THOMARE P.**

Disposition of fleroxacin and its metabolites pharmacokinetics in elderly patient.

*Clin pharmacokinet 1990;19: 80-88*

**14- LE BEL, BARBEAU GR, BERGERON M**

pharmacokinetics of Ciprofloxacin in elderly subject.



*Pharmacotherapy 1986; 6: 87-91*

**15- HAN COCK RE**

Role of porins in outer membrane permeability  
Eur J clin Microbiol Inf Dis 1991 ; 10 : 223-231

**16- CHANG T, BLACK A, DANKY R**

pharmacokinetics of intravenous and oral enoxacin in healthy volunteers.  
J. Antimicrob Chemother 1988; 21 (supp B): 49-56

**17- HUMBERT G, BORSA F, CORNET W.**

Pharmacokinetics of ofloxacin in healthy volunteers after oral administration.  
Recent Adv chemother 1985; 2: 1787-1788

**18- KAZMIERCZALA A, DUEZ JM.**

Mécanisme d'action et de résistance des  $\beta$ -lactamines et des 4-quinolones. In :  
Zribi A, Bryskies A eds.

L'antibiothérapie d'aujourd'hui et de demain. Arnette-Paris 1989 pp53-67

**19- GROME P, MORRISSON PJ.**

Pharmacokinetic of single oral dose of Lomefloxacin in healthy elderly  
volunteers. *Drug invest 1991, 3: 181-187*

**20- LEGOFFIC F.**

Les quinolones : Mécanisme d'action. In : Poccidalo, Vaclion F Regnier B  
eds.

*Les nouvelles quinolones- Arnett- Paris 1985; pp 13-23*

**21- KELLY JG, DEANEY NB, LAVAN J.**

chronic dose urinary and serum pharmacokinetic of norfolxacin

*B J clin Pharmacol* 1988; 26: 787-790

**22- LEWIN CS, ALLEN RA, AMYES SG.**

Potential mechanism of resistance to the modern 4-quinolons I. *Med microbial* 1990; 31: 153-162

**23- WOLFON JS, HOOPER DC.**

The fluoroquinilons Structure, mechanism of action and resistance and spectra of activity in vitro.

*Antimicrob Agent chemother* 1985; 28: 581-586

**24- SMITH JT, LEWIN CS.**

Chemistry and mechanism of action of the quinolons antibacterial. In: *Andriole Ved the quinolons*

*Academic. Press. New York* 1988; pp 23-82

**25- FRYDMAN AM, LE ROUX Y, LEFEBVRE MA.**

Pharmacokinetic of pefloxacin after repeated intravenous and oral administration in youg healthy volunteers.

*J. Antimicrob chemother* 1986: 17 (supp B): 65-69

**26- MOREAU N.**

Mécanisme moléculaire de la bactéricidie : quinolons. In : Courvalin P, Drugeon H, Flandrois JP, Goldstein F. eds

*Bactéricidie – Maloine – Paris 1991 ; pp 35-47*

**27- GRANEMANN GR, CARPENTERS P.**

pharmacokinetics of Temafloxacin in humans after single oral dose

*Antimicrob, Agent Chemother 1991; 35: 436-441*

**28- HÖFFKENEN G, PRINZING C.**

pharmacokinetics of Ciprofloxacin after oral and parenteral administration

*Antimicrob Agent chemother 1985; 27: 375-379*

**29- WEIDMAN B, ZÜHLSDORF MT.**

Brief report : resistance developpement to fluoroquinolons in Am J Med  
1989; 87 (supp 5 A): S9-S11.