

# Quinolones et fluoroquinolones : des décennies de développement et d'utilisation Le point sur les molécules vétérinaires

## Partie 2 : le regard du vétérinaire

MUYLAERT A., MAINIL J.G.

Service de Bactériologie, Département des Maladies infectieuses et parasitaires, Faculté de Médecine vétérinaire, Université de Liège, 20 Boulevard de Colonster, bâtiment 43a, 4000 Liège, Belgique

Correspondance : Adeline Muylaert Email : amuylaert@ulg.ac.be

**RÉSUMÉ : 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 1963, 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, divisée en deux articles distincts, abordait précédemment le point de vue du bactériologiste sur cette famille de composés antibactériens. Cette seconde partie en s'inscrivant dans la continuité de la précédente, focalisera son attention sur les propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des 4-quinolones, leur toxicité et les principaux effets secondaires rapportés ainsi que leurs principales indications en médecine vétérinaire.**

### 1. INTRODUCTION

Avec un spectre d'activité antibactérienne étendu et des propriétés pharmacocinétiques intéressantes, la famille des 4-quinolones représente une des principales classes d'agents au sein de l'arsenal antimicrobien actuel (Brown, 1996 ; Grobbel *et al.*, 2007). En effet, leurs indications thérapeutiques ont connu une importante évolution depuis les années soixante jusqu'à nos jours, de simples infections du tractus urinaire chez l'homme causées par des bactéries Gram négatives entériques, aux infections de pratiquement toutes les parties du corps tant en médecine humaine que vétérinaire. Cette progression thérapeutique fut rendue possible par une amélioration de la compréhension des relations existant entre la structure et l'activité de ces molécules qui aboutira rapidement à d'intenses efforts de développement de nouveaux composés aux propriétés sans cesse améliorées, à

savoir, un élargissement progressif du spectre, une activité intrinsèque plus élevée et un profil pharmacocinétique plus favorable (Domagala et Hagen, 2003 ; Van Bambeke *et al.*, 2005).

La connaissance et le recours aux données et aux analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des antibiotiques sont d'une grande importance, tant pour le développement de nouveaux agents que pour leur utilisation en thérapeutique, en permettant une optimisation des stratégies de traitement pour limiter l'émergence de bactéries pathogènes résistantes (McKellar *et al.*, 2004 ; Grobbel *et al.*, 2007). En outre, la sécurité et la tolérance pharmacologiques sont et resteront toujours d'un grand intérêt, tant pour les individus recevant les médicaments que pour les prescripteurs. À ce propos, les agents antimicrobiens ne font pas exception à la règle, avec un bénéfice que confère leur utilisation qui implique inéluctablement la

responsabilité du clinicien dans la connaissance des risques encourus par le patient (Owens et Ambrose, 2005).

C'est dans ce contexte, que ce second article concernant les 4-quinolones s'inscrit. En effet, cette revue de la littérature qui a pour but une présentation de l'état actuel des connaissances pharmacologiques et microbiologiques concernant la famille des 4-quinolones, et divisée en deux articles, exposait précédemment le point de vue du bactériologiste en détaillant les caractéristiques structurales étroitement liées à l'activité de ces molécules, leur classification, leur spectre antibactérien ainsi que leurs mécanismes d'action. Dans cette seconde partie, qui s'inscrit dans la continuité de la précédente, nous aborderons le thème des 4-quinolones du point de vue du vétérinaire et de l'usage qu'il en fait, en focalisant notre attention sur les propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de ces

antibiotiques, leur toxicité et les principaux effets secondaires rapportés ainsi que leurs principales indications en médecine vétérinaire.

## 2. 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 augmentent avec la durée (T) pendant laquelle la molécule est en contact avec la bactérie à une concentration excédant la concentration minimale inhibitrice (CMI) ( $T > CMI$ ). Un antibiotique est dit concentration-dépendant lorsque ses effets dépendent de l'augmentation de sa concentration par rapport à la CMI. 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 ; Craig et Andes, 2003 ; Martinez *et al.*, 2006).

### 2.1. 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 qu'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.

#### 2.1.1. 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 I et II), 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. Cependant, pour les composés les plus lipophiles tels que l'ibafloxacin, 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 d'inhibition compétitive par d'autres médicaments, localisé au niveau de

la membrane apicale des entérocytes du duodénum et du jéjunum (Bryskier 2005 ; Martinez *et al.*, 2006).

#### 2.1.2. 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 III). 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 I et II). 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 sont atteintes au niveau du liquide céphalo-rachidien. Des concentrations thérapeutiques suffisantes sont atteintes 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).

#### 2.1.3. Métabolisation et élimination des fluoroquinolones

La métabolisation des fluoroquinolones s'effectue au niveau du foie et

**Tableau I** : Comparaison des volumes de distribution, temps de demi-vie et biodisponibilité de différentes fluoroquinolones vétérinaires, administrées au chat et au chien, en fonction de la dose et de la voie d'administration

Fluoroquinolone	Espèce animale	Voie	Dose (mg/kg)	Vd (L/kg)	T <sub>1/2</sub> (h)	F (%)	Références
<b>Ciprofloxacine</b>	chat	iv	10	3,9	4,5	33	Walker et Dowling, 2006
		po	10		3,7		Walker et Dowling, 2006
	chien	iv	10	2,2			Walker et Dowling, 2006
		po	10		4,9		Walker et Dowling, 2006
<b>Enrofloxacin</b>	chat	iv	5	2,37		100	Walker et Dowling, 2006
		po	5		3,75		RCP Enrox Flavour 15 mg
		po	5		3 à 4		RCP Xeden 15 mg
	chaton	iv	5	1,8	4,2		Walker et Dowling, 2006
		po	5		4,8		Walker et Dowling, 2006
	chien	iv	5	3,7	2,4		Walker et Dowling, 2006
		po	5		4,1		Walker et Dowling, 2006
		po	5		3,78		RCP Enrox Flavour 50 mg & 150 mg
		po	5		3 à 5		RCP Xeden 50 mg & 150 mg
	<b>Difloxacine</b>	chien	po	5	4,7		6,9
po			5	9,3		RCP Dicural 15 mg & 50 mg & 100 mg & 150 mg	
sc			5	2,6		5,8	96
<b>Ibafloxacine</b>	chien	iv	15	1,14	5,2	69,1	Walker et Dowling, 2006
		po	15		3,4		Walker et Dowling, 2006
	chien et chat	po	15		3 à 5		RCP Ibaflin® 3 %
<b>Marbofloxacine</b>	chat	iv	2	1,01	7,9	100	Walker et Dowling, 2006
		po	2		7,8		Walker et Dowling, 2006
		po	2		8,5		RCP Marbocyl® P 5 mg
	chien	iv	2	1,37	12,4		Walker et Dowling, 2006
		po	2		9,1		Walker et Dowling, 2006
		po	2		14		100
<b>Orbifloxacine</b>	chat	iv	2,5	1,3	4,5	100	Walker et Dowling, 2006
		po	2,5		5,5		Walker et Dowling, 2006
	chien	iv	2,5	1,2	5,4		Walker et Dowling, 2006
		po	2,5		7,1		100

*iv* : intra-veineuse, *po* : per os, *sc* : sous-cutanée, *im* : intra-musculaire, *Vd* : volume de distribution, *T<sub>1/2</sub>* : temps de demi-vie, *F* : biodisponibilité, RCP (résumé des caractéristiques du produit) des préparations vétérinaires disponibles en Belgique, consultées sur le site de l'Agence fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) le 20 juin 2011.

**Tableau II** : Comparaison des volumes de distribution, temps de demi-vie et biodisponibilité de la fluméquine et de différentes fluoroquinolones vétérinaires, administrées à différentes espèces d'animaux de rente, en fonction de la dose et de la voie d'administration.

Fluoroquinolone	Espèce animale	Voie	Dose (mg/kg)	Vd (L/kg)	T <sub>1/2</sub> (h)	F (%)	Références
<b>Enrofloxacin</b>	cheval	iv	5	2,3	4,4		Walker et Dowling, 2006
		po	5		6,1	63	Walker et Dowling, 2006
	poulain	iv	5	2,47	17,1		Walker et Dowling, 2006
		po	10		18,4	42	Walker et Dowling, 2006
	bovin	iv	5	4	2,6		Walker et Dowling, 2006
		sc	8		7,3		Walker et Dowling, 2006
		sc	7,5	1,46	6,44		RCP Baytril® 100
	porc	iv	5	6,11	10,5		Walker et Dowling, 2006
		po	10			83	Walker et Dowling, 2006
		im	5		11		RCP Baytril® 5 % & Baytril® piglet 25 mg/ml & Floxadil 50 mg/ml
lapin	po	5		2,41		RCP Baytril® pigeon/rabbit	
poule	po	10		5,5		RCP Baytril® 10 %	
dinde	po	10		6,5		RCP Baytril® 10 %	
<b>Danofloxacin</b>	bovin	sc	8		3,8		Walker et Dowling, 2006
		sc	6		4	90	RCP Advocin® 180
	veau	sc	6		12	90	RCP Advocin® 180
<b>Difloxacin</b>	bovin	sc	2,5	2,5	7,7	88	RCP Dicural 50 mg/ml
	poule	po	10	4,7	7	96	RCP Dicural 100 mg/ml
	dinde	po	10	9,9	7	58	RCP Dicural 100 mg/ml
<b>Marbofloxacin</b>	bovin	im	2		6,3		Walker et Dowling, 2006
		im	8		15,6		RCP Marbocyl® S
		im	8		9,5	100	RCP Marbox 100 & Marbokem 100
		sc ou im	2		4 à 7	100	RCP Marbocyl® 2 % & 10 %
	sc	2		5,6	100	RCP Marbox 100	
	veau	sc ou im	2		5 à 9	100	RCP Marbocyl® 2 % & 10 %
porc	im	2		8 à 10	100	RCP Marbocyl® 2 % & 10 %	
	im	2		8,7	100	RCP Marbox 100	
<b>Fluméquine</b>	veau	po	12		4,5-8,2	76-100	RCP Flumiquil 10 % & 50 %
	veau	po	10		5	55,7-92,5	RCP Enterflume 50 %
	poule	po	12		7	57	RCP Flumiquil 10 % & 50 %
	porc	po	15		18,9		RCP Flumiquil 50 %

iv : intra-veineuse, po : per os, sc : sous-cutanée, im : intra-musculaire, Vd : volume de distribution, T<sub>1/2</sub> : temps de demi-vie, F : biodisponibilité, RCP (résumé des caractéristiques du produit) des préparations vétérinaires disponibles en Belgique, consultées sur le site de l'Agence fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) le 20 juin 2011.

**Tableau III** : pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques de la fluméquine et de quelques fluoroquinolones vétérinaires en fonction de la molécule et de l'espèce animale.

	Fluoroquinolone						
	DAN	DI	ENO	MAR	ORBI	PRA	FLU
Bovin	49 <sup>1</sup>		36 à 45 <sup>1</sup> 23 <sup>2,3</sup> 35 <sup>4,5</sup>	< 30 <sup>10-15</sup>			75 <sup>19</sup>
Chèvre	13,55 ± 1,78 <sup>1</sup>	13,79 ± 1,02 <sup>1</sup>					
Porc	44 ± 8 <sup>1</sup>		27 ± 3 <sup>1</sup> 13 <sup>3,5,6</sup>	< 10 <sup>12-14</sup>			
Chien		46 à 52 <sup>1</sup>	34,74 ± 2,33 <sup>1</sup> 14 <sup>7-9</sup>	21,81 ± 6,26 <sup>1</sup> < 10 <sup>16-18</sup>	7,7 à 14,5 <sup>1</sup>	27 à 37 <sup>20</sup>	
Chat			14 <sup>7</sup>	< 10 <sup>16</sup>			
Cheval			22 ± 2 <sup>1</sup>		20,64 <sup>1</sup>		
Lapin		22 <sup>1</sup>	40 à 50 <sup>1</sup>				
Poulet			24 ± 2 <sup>1</sup>				

DAN : danofloxacin, DI : difloxacin, ENO : enrofloxacin, MAR : marbofloxacin, ORBI : orbifloxacin, PRA : pradofloxacin, FLU : fluméquine.

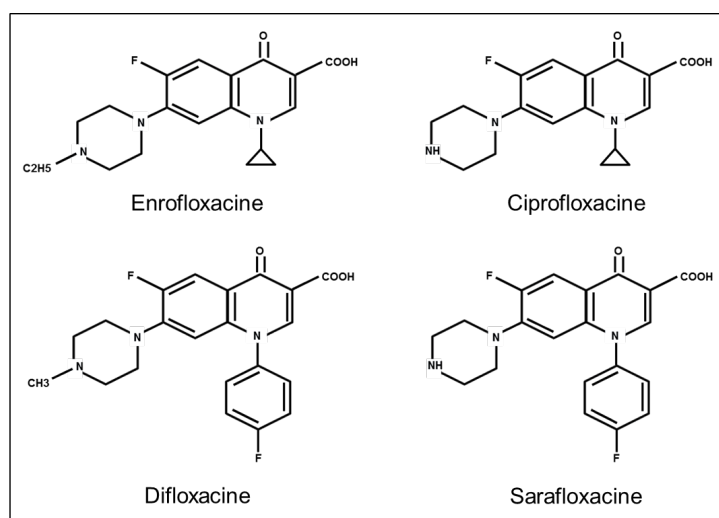
<sup>1</sup> : The United States Pharmacopeial Convention, 2007 ; <sup>2-9</sup> : RCP (résumé des caractéristiques du produit) des préparations vétérinaires disponibles en Belgique, consultées sur le site de l'Agence fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS), <sup>2</sup> : Baytril® 2,5 % solution orale, <sup>3</sup> : Floxadil 50 mg/ml, <sup>4</sup> : Baytril® 10 %, <sup>5</sup> : Baytril® 5 %, <sup>6</sup> : Baytril® Piglet 25 mg/ml, <sup>7</sup> : Baytril® 2,5 % solution injectable, <sup>8</sup> : Xeden 50 mg, <sup>9</sup> : Xeden 150 mg, <sup>10</sup> : Marbocyl® S, <sup>11</sup> : Marbocyl® Bolus, <sup>12</sup> : Marbocyl® 2 %, <sup>13</sup> : Marbocyl® 10 %, <sup>14</sup> : Marbox 100 mg/ml, <sup>15</sup> : Marbokem 100 mg/ml, <sup>16</sup> : Marbocyl® P 5 mg, <sup>17</sup> : Marbocyl® P 20 mg, <sup>18</sup> : Marbocyl® P 80 mg, <sup>19</sup> : Flumiquil® 50 %, <sup>20</sup> : Restrepo *et al.*, 2010.

fait intervenir l'isoenzyme CYP 1A2 du cytochrome P450 au cours de réactions d'hydroxylation et de glucuronidation. Cette métabolisation aboutit parfois à la synthèse de composés actifs. Citons par exemple la synthèse de ciprofloxacin à par-

tir d'enrofloxacin (Blondeau *et al.*, 2012), la synthèse de sarafloxacin à partir de la difloxacin et la synthèse de composés à faible activité antibactérienne, mais synergique avec la molécule mère, pour l'ibafloxacin. La figure 1 présente les formules semi-

développées de l'enrofloxacin et de la difloxacin et de leurs dérivés métaboliques respectifs, la ciprofloxacin et la sarafloxacin. La part des fluoroquinolones subissant la métabolisation hépatique varie fortement en fonction de la molécule considérée et de l'espèce animale envisagée. Cette métabolisation hépatique influence, avec la dose administrée et la clairance rénale, la demi-vie d'élimination du composé, qui est relativement longue, faisant des fluoroquinolones des substances idéales pour une administration toutes les 24 à 48 heures (tableaux I et II). 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 filtration glomérulaire et une sécrétion tubulaire (voie rénale), une excrétion biliaire (voie hépatique) et une sécrétion intestinale active (voie gastro-intestinale) grâce à des transporteurs localisés au niveau des entérocytes du jéjunum, de l'iléon et du caecum. Ainsi, l'enrofloxacin et l'orbifloxacin sont éliminées essentiellement par voie rénale et la difloxacin subit principalement une métabolisation hépatique, tandis que la marbofloxacin,

**Figure 1** : Formules semi-développées de l'enrofloxacin et de la difloxacin et de leurs dérivés métaboliques respectifs la ciprofloxacin et la sarafloxacin.



la danofloxacin, l'ibafloxacin et la fluméquine sont éliminées suivant ces deux voies (Coulet *et al.* 2002a ; 2002b ; Martinez *et al.*, 2006). En outre, l'existence d'un cycle entéro-hépatique augmente considérablement le temps de demi-vie d'un composé dans l'organisme. Ainsi chez le chien, 80 % de la dose de difloxacin administrée par voie intraveineuse sera éliminée dans les matières fécales par sécrétion biliaire après avoir subi une glucurono-conjugaison hépatique. Le métabolite glucuroné subira ensuite une hydrolyse dans l'intestin, restaurant le composé actif pour une réabsorption. Les tableaux I et II présentent une comparaison des volumes de distribution, temps de demi-vie et biodisponibilité de différentes fluoroquinolones à usage vétérinaire, administrées à différentes espèces d'animaux de compagnie et de rente, en fonction de la dose et de la voie d'administration.

## 2.2. Pharmacodynamie (PD) et relations propriétés pharmacocinétique/pharmacodynamie (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 ( $C_{max}$ ) et la CMI ( $C_{max}/CMI$ ), 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 ( $AUC_{24}$ ) et la CMI ( $AUC_{24}/CMI$ ) (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  $AUC_{24}/CMI$  et  $C_{max}/CMI$ . Des études ont ainsi montré qu'un rapport  $AUC_{24}/CMI \geq 125$  (ou un rapport  $C_{max}/CMI \geq 10$ ) est associé à une évolution clinique et microbiologique favorable, alors qu'un rapport  $AUC_{24}/CMI < 100$  (ou un rapport  $C_{max}/CMI < 4$ ) 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  $AUC_{24}/CMI$  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  $AUC_{24}/CMI \geq 250$  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 résumé des caractéristiques du produit (RCP) de nombreux antibiotiques ou sur base des résultats de laboratoire lors de demande d'analyse) et de paramètres pharmacocinétiques tels que l' $AUC_{24}$  et la  $C_{max}$  (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  $AUC_{24}/CMI$  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 don-

nées disponibles s'accordent sur le fait que le rapport  $AUC_{24}/CMI$  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 (Van Bambeke *et al.*, 2005 ; Wispelwey, 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 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  $C_{max}/CMI \geq 10$  et  $AUC_{24}/CMI \geq 125$  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  $\leq 0,06 \mu\text{g/ml}$  ou une croissance plus lente, le rapport  $AUC_{24}/CMI$  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  $C_{max}/CMI$  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 fluoroquinolone nécessite une connaissance des valeurs de  $C_{max}$  et  $AUC_{24}$  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. Une telle situation réduira, à terme, les possibilités d'utilisation de cette classe d'antibiotiques en médecine vétérinaire (Martinez *et al.*, 2006 ; Walker et Dowling, 2006).

### 2.3. 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. Étant donné la faible liaison des fluoroquinolones aux protéines plasmatiques, il est relativement improbable qu'une interaction médicamenteuse survienne par déplacement de cette liaison.

#### 2.3.1. Interférences avec l'absorption intestinale

Les antiacides contenant de l'hydroxyde d'aluminium et/ou de magnésium, tels que le Maalox<sup>®</sup>, et le sucralfate, un antiulcéreux contenant des ions  $Al^{3+}$ , diminuent la biodisponibilité des fluoroquinolones par formation de complexes non absorbables entre les ions  $Al^{3+}$  et/ou  $Mg^{2+}$  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- $H_2$  (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).

#### 2.3.2. Interférences avec le métabolisme

La théophylline et la caféine appartiennent à la famille des méthylxanthines. Cependant, pour une raison de fréquence d'utilisation du principe actif dans le domaine de la médecine vétérinaire, 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 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 l'isoenzyme CYP 1A2, et l'administration simultanée de ces deux composés peut induire une élévation dangereuse du taux sérique de la théophylline (Qaqish et Polk, 2003 ; Bryskier, 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 (Ellis *et al.*, 2000) signalent des saignements inexplicables chez des patients recevant les deux composés. Trois hypothèses peuvent expliquer ce phénomène : (i) une réelle, quoique 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) l'état infectieux du patient, responsable par libération de nombreuses cytokines, d'une perturbation du fonctionnement du cytochrome P450 et de ses nombreuses isoenzymes (hypothèse la plus probable) (Randinitis *et al.*, 2001 ; Qaqish et Polk, 2003 ; Bryskier, 2005).

#### 2.3.3. 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, provoquent 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 mutagenèse (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. Dans le cas des fluoroquinolones, une association à d'autres antibiotiques se justifie essentiellement par un élargissement du spectre à certaines bactéries Gram positives telles que les streptocoques ainsi qu'aux germes anaérobies et par une limitation de l'émergence de bactéries résistantes. Par conséquent, le but d'une bi- ou d'une trithérapie incluant une fluoroquinolone, plus que l'atteinte d'une synergie, est l'obtention d'une activité antimicrobienne vis-à-vis de divers germes pathogènes identifiés ou suspectés lors d'infections polymicrobiennes à flore mixte, tout en apportant un certain bénéfice par rapport à une monothérapie avec un antibiotique couvrant le spectre souhaité (Neu, 1991).

Ainsi, face à une infection à streptocoques ou à germes anaérobies, on peut s'attendre à un effet synergique voir additif ou indifférent lors d'association d'une fluoroquinolone avec une bêta-lactame, un macrolide, un lincosamide ou le métronidazole (Neu, 1991 ; Stein et Goldstein, 2006).

Lors d'infection à *Pseudomonas aeruginosa*, l'association d'une fluoroquinolone et d'une bêta-lactame semble additive voir synergique, ou tout au moins indifférente. Par contre, l'association de cette famille à un aminoside apparaît moins favorable avec tout au plus une indifférence. Un traitement combinant à la fois une fluoroquinolone et un aminoside ou une bêta-lactame se justifie également lors d'infections à entérobactéries de sensibilité limitée, toutefois le résultat sera tout au plus additif voir indifférent (Neu, 1991).

En présence d'une infection à staphylocoques, on observe occasionnellement une synergie et le plus souvent une indifférence lors de bithérapie associant une fluoroquinolone à une bêta-lactame ou à la rifampicine. 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 (Neu, 1991 ; Temple et Nahata, 1999 ; Qaqish et Polk, 2003 ; Bryskier, 2005).

Enfin, l'activité des fluoroquinolones avec les agents antituberculeux est synergique, citons notamment les associations d'une fluoroquinolone avec l'éthambutol ou en bi- ou trithérapie avec la rifampicine et/ou l'isoniazide (Neu, 1991).

### 3. TOXICITÉ ET EFFETS SECONDAIRES DES FLUOROQUINOLONES

Bien que les fluoroquinolones soient généralement considérées comme sans danger et plutôt bien tolérées, elles n'en restent pas moins des agents antimicrobiens avec des effets secondaires. 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 toxicités 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 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 aiguë 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. À notre connaissance, de telles toxicités n'ont pas été rapportées chez les animaux domestiques traités avec les composés à usage vétérinaire (Takizawa *et al.*, 1999 ; von Keutz et Schlüter, 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, des douleurs abdominales et des matières fécales molles, voire de la diarrhée (Yip *et al.*, 2001 ; McCusker *et al.*, 2003 ; Gaynes *et al.*, 2004 ; Gerding *et al.*, 2004 ; Loo *et al.*, 2005 ; Pépin *et al.*, 2005 ; McFarland *et al.*, 2007 ; Razavi *et al.*, 2007 ; Labbe *et al.*, 2008). Ces effets secondaires ont été rapportés chez l'homme, chez des animaux de laboratoire et chez les chiens, les chats et les bovins traités (von Keutz et Schlüter, 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'enrofloxacin, et lors de protocoles expérimentaux en conditions éloignées des recommandations d'usage thérapeutique chez le chien, le

singe rhesus et des rongeurs de laboratoire. Ainsi, l'administration d'enrofloxacin et de difloxacin 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 fortes doses (von Keutz et Schlüter, 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 (Park-Wyllie *et al.*, 2006). Ces anomalies de la glycémie qui ont été rarement 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, ou 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 trouble. Cependant, aucune publication ne mentionne à ce jour ce phénomène chez les animaux domestiques (Owens et Ambrose, 2005 ; Bolon, 2009).

L'anaphylaxie, une réaction d'hypersensibilité de type I médiée par des IgE spécifiques des fluoroquinolones, peut parfois survenir rapidement après l'administration de l'antibiotique. Les 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 bêta-lactames, peut faire l'objet de réactions croisées. D'une façon générale, les notices de fluoroquinolones à usage vétérinaire recommandent d'éviter le recours à ces composés chez les individus présentant une hypersensibilité connue à une ou plusieurs molécules de la famille (Lipsky et Baker, 1999 ; Campi et Pichler, 2003 ; Owens et Ambrose, 2005 ; Iannini *et al.*, 2006 ; 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 à des cas de mort subite. Ces troubles cardiaques sont largement



documentés 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, 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'enrofloxacin à dose élevée a été décrite chez le chat. Elle se manifeste par une mydriase et une cécité temporaire ou permanente. Les facteurs de risque 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. La 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 marbofloxacin, l'orbifloxacin et la pradofloxacin 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 étudié l'effet de l'enrofloxacin 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 liée à une inhibition de la prolifération cellulaire avec induction de changements morphologiques et 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 à la suite de traitement avec des fluoroquinolones. Cette toxicité au niveau des cartilages immatures

**Tableau IV** : quinolones et fluoroquinolones vétérinaires enregistrées en Belgique pour chaque espèce cible.

Principe actif	Nom commercial	Enregistré pour un usage chez (espèces cibles) :							
		Bovin	Porc	Poulet	Dinde	Pigeon	Lapin	Chien	Chat
<b>Fluméquine</b>	Flumiquil®	X	X	X					
	Enterflume	X							
	Flumax			X					
<b>Danofloxacin</b>	Advocin®	X	X						
<b>Difloxacin</b>	Dicural®	X		X	X			X	
<b>Enrofloxacin</b>	Baytril®	X	X	X	X	X	X	X	X
	Enrox							X	X
	Enro-K			X	X				
	Enroveto			X	X				
	Enroxil®	X		X	X				
	Fenoflox	X	X					X	X
	Unisol			X	X				
	Xeden							X	X
<b>Floxadil</b>		X	X						
<b>Ibafloxacin</b>	Ibafin®							X	X
<b>Orbifloxacin</b>	Orbax®							X	
	Posatex®							X	
<b>Marbofloxacin</b>	Marbocyl®	X	X					X	X
	Marbox	X	X						
	Marbokem	X							
	Aurizon®							X	

est la conséquence de dégradations subies par les plaques de croissance des articulations portantes telles qu'une vacuolisation cytoplasmique et 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 (Centre belge d'Information pharmacotherapeutique, 2011a ; 2011b) 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 ; 1992a ; 1992b ; 1997 ; Stahlmann et Lode, 1999 ; Egerbacher *et al.*, 2001 ; Van der Linden *et al.*, 2003 ; 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 signes nerveux et une toxicité rétinienne chez le chat âgé.

#### 4. INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE

Ce paragraphe ainsi que les tableaux IV et V ont été rédigés sur base des (RCP) des préparations commerciales vétérinaires à base de quinolones et fluoroquinolones disponibles en Belgique, et consultés sur le site de l'AFMPS (Agence fédérale

des Médicaments et des Produits de Santé) le 20 juin 2011. Le tableau IV présente les 4-quinolones vétérinaires enregistrées en Belgique pour chaque espèce cible, et le tableau V 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. À 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.

**Tableau V** : indications d'utilisation et formulations des quinolones et fluoroquinolones vétérinaires disponibles en Belgique pour chaque espèce cible

Espèce cible	Usages enregistrés	Bactéries ciblées	Formulations
<b>Bovin</b>	Respiratoire <sup>1</sup> , digestif <sup>1</sup> , mammite, septicémie	<i>M. haemolytica</i> , <i>P. multocida</i> , <i>H. somni</i> , <i>M. bovis</i> , <i>E. coli</i> , <i>S. enterica</i>	injectable (sc, iv, im) orale <sup>2</sup> : solution, poudre, bolus (comprimé)
<b>Porc</b>	Respiratoire <sup>1</sup> , digestif <sup>1</sup> , septicémie, urinaire, mammite/métrite	<i>P. multocida</i> , <i>A. pleuropneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>M. hyopneumoniae</i> , <i>S. enterica</i>	injectable (im) orale <sup>2</sup> : solution, poudre
<b>Poulet</b>	Respiratoire <sup>1</sup> , digestif <sup>1</sup> , septicémie, pulloroses et autres salmonelloses	<i>E. coli</i> , <i>M. gallisepticum</i> , <i>P. multocida</i> , <i>S. enterica</i>	orale <sup>2</sup> : solution, poudre
<b>Dinde</b>	Respiratoire, digestif, septicémie, pulloroses et autres salmonelloses	<i>E. coli</i> , <i>M. gallisepticum</i> , <i>P. multocida</i> , <i>S. enterica</i>	orale : solution
<b>Pigeon<sup>3</sup></b>	Salmonelloses (septicémie, arthrite)	<i>S. enterica</i>	orale : solution
<b>Lapin</b>	Respiratoire, digestif	<i>P. multocida</i> , <i>E. coli</i>	orale : solution
<b>Chien</b>	Respiratoire, digestif, cutané, otites externes, urogénital	<i>Staphylococcus spp.</i> , <i>E. coli</i> , <i>Proteus spp.</i> , <i>Pasteurella spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i>	injectable (sc) orale : comprimés, gel locale : gouttes auriculaires
<b>Chat</b>	Respiratoire, digestif, cutané, otites externes, urogénital	<i>Staphylococcus spp.</i> , <i>E. coli</i> , <i>Proteus spp.</i> , <i>Pasteurella spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i>	injectable (sc) orale : comprimés, gel

*M. haemolytica* : Mannheimia haemolytica, *P. multocida* : Pasteurella multocida, *H. somni* : Histophilus somni, *M. bovis* : Mycoplasma bovis, *E. coli* : Escherichia coli, *S. enterica* : Salmonella enterica, *A. pleuropneumoniae* : Actinobacillus pleuropneumoniae, *M. hyopneumoniae* : Mycoplasma hyopneumoniae, *M. gallisepticum* : Mycoplasma gallisepticum. *sc* : sous-cutané, *iv* : intra-veineux, *im* : intra-musculaire, <sup>1</sup> : seuls les usages lors d'infections digestives et respiratoires sont enregistrés pour la fluméquine, <sup>2</sup> : la fluméquine n'est disponible que sous la voie d'administration orale en poudre ou en solution, <sup>3</sup> : pigeon non destiné à la consommation humaine.

#### **4.1. Les fluoroquinolones 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), en mélange (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*, *Mannheimia haemolytica*, *Histophilus somni* et *Mycoplasma bovis*, rencontrées lors de fièvre des transports et de pneumonies du veau. Chez le bovin adulte, les fluoroquinolones sont également indiquées lors du traitement de mammites aiguës et suraiguës à *Escherichia 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 fluméquine est enregistrée pour un usage chez le veau, en administration par voie orale, mélangée au lait, lors de troubles digestifs à *E. coli* et *S. enterica* et de troubles respiratoires causés par *P. multocida* et *M. haemolytica*.

#### **4.2. Les fluoroquinolones 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 syndrome mammite-métrite-agalactie et les cystites à *E. coli*. Chez le porcelet, les fluoroquinolones sont indiquées lors du traitement de diarrhée et de septicémie néonatale à *E. coli* et à *S. enterica* et lors de rhinite atrophique à *P. multocida* et à *Bordetella bronchiseptica*.

La fluméquine est aussi enregistrée pour un usage chez le porc. Elle est

administrée par voie orale en mélange 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*.

#### **4.3. Les fluoroquinolones chez la volaille**

Le traitement de la volaille au moyen des fluoroquinolones est envisagé par voie orale, en mélange à l'eau de boisson. Les indications d'un tel traitement 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.

La fluméquine est aussi enregistrée chez le poulet pour une administration par voie orale en mélange à l'eau de boisson. Ce traitement est indiqué lors de troubles digestifs à *E. coli* et *S. enterica* et respiratoires à *P. multocida*.

#### **4.4. Les fluoroquinolones chez le lapin**

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

#### **4.5. Les fluoroquinolones chez le pigeon**

Le traitement du pigeon non destiné à la consommation humaine au moyen des fluoroquinolones est envisagé par voie orale, en mélange à l'eau de boisson. Les indications de traitement dans cette espèce sont les salmonelloses causées par *S. enterica*.

#### **4.6. Les fluoroquinolones 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 des infections à *Staphylococcus spp.*, *E. coli*, *Proteus spp.*, *Pasteurella spp.*, *Klebsiella spp.*

etc, des infections du tractus urinaire (inférieur et supérieur) et du tractus génital, telles que cystites, métrites et prostatites ainsi que des infections de la peau, telles que des (sur)infections de plaies, des abcès, des pyodermites superficielles et profondes et des otites externes, et des infections des tractus respiratoire (dont la toux des chenils à *B. bronchiseptica*) et digestif à germes sensibles.

#### **4.7. Quid de l'utilisation des 4-quinolones hors des résumés des caractéristiques du produit**

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, le recours aux fluoroquinolones vétérinaires est possible chez les chevaux, les oiseaux de volière, 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 (Folia Veterinaria, 2003 ; 2004 ; Centre belge d'Information pharmacothérapeutique, 2011b)

## **5. 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-quinolones 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 autre 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.

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

#### The veterinary molecules

#### Part 2: the viewpoint of the veterinarian

## ABSTRACT

Among the antimicrobial agents, the 4-quinolone class generates a considerable interest since its discovery in 1962 with nalidixic acid, and its introduction for clinical use in 1963, 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 selection of resistance among these microorganisms, and the potency of each of these compounds to induce toxic and side effects in different treated patients. This literature review, divided into two articles, previously presented the viewpoint of the bacteriologist on this antibiotic family. This second part, within the continuity of the previous, will pay attention to the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of 4-quinolones, the toxicity and the main side effects reported and the main indications in veterinary medicine.

## BIBLIOGRAPHIE

- AGENCE FEDERALE DES MEDICAMENTS ET DES PRODUITS DE SANTE Notice et résumé des caractéristiques du produit. [en ligne] (sans date) Adresse URL : [http://195.130.154.23/fagg/\(S\(nusafv55f114fzqdopvm0z45\)\)/Fagg/FaggCompendium.aspx?compendiumType=V](http://195.130.154.23/fagg/(S(nusafv55f114fzqdopvm0z45))/Fagg/FaggCompendium.aspx?compendiumType=V), consulté le 20/06/2011.
- BARTON T.D., FISHMAN N.O., WEINER M.G., LAROSA L.A., LAUTENBACH E. High rate of coadministration of di- or tri-valent cation-containing compounds with oral fluoroquinolones: risk factors and potential implications. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 2005, **26**, 93-99.
- BLONDEAU J.M., BORSOS S., BLONDEAU L.D., BLONDEAU B.J. In vitro killing of *Escherichia coli*, *Staphylococcus pseudintermedius* and *Pseudomonas aeruginosa* by enrofloxacin in combination with its active metabolite ciprofloxacin using clinically relevant drug concentrations in the dog and cat. *Vet. Microbiol.*, 2012, **155**, 284-290.
- BOERLIN P., REID-SMITH R.J. Antimicrobial resistance: its emergence and transmission. *Anim. Health Res. Rev.*, 2008, **9**, 115-126.
- BOLON M.K. The newer fluoroquinolones. *Infect. Dis. Clin. N. Am.*, 2009, **23**, 1027-1051.
- BROWN S.A. Fluoroquinolones in animal health. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 1996, **19**, 1-14.
- BRYSKIER A. Fluoroquinolones. In : Bryskier A. (Ed.), *Antimicrobial agents, antibacterials and antifungals*. ASM Press : Washington, 2005, 668-788.
- BURKHARDT J.E., HILL M.A., CARLTON W.W., KESTERSON J.W. Histologic and histochemical changes in articular cartilages of immature beagle dogs dosed with difloxacin, a fluoroquinolone. *Vet. Pathol.*, 1990, **27**, 162-170.
- BURKHARDT J.E., HILL M.A., CARLTON W.W. Morphologic and biochemical changes in articular cartilages of immature beagle dogs dosed with difloxacin. *Toxicol. Pathol.*, 1992a, **20**, 246-252.
- BURKHARDT J.E., HILL M.A., TUREK J.J., CARLTON W.W. Ultrastructural changes in articular cartilages of immature beagle dogs dosed with difloxacin, a fluoroquinolone. *Vet. Pathol.*, 1992b, **29**, 230-238.
- BURKHARDT J.E., WALTERSPIEL J.N., SCHAAD U.B. Quinolone arthropathy in animals versus children. *Clin. Infect. Dis.*, 1997, **25**, 1196-1204.
- CAMPI P., PICHLER W.J. Quinolone hypersensitivity. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 2003, **3**, 275-281.

- CENTRE BELGE D'INFORMATION PHARMA-COTHERAPEUTIQUE Répertoire commenté des médicaments à usage vétérinaire (2011a). [en ligne] Adresse URL : <http://www.cbip-vet.be/fr/texts/FAMOOOL1JL2o.php>, consulté le 25/10/2011.
- CENTRE BELGE D'INFORMATION PHARMA-COTHERAPEUTIQUE Système de la cascade. (2011b). [en ligne] Adresse URL : <http://www.cbip-vet.be/fr/texts/frcascade.php>, consulté le 20/06/2011.
- COHEN K.A., LAUTENBACH E., WEINER M.G., SYNNESTVEDT M., GASINK L.B. Coadministration of oral levofloxacin with agents that impair absorption: impact on antibiotic resistance. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 2008, **29**, 975-977.
- COULET M., VAN BORSSUM WAALKES M., LEEUWENKAMP O.R., COX P., LOHUIS J. Pharmacokinetics of ibafloxacin following intravenous and oral administration to healthy Beagle dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 2002a, **25**, 89-97.
- COULET M., VAN BORSSUM WAALKES M., COX P., LOHUIS J. In vitro and in vivo pharmacodynamic properties of the fluoroquinolone ibafloxacin. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 2002b, **25**, 401-411.
- CRAIG W.A., ANDES D.R. Pharmacodynamics of quinolone antimicrobial agents. In : Hooper D.C., Rubinstein E. (Eds), Quinolone antimicrobial agents. 3<sup>rd</sup> edition. ASM Press : Washington, 2003, 147-155.
- DOMAGALA J.M., HAGEN S.E. Structure-activity relationships of the quinolone antibacterials in the new millennium: some things change and some do not. In : Hooper D.C., Rubinstein E. (Eds), Quinolone Antimicrobial Agents 3<sup>rd</sup> edition. ASM Press : Washington, 2003, 3-18.
- DUDLEY M.N. Pharmacokinetics of fluoroquinolones. In : Hooper D.C., Rubinstein, E. (Eds), Quinolone antimicrobial agents. 3<sup>rd</sup> edition. ASM Press : Washington, 2003, 115-132.
- EGERBACHER M., EDINGER J., TSCHULENK W. Effects of enrofloxacin and ciprofloxacin hydrochloride on canine and equine chondrocytes in culture. *Am. J. Vet. Res.*, 2001, **62**, 704-708.
- ELLIS R.J., MAYO M.S., BODENSTEINER D.M. Ciprofloxacin-warfarin coagulopathy: a case series. *Am. J. Hematol.*, 2000, **63**, 28-31.
- FOLIA VETERINARIA Quels médicaments peuvent être prescrits et délivrés en médecine vétérinaire ? Le point sur l'application du "système de la cascade" et l'importation des médicaments. (2003) [en ligne] Adresse URL : <http://www.bcfi-vet.be/fr/frinfos/frfolia/03FVF3c.pdf>, consulté le 20/06/2011.
- FOLIA VETERINARIA Le système de la cascade pour le médecin vétérinaire (arbre décisionnel). (2004) [en ligne] Adresse URL : <http://www.bcfi-vet.be/fr/frinfos/frfolia/04FVF3b.pdf>, consulté le 20/06/2011.
- FORD M.M., DUBIELZIG R.R., GIULIANO E.A., MOORE C.P., NARFSTROM K.L. Ocular and systemic manifestations after oral administration of a high dose of enrofloxacin in cats. *Am. J. Vet. Res.*, 2007, **68**, 190-202.
- FOSTER P.L. Stress-induced mutagenesis in bacteria. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*, 2007, **42**, 373-397.
- GAYNES, R., RIMLAND D., KILLUM E., LOWERY H.K., JOHNSON T.M., 2ND, KILLGORE G., TENOVER F.C. Outbreak of *Clostridium difficile* infection in a long-term care facility: association with gatifloxacin use. *Clin. Infect. Dis.*, 2004, **38**, 640-645.
- GELATT K.N., VAN DER WOERDT A., KETRING K.L., ANDREW S.E., BROOKS D.E., BIROS D.J., DENIS H.M., CUTLER T.J. Enrofloxacin-associated retinal degeneration in cats. *Vet. Ophthalmol.*, 2001, **4**, 99-106.
- GERDING D.N. Clindamycin, cephalosporins, fluoroquinolones, and *Clostridium difficile*-associated diarrhea: this is an antimicrobial resistance problem. *Clin. Infect. Dis.*, 2004, **38**, 646-648.
- GROBBEL M., LUBKE-BECKER A., WIELER L.H., FROYMAN R., FRIEDERICH S., FILIOS S. Comparative quantification of the in vitro activity of veterinary fluoroquinolones. *Vet. Microbiol.*, 2007, **124**, 73-81.
- IANNINI P., MANDELL L., PATOU G., SHEAR N. Cutaneous adverse events and gemifloxacin: observations from the clinical trial program. *J. Chemother.*, 2006, **18**, 3-11.
- LABBE A.C., POIRIER L., MACCANNELL D., LOUIE T., SAVOIE M., BELIVEAU C., LAVERDIERE M., PEPIN J. *Clostridium difficile* infections in a Canadian tertiary care hospital before and during a regional epidemic associated with the BI/NAP1/027 strain. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2008, **52**, 3180-3187.
- LIPSKY B.A., BAKER C.A. Fluoroquinolone toxicity profiles: a review focusing on newer agents. *Clin. Infect. Dis.*, 1999, **28**, 352-364.
- LOO V.G., POIRIER L., MILLER M.A., OUGHTON M., LIBMAN M.D., MICHAUD S., BOURGAULT A.M., NGUYEN T., FRENETTE C., KELLY M., VIBIEN A., BRASSARD P., FENN S., DEWAR K., HUDSON T.J., HORN R., RENE P., MONCZAK Y., DASCAL A. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N. Engl. J. Med.*, 2005, **353**, 2442-2449.

- MARTINEZ M., MCDERMOTT P., WALKER R. Pharmacology of the fluoroquinolones: a perspective for the use in domestic animals. *Vet. J.*, 2006, **172**, 10-28.
- McCUSKER M.E., HARRIS A.D., PERENCEVICH E., ROGHMANN M.C. Fluoroquinolone use and *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Emerg. Infect. Dis.*, 2003, **9**, 730-733.
- McFARLAND L.V., CLARRIDGE J.E., BENEDA H.W., RAUGI G.J. Fluoroquinolone use and risk factors for *Clostridium difficile*-associated disease within a Veterans Administration health care system. *Clin. Infect. Dis.*, 2007, **45**, 1141-1151.
- McKELLAR Q.A., SANCHEZ BRUNI S.F., JONES D.G. Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships of antimicrobial drugs used in veterinary medicine. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 2004, **27**, 503-514.
- MEHLHORN A.J., BROWN D.A. Safety concerns with fluoroquinolones. *Ann. Pharmacother.*, 2007, **41**, 1859-1866.
- NEU H.C. Synergy and antagonism of combinations with quinolones. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1991, **10**, 255-261.
- OWENS R.C., JR., AMBROSE P.G. Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones. *Clin. Infect. Dis.*, 2005, **41** : Suppl 2, S144-157.
- OWENS R.C., JR., NOLIN T.D. Antimicrobial-associated QT interval prolongation: points of interest. *Clin. Infect. Dis.*, 2006, **43**, 1603-1611.
- PARK-WYLLIELY, JUURLINK D.N., KOPP A., SHAH B.R., STUKEL T.A., STUMPO C., DRESSER L., LOW D.E., MAMDANI M.M. Outpatient gatifloxacin therapy and dysglycemia in older adults. *N. Engl. J. Med.*, 2006, **354**, 1352-1361.
- PEPIN J., SAHEB N., COULOMBE M.A., ALARY M.E., CORRIVEAU M.P., AUTHIER S., LEBLANC M., RIVARD G., BETTEZ M., PRIMEAU V., NGUYEN M., JACOB C.E., LANTHIER L. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin. Infect. Dis.*, 2005, **41**, 1254-1260.
- QAQISH R., POLK R. Drug-drug interactions. In : Hooper D.C., Rubinstein, E. (Eds), *Quinolone antimicrobial agents*. 3<sup>rd</sup> edition. ASM Press : Washington, 2003, 133-146.
- RANDINITIS E.J., ALVEY C.W., KOUP J.R., RAUSCH G., ABEL R., BRON N.J., HOUNSLOW N.J., VASSOS A.B., SEDMAN, A.J. Drug interactions with clinafloxacin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2001, **45**, 2543-2552.
- RAZAVI B., APISARNTHANARAK A., MUNDY L.M. *Clostridium difficile*: emergence of hypervirulence and fluoroquinolone resistance. *Infection*, 2007, **35**, 300-307.
- SATOH Y., SUGIYAMA A., CHIBA K., TAMURA K., HASHIMOTO K. QT-prolonging effects of sparfloxacin, a fluoroquinolone antibiotic, assessed in the in vivo canine model with monophasic action potential monitoring. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2000, **36**, 510-515.
- SPRENG M., DELEFORGE J., THOMAS V., BOISRAMÉ B., DRUGEON H. Antibacterial activity of marbofloxacin: a new fluoroquinolone for veterinary use against canine and feline isolates. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 1995, **18**, 284-289.
- STAHLMANN R., LODE H. Toxicity of quinolones. *Drugs*, 1999, **58** : Suppl 2, 37-42.
- STEIN G.E., GOLDSTEIN E.J. Fluoroquinolones and anaerobes. *Clin. Infect. Dis.*, 2006, **42**, 1598-1607.
- TAKIZAWA T., HASIMOTO K., ITOH N., YAMASHITA S., OWEN K. A comparative study of the repeat dose toxicity of grepafloxacin and a number of other fluoroquinolones in rats. *Hum. Exp. Toxicol.*, 1999, **18**, 38-45.
- TEMPLE M.E., NAHATA M.C. Interaction between ciprofloxacin and rifampin. *Ann. Pharmacother.*, 1999, **33**, 868-870.
- VAN BAMBEKE F., MICHOT J.M., VAN ELDERE J., TULKENS P.M. Quinolones in 2005: an update. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2005, **11**, 256-280.
- VAN DER LINDEN P.D., STURKENBOOM M.C., HERINGS R.M., LEUFKENS H.M., ROWLANDS S., STRICKER B.H. Increased risk of achilles tendon rupture with quinolone antibacterial use, especially in elderly patients taking oral corticosteroids. *Arch. Intern. Med.*, 2003, **163**, 1801-1807.
- VON KEUTZ E., SCHLUTER G. Preclinical safety evaluation of moxifloxacin, a novel fluoroquinolone. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1999, **43** : Suppl B, 91-100.
- WALKER R.D., DOWLING P.M. Fluoroquinolones. In : Giguère S., Prescott J.F., Baggot J.D., Walker R.D., Dowling P.M. (Eds), *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*. 4<sup>th</sup> edition. Blackwell : Ames, 2006, 263-284.
- WIEBE V., HAMILTON P. Fluoroquinolone-induced retinal degeneration in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2002, **221**, 1568-1571.
- WISPELWEY B. Clinical implications of pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones. *Clin. Infect. Dis.*, 2005, **41** : Suppl 2, S127-135.
- YIP C., LOEB M., SALAMA S., MOSS L., OLDE J. Quinolone use as a risk factor for nosocomial *Clostridium difficile*-associated

diarrhea. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 2001, **22**, 572-575.

YOON J.H., BROOKS R.L., JR.  
KHAN A., PAN H., BRYAN J.,  
ZHANG J., BUDSBERG S.C.,  
MUELLER P.O., HALPER J.  
The effect of enrofloxacin on cell  
proliferation and proteoglycans  
in horse tendon cells. *Cell. Biol.  
Toxicol.*, 2004, **20**, 41-54.