



HAL
open science

Les résistances bactériennes aux fluoroquinolones

Alexia Delville

► **To cite this version:**

Alexia Delville. Les résistances bactériennes aux fluoroquinolones. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03262535

HAL Id: dumas-03262535

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03262535>

Submitted on 16 Jun 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement
Par **Alexia DELVILLE**

**LES RESISTANCES BACTERIENNES
AUX FLUOROQUINOLONES**

JURY

Présidente

Pr. LIABEUF-ESTEBANEZ Sophie,
PU-PH de Pharmacologie , UFR de Pharmacie

Membres

Pr SONNET Pascal
Professeur de Chimie Thérapeutique, UFR de Pharmacie

Mme LEMAITRE Caroline
Pharmacien d'officine

Thèse n°

Remerciements

A Madame Liabeuf-Estebanez Sophie, professeur des universités et praticien hospitalier, pour avoir accepté de présider cette thèse.

A Monsieur Sonnet Pascal, professeur des universités, pour ses conseils avisés et pour avoir accepté de diriger cette thèse.

A Mme Lemaitre Caroline, Docteur en Pharmacie, pour avoir accepté de faire partie de ce jury et de m'avoir donné ma chance.

A toute l'équipe de la pharmacie Lemaitre à Rivery, pour m'avoir soutenue ces dernières années.

A mes proches, qui me soutiennent et croient en moi.

Liste des abréviations

FQ = Fluoroquinolones
CPM = Concentration de Prévention des Mutants
CMI = Concentration Minimale Inhibitrice
ATP = Adénosine Tri-Phosphate
qnr = Quinolone Resistance
BMR = Bactéries Multi-Résistantes
RSA = Relation Structure Activité
ADN = Acide Désoxyribonucléique
ARN = Acide Ribonucléique
LPS = Lipopolysaccharide
pH = Potentiel Hydrogène
FQAP = Fluoroquinolones Anti-Pneumococciques
BPCO = Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
ORL = Oto-Rhino-Laryngologique
CMI90 = Concentration Minimale éliminant 90% de la population bactérienne
LCR = Liquide Céphalo Rachidien
SASM = *S. aureus* Sensible à la Méthicilline
SARM = *S. aureus* Résistant à la Méthicilline
QRDR = Quinolone Resistance Determining Regions
Ser = Sérine
Leu = Leucine
Asp = Aspartate
Asn = Asparagine
Ile = Isoleucine
Glu = Glutamate
Gly = Glycine
Ala = Alanine
Trp = Tryptophane
Phe = Phénylalanine
RND = Resistance Nodulation Division
PRP = Pentapeptide Repeat Protein
crpP = Ciprofloxacin Resistance Protein, Plasmide Encoded
EPI = Efflux Pump Inhibitor
PaβN = Phenylalanyl Arginyl β-Naphthylamide

Liste des figures

Figure 1 : Les différents constituants d'une bactérie.....	10
Figure 2 : Les différentes étapes de la coloration de Gram.....	11
Figure 3 : Différence entre les parois des bactéries à Gram positif et à Gram négatif.....	12
Figure 4 : streptocoques, colonies de <i>S. pneumoniae</i> après coloration de Gram.....	13
Figure 5 : staphylocoques, colonies de <i>S. aureus</i> après coloration de Gram.....	13
Figure 6 : Division bactérienne pour <i>E.coli</i> et <i>B.subtilis</i>	15
Figure 7 : Structure chimique de l'acide nalidixique.....	17
Figure 8 : Structure de base des quinolones – acide quinoléine-3-carboxylique et structure de la ciprofloxacine.....	20
Figure 9 : Structures chimiques des différentes fluoroquinolones et structures de la sitafloxacine (9b) et de la ciprofloxacine (9c).....	20
Figure 10 : Structure commune entre l'ofloxacine et la lévofloxacine.....	21
Figure 11 : RSA des FQ.....	25
Figure 12 : Mécanisme d'action des quinolones.....	26
Figure 13 : Les différents mécanismes de résistance aux fluoroquinolones (correia et al 2017).....	31
Figure 14 : Les différentes pompes à efflux.....	32
Figure 15 : La pompe AcrAB-TolC.....	33
Figure 16 : Réactions intrabactériennes suite à l'action des fluoroquinolones.....	35
Figure 17 : Formation et surexpression des protéines du système ABC.....	37
Figure 18 : Transformation d'une population bactérienne normale sensible en résistante.....	50
Figure 19 : Fenêtre de sélection de mutants.....	51
Figure 20 : Structure chimique de la palmatine.....	52

Liste des tableaux

Tableau 1 : Principales caractéristiques pharmacocinétique des fluoroquinolones.....	22
Tableau 2 : Fixation aux protéines plasmatiques des fluoroquinolones et volume de distribution....	23
Tableau 3 : Métabolisme des fluoroquinolones, mécanisme d'élimination et temps de demi-vie.....	24
Tableau 4 : CMI de quelques Fluoroquinolones selon des bactéries à Gram négatif et positif.....	27

Table des matières

I) Introduction.....	8
II) Les Bactéries.....	9
1. Généralités.....	9
1. Découverte et morphologie.....	9
2. Classification des bactéries.....	10
1. Généralités.....	10
2. Coloration de Gram.....	11
1. Principe de la coloration.....	11
2. Identification.....	12
3. Bactéries non colorables.....	13
2. Croissance bactérienne.....	14
1. Conditions nécessaires à la croissance.....	14
1. Besoins nutritionnels.....	14
2. Conditions externes.....	14
2. Principes de la croissance.....	15
III) Les fluoroquinolones.....	17
1. Généralités et découverte.....	17
2. Indications.....	17
1. Non Hospitalières.....	17
2. Hospitalières.....	19
3. Les fluoroquinolones.....	19
1. Structure.....	19
2. Pharmacocinétique.....	22
1. Absorption.....	22
2. Distribution.....	22
3. Métabolisation et Élimination.....	23
3. Activité des Fluoroquinolones.....	24
1. Relations structure activité.....	24
2. Mécanisme d'action.....	25
3. Effets indésirables et contre-indications.....	27
1. Effets indésirables.....	27
2. Contre-indications.....	29
IV) Les différents phénomènes de résistance bactérienne aux fluoroquinolones.....	29
1. Généralités sur les résistances.....	29
2. Résistances naturelles.....	30
3. Résistances acquises.....	30
1. Généralités.....	30
2. Résistances acquises par mutations chromosomiques.....	31
1. Bactéries à Gram Négatif.....	33
2. Bactéries à Gram Positif.....	41
3. Mycoplasmes.....	44
3. Résistances à support plasmidique.....	45
1. Généralités.....	45
2. Protéines Qnr.....	46
3. Inactivation enzymatique.....	48
1. aac(6')-Ib-cr.....	48
2. CrpP.....	48
4. Pompes à efflux spécifiques.....	49

1. La pompe à efflux QepA.....	49
2. La pompe à efflux OqxAB.....	49
V) Stratégies d'évitement possibles de la résistance aux fluoroquinolones	50
VI) Conclusion.....	52
VII) Bibliographie.....	54

I) Introduction

Les infections résultent de l'infection par un micro-organisme et peuvent être très dangereuses pour l'organisme humain. Elles sont parfois bénignes et le corps se défend seul, mais selon le pathogène et surtout selon l'organe touché elles peuvent être plus graves. Nous allons ici dans ce mémoire de thèse nous concentrer sur les infections bactériennes.

Afin de lutter contre les infections dues à des bactéries nous utilisons des antibiotiques. Il en existe de nombreuses classes telles que : (1)

- les bêta-lactamines, grande classe regroupant les pénicillines, les céphalosporines et les monobactames, antibiotiques bactéricides par inhibition de la synthèse de la paroi,
- les macrolides, antibiotiques de synthèse bactériostatiques inhibant la synthèse des protéines bactériennes en se fixant sur la fraction 50S des ribosomes,
- les aminosides, antibiotiques bactéricides agissant sur la sous-unité 30S des ribosomes,
- les glycopeptides, antibiotiques bactéricides temps-dépendants,
- les tétracyclines, antibiotiques bactériostatique agissant en inhibant la synthèse des protéines bactériennes par fixation sur la fraction 30S des ribosomes,
- les fluoroquinolones, antibiotiques de synthèse bactéricides inhibant la topoisomérase II (ADN gyrase).

Cependant les bactéries ne sont pas toutes sensibles à l'action de ces antibiotiques. Le mésusage et l'utilisation trop poussée des antibiotiques ont conduit les bactéries à trouver des mécanismes de résistance afin de lutter contre ceux-ci. Une bactérie est considérée résistante quand la CMI (concentration minimale inhibitrice) d'un antibiotique nécessaire pour éradiquer la bactérie dépasse la concentration efficace chez une bactérie dite sensible et s'approche de la concentration critique haute (1). Dans certains cas, les bactéries peuvent développer des résistances à plusieurs antibiotiques différents, on les appelle BMR (bactéries multi résistantes). Il s'agit d'un vrai problème de santé publique.

Nous nous centrerons dans ce travail sur la problématique des résistances bactériennes aux fluoroquinolones (FQ).

Dans une première partie, nous allons voir les généralités sur les bactéries, que ce soit leurs composants ou les différents types de bactéries, leur croissance ainsi que l'existence de certaines particularités.

Puis, dans une deuxième partie, nous allons étudier les fluoroquinolones, à travers leurs structures, leurs pharmacocinétiques, leurs mécanismes d'action, leur RSA (relation structure activité), et leurs effets indésirables et contre-indications.

Ensuite, dans une troisième partie, nous allons voir les différents mécanismes de résistances aux fluoroquinolones, qu'elles soient naturelles ou acquises.

Enfin nous allons voir les stratégies possibles d'évitement de l'apparition de résistances afin de restaurer l'activité de ces FQ.

II) Les Bactéries

1. Généralités

1. Découverte et morphologie

Les bactéries sont des micro-organismes unicellulaires pouvant être responsables, ou non, de pathologies. Elles ont été observées au XVII^{ème} siècle par Leeuwenhoek, inventeur du microscope. Il en existe de nombreux types différents et elles sont omniprésentes dans la nature, y compris dans l'organisme humain. En effet, elles sont nécessaires au bon fonctionnement du système digestif notamment, via le microbiote intestinal. Les bactéries que possède l'être humain sain constituent la flore commensale. Celle-ci est constituée de milliards de bactéries. (2)

Les bactéries comme dit précédemment sont des organismes constitués d'une seule cellule. Elles font donc partie de l'ordre des procaryotes. Elles ne possèdent pas de noyau et mesurent entre 0,5 et 15µm en moyenne. Elles sont constituées de plusieurs organites, chacune ayant sa propre fonction (figure 1). (3)

Ainsi, certaines bactéries possèdent une capsule, enveloppe entourant la bactérie. Elle est généralement de nature polysaccharidique mais parfois peut être de nature protéique.

Des bactéries phototropes possèdent des chromatophores, organites contenant des pigments de chlorophylle bactérienne et des caroténoïdes. Ils permettent à ces bactéries de réaliser la photosynthèse.

On peut parfois observer des mésosomes, invaginations de la membrane plasmique en forme de vésicules, de tubes ou de lamelles.

L'ADN chromosomique des bactéries, contrairement à celui des cellules des eucaryotes, n'est pas dans un noyau. Il est constitué d'un seul chromosome.

Le cytoplasme bactérien contient aussi des éléments de réserve, notamment de l'amidon, du glycogène, du soufre, des polyphosphates organiques ou encore du fer.

Parmi les éléments inconstants de la bactérie on peut trouver des flagelles, éléments de nature protéique qui permettent à certaines bactéries de se mouvoir mais qui ont aussi un rôle antigénique pour la différenciation de certaines espèces. Ils sont ancrés dans le cytoplasme.

On peut aussi trouver des pili ou fimbriae particulièrement chez les bactéries Gram négatif. Ces sont des appendices filiformes très courts, rigides et cassants qui confèrent aux bactéries des propriétés hémagglutinantes, c'est-à-dire que les hématies s'agglutinent en leur présence.

Certaines bactéries (cyanobactéries, bactéries pourpres et bactéries vertes) possèdent des vacuoles à gaz. Ces bactéries sont photosynthétiques. Ces vacuoles à gaz sont utilisées pour se sustenter à différentes profondeurs dans les masses d'eau qu'elles fréquentent.

Les ribosomes sont des composants essentiels de la bactérie. Ils sont composés d'ARN et de protéines. Ils se divisent en 2 sous unités distinctes : la sous unité 30S et la sous unité 50S. Ils se situent principalement proches de la paroi cytoplasmique et de la membrane. Ils vont permettre à la bactérie de transcrire l'ARN en protéines, que ce soit pour fabriquer et renouveler la paroi ou exporter d'autres protéines.

Les bactéries peuvent contenir des morceaux d'ADN double brin circulaires surnuméraires : les plasmides. Ceux ci vont également être codés en ARN puis en protéines et permettent souvent aux bactéries d'acquérir de nouvelles fonctions. En effet, les plasmides sont transmissibles d'une bactérie à une autre, cela explique une partie de l'acquisition de caractères des bactéries. De plus, ils se répliquent indépendamment du chromosome bactérien. Ils sont porteurs de caractères de fertilité, de résistance aux antibiotiques, de virulence, de résistance aux antiseptiques, de caractères métaboliques, entre autres. Les plasmides peuvent donner un avantage sélectif à la bactérie mais peuvent être éliminés spontanément de la cellule hôte.

La paroi est une structure plus ou moins complexe selon la bactérie. Elle est constituée de peptidoglycane plus ou moins dense, ainsi que des lipoprotéines en proportions variables, mais peut aussi contenir des lipopolysaccharides (LPS). Le peptidoglycane est un polymère complexe formé de 3 éléments différents : une épine dorsale faite d'une alternance de molécules de N-acétylglucosamine et d'acide N-acétylmuramique ; un ensemble de chaînes latérales peptidiques identiques, composées de 4 acides aminés et attachées à cet acide ; et un ensemble de « ponts interpeptidiques » identiques. L'épine dorsale est la même pour toutes les espèces bactériennes tandis que les chaînes latérales de tétrapeptides et les ponts interpeptidiques varient d'une espèce à l'autre. La plupart des chaînes latérales comportent la L-alanine en position 1 (attachée à l'acide N-acétylmuramique), le D-glutamate en position 2, l'acide diamino-pimélique, la lysine ou un autre acide aminé en position 3, et la D-alanine en position 4. La paroi contient de nombreux déterminants antigéniques qui permettent la distinction sérologique d'espèces bactériennes proches. La paroi bactérienne est plus ou moins perméable à certains solvants, ce qui permet la coloration de Gram notamment.(4)

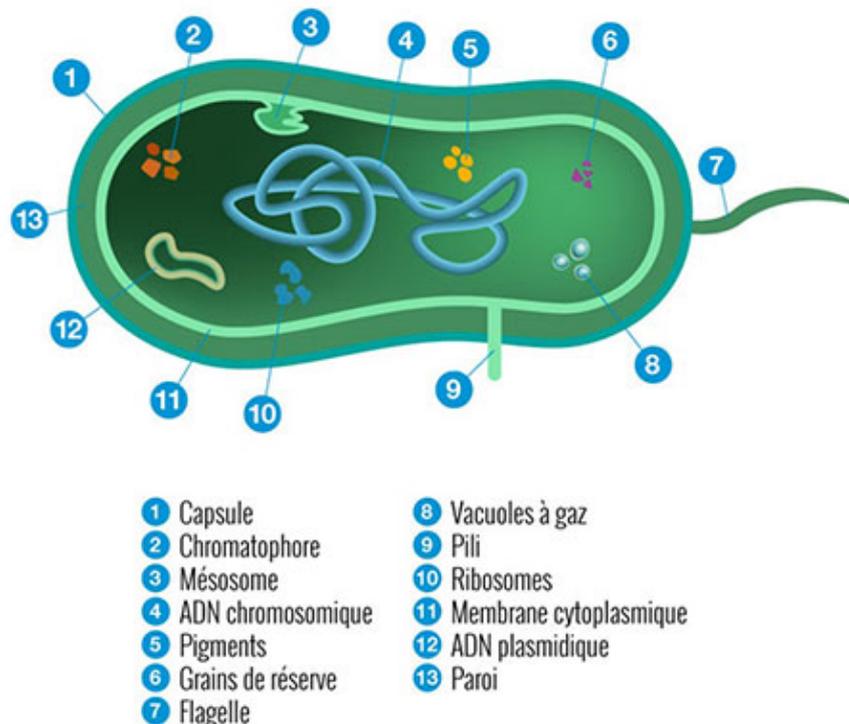


Figure 1 : Les différents constituants d'une bactérie (3)

Certaines bactéries peuvent se transformer en structures végétatives, métaboliquement actives et potentiellement pathogènes, ou en spores, structures métaboliquement inactives et non pathogènes. Cette forme permet aux bactéries de résister à des environnements habituellement impropres à leur survie et à leur développement. La transformation se fait par sporulation : le cytoplasme s'assèche et la bactérie construit une paroi solide qui pourra la protéger pendant plusieurs années. La spore redonnera une bactérie par végétation quand l'environnement sera plus propice au développement bactérien (température, humidité et nutriments). (5)

2. Classification des bactéries

1. Généralités

Au cours du temps les bactéries ont été classifiées de nombreuses manières différentes.(2) Par exemple la classification de Linné permet de différencier les bactéries selon leur règne, leur embranchement, leur famille, leur genre et leur espèce. D'autres classifications se font selon leurs caractéristiques morphologiques ou encore métaboliques : les cocci sont des bactéries assez petites et sphériques, les bacilles ressemblent à des bâtonnets, qui peuvent être incurvés, ou encore spiralés... Une autre manière de les classifier se fait selon la nécessité ou pas d'être en contact avec de l'oxygène afin de survivre et se multiplier. Il s'agit du caractère aérobie ou anaérobie. Certaines bactéries nécessitent une quantité spécifique d'oxygène afin de se développer, elles sont appelées microaérophiles. D'autres encore n'ont pas besoin d'un environnement spécifique en terme d'oxygène.

Elles peuvent être classées selon des spécificités biochimiques, antigéniques, pathogéniques, enzymatiques, selon leur sensibilité aux antibiotiques ou aux bactériophages, ou encore moléculaires ; mais aussi selon leur capacité à sporuler, la température de croissance, la mobilité, les besoins nutritionnels, la capacité de photosynthèse, l'utilisation de différentes sources de carbone ou d'azote... Enfin une des manières les plus utilisées de classifier les bactéries est selon la coloration de Gram.

2. Coloration de Gram

1. Principe de la coloration

La paroi des bactéries est plus ou moins épaisse et est constituée notamment de peptidoglycane. Chez certaines bactéries, cette paroi est recouverte par une membrane. La coloration de Gram repose sur la différenciation des bactéries possédant cette membrane ou pas.(7)

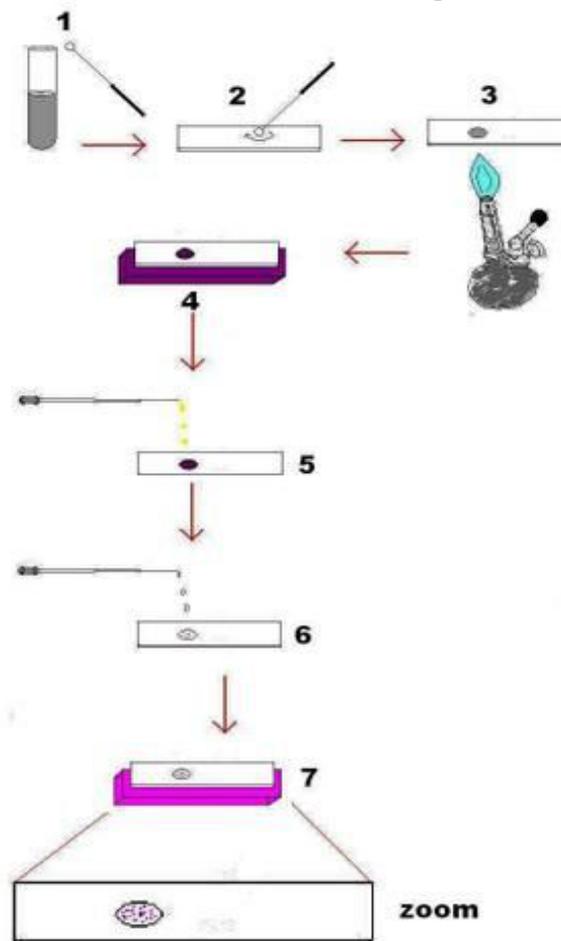


Figure 2 : Les différentes étapes de la coloration de Gram (7)

La coloration se fait en 7 étapes : (7 et 8)

- Tout d'abord il faut réaliser un frottis à partir de la solution contenant les bactéries à identifier. Elle doit être bien mélangée et homogénéisée afin qu'il n'y ait pas de culot au fond . Pour ce faire il faut prendre une goutte de la solution, l'appliquer sur une lame, puis fixer la colonie bactérienne avec de l'éthanol à 90° pendant au moins 5 minutes puis en chauffant la lame.
- Ensuite on plonge la lame dans une solution de violet de gentiane pendant quelques minutes afin de colorer les bactéries en violet. On rince à l'eau déminéralisée.
- On étale du lugol (solution iodo-fluorée) et on laisse agir pendant 20 secondes. On rince à l'eau déminéralisée. C'est le mordant qui permet de fixer le violet.
- Ensuite on décolore à l'alcool en versant goutte à goutte sur la lame pendant 5 à 10 secondes. On rince sous un filet d'eau déminéralisée. L'alcool pénètre dans la bactérie et la coloration au violet de Gentiane disparaît, cela ne se produit que pour certaines bactéries.
- Enfin on procède à une contre-coloration des bactéries à la fuschine en laissant poser entre 30 secondes et 1 minute avant de laver à l'eau déminéralisée. On fait sécher la lame sur une plaque chauffante à 40°C pendant 10 à 15 minutes.

On peut ensuite observer les bactéries au microscope en utilisant un grossissement 1000 avec une goutte d'huile pour immersion.

2. Identification

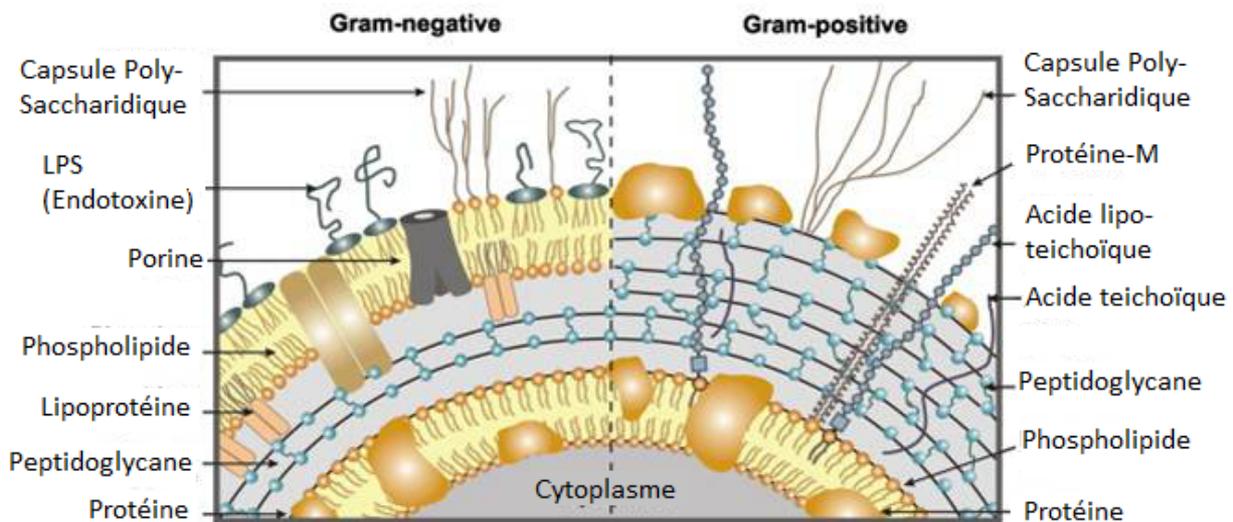


Figure 3 : Différence entre les parois des bactéries à Gram positif et à Gram négatif (9)

Les bactéries Gram positives (Figure 3 à droite) sont des bactéries apparaissant violettes après coloration de Gram et examen au microscope. Elles possèdent une paroi épaisse d'une quarantaine de couches de peptidoglycane qui empêche l'alcool de passer et de décolorer les bactéries passées précédemment au violet de gentiane.

Les bactéries Gram négatives (figure 3 à gauche) sont des bactéries apparaissant roses après coloration de Gram. En effet la minceur de leur couche de peptidoglycane et leur enveloppe ne leur permet pas de résister à la décoloration à l'alcool.

Après la coloration de Gram qui teinte le cytoplasme des bactéries, il faut regarder au microscope la forme de la bactérie. S'il s'agit de bactéries allongées, elles sont considérées comme des bacilles alors que sous forme de sphères, ce sont des cocci. (6)

La forme des colonies elles-même présente une importance capitale afin de distinguer de quelle bactérie il s'agit. En effet des cocci Gram positives peuvent être des streptocoques ou des staphylocoques. La différenciation après coloration de Gram repose sur l'aspect des colonies ; en effet les Streptocoques (Figure 4) sont souvent sous forme de chaînettes de bactéries ; quand aux Staphylocoques (Figure 5) ils se présentent souvent sous forme d'amas, de grappes de raisin.

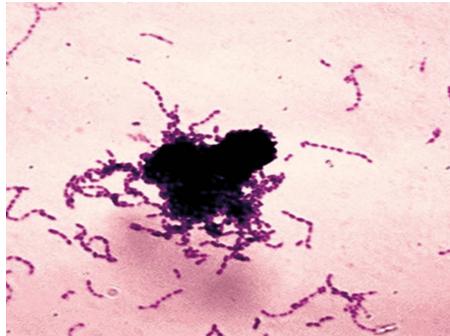


Figure 4 : streptocoques, colonies de *S. pneumoniae* (10) après coloration de Gram

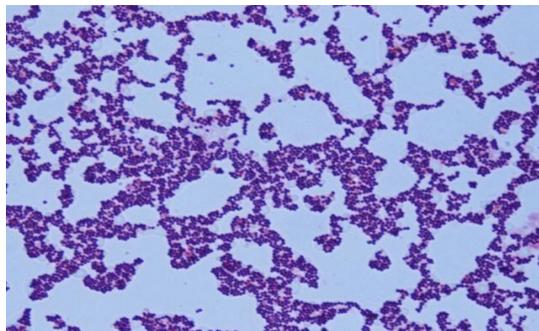


Figure 5 : staphylocoques, colonies de *S. aureus* (11) après coloration de Gram.

3. Bactéries non colorables

Certaines bactéries sont acido alcool résistantes, c'est-à-dire qu'elles résistent à la coloration de Gram. En exemple type nous retrouvons les mycobactéries qui sont exclusivement colorables par la coloration de Ziehl Neelsen (12). Cette coloration repose sur une coloration à chaud, puis une décoloration par un acide fort puis à un trempage dans de l'alcool à 90° suivi par une coloration au bleu de méthylène. Les mycobactéries ne sont pas colorables par la méthode Gram à cause de la composition de leur paroi ; en effet celle ci se comporte plus comme une cire que comme une paroi de bactérie dite « classique ». (13)

Parmi les bactéries non colorables par la méthode de Gram nous avons aussi les Mollicutes qui ne sont pas colorables car elles ne possèdent ni paroi ni membrane externe.

Une autre classification des bactéries se fait selon l'ARNr 16S (101). Cet ARNr possède des domaines fixes et des régions hypervariables, et est présent en abondance dans les cellules. Il possède un rôle clef dans la traduction de l'ARN en protéines. La plupart des bactéries est désormais identifiable et classable selon la position de sa séquence d'ADNr 16S (portion d'ADN codant pour l'ARNr 16S). Deux bactéries appartiennent à des espèces différentes si leurs ARNr 16S partagent moins de 97% de similitude, toutefois cela dépend des espèces et de leur système de réparation de l'ADN. L'avantage de cette classification est qu'elle permet également de classer les bactéries non cultivables.

2. Croissance bactérienne

1. Conditions nécessaires à la croissance

1. Besoins nutritionnels

Les bactéries ont de nombreux besoins afin de croître dans de bonnes conditions. Elles ont notamment des besoins énergétiques qui dépendent du type de bactérie : certaines bactéries sont dites phototropes, c'est-à-dire qu'elles utilisent l'énergie lumineuse comme source d'ATP via la photosynthèse ; tandis que d'autres sont dites chimiotropes, c'est-à-dire qu'elles récupèrent de l'énergie à partir de composés minéraux ou organiques présents dans le milieu environnant. La plupart des bactéries présentant un intérêt médical sont chimiotropes.(14)

Les bactéries ont besoin de sources de carbone, de soufre, d'azote ou encore de phosphore. Elles les trouvent dans le milieu ; par exemple elles peuvent se servir du dioxyde de carbone (pour les bactéries pratiquant la photosynthèse) ou de l'azote présents dans l'air ou encore se servir de composés présents dans le milieu comme des sucres en tant que source de carbone ou des sulfates en tant que source de soufre. Les composés comme le sodium et le fer sont aussi récupérés dans le milieu environnant de la bactérie.(15)

Quand ses besoins ne sont pas comblés, la bactérie peut soit : (i) se mettre sous une forme résistante inactive (les spores évoquées précédemment), (ii) s'adapter et adapter son métabolisme au manque d'organites dans le milieu. Elle peut ainsi dégrader son ARN afin de récupérer des nucléosides utilisables comme sources de carbone ou d'énergie, elle peut aussi dégrader ses protéines dans ce but mais aussi pour pouvoir récupérer les acides aminés de ces protéines afin d'en refabriquer de nouvelles plus adaptées à la vie dans un milieu limité. Elle peut aussi synthétiser un système de captation des éléments nécessaires à sa survie comme le phosphore, le sodium, le fer, des composés carbonés, etc. ; afin de compenser le manque de nutriments.

2. Conditions externes

Chaque type de bactérie a ses propres conditions optimales de croissance et de développement. Ce genre de conditions de croissance permet aussi de différencier certaines espèces et familles de bactéries. (14)

Certaines ont besoin d'une certaine quantité d'oxygène présente dans le milieu environnant ; tandis que d'autres ne nécessitent pas d'oxygène dans le milieu. On les appelle respectivement aérobies strictes si elles nécessitent obligatoirement la présence d'oxygène, anaérobies strictes si elles ne se développent qu'en l'absence d'oxygène, microaérophiles si elles ne se développent qu'en présence d'une quantité donnée d'oxygène ou encore aéro-anaérobies si elles peuvent se développer que ce soit en présence ou en l'absence d'oxygène.

Ensuite la température du milieu peut influencer sur la croissance ; plusieurs types de bactéries selon leurs conditions de température sont distingués. Tout d'abord les bactéries mésophiles dont la température de croissance est proche de celle du corps humain (37°C), ensuite les bactéries thermophiles qui croissent entre 45 et 70°C, puis les hyperthermophiles croissant à plus de 80°C, ainsi que les psychrophiles croissant à une température proche de 0°C.

De plus la croissance de certaines bactéries dépend du pH. On distingue les neutrophiles (qui se développent pour des pH entre 5,5 et 8,5), les acidophiles (qui se multiplient dans des milieux

acides), et les alcalophiles (qui se développent mieux dans des milieu alcalins).

La présence d'eau est également nécessaire au développement de certaines bactéries, que ce soit pour établir une pression osmotique précise ou contenir des composés essentiels comme des sels ou encore des sucres. Certaines bactéries ont besoin de sel pour leur croissance, elles sont appelées bactéries halophiles ; tandis que d'autres peuvent supporter la présence de sel jusqu'à une certaine concentration mais elle n'est pas obligatoire à leur croissance, elles sont halotolérantes. La présence de sucres n'est pas obligatoire à la croissance bactérienne, mais les bactéries qui en ont besoin sont appelées osmophiles, tandis que les bactéries qui peuvent supporter leur présence sans qu'elles n'en aient besoin pour leur croissance sont appelées osmotolérantes. Les bactéries xérophiles n'ont pas besoin d'eau pour se développer correctement.

2. Principes de la croissance

Si les conditions sont optimales pour elles, les bactéries croissent, c'est-à-dire qu'elles se multiplient. La plupart des bactéries le font par fission binaire (figure 6). L'ADN chromosomique de la bactérie se réplique et se sépare en deux nucléoïdes, puis la bactérie grossit. Un septum (anneau protéique de constriction) se forme et comprime la bactérie mère afin de former les deux filles. Les bactéries filles sont des clones de la bactérie mère. Il existe toutefois certaines exceptions comme par exemple pour certains bacilles (ici *Bacillus subtilis*) où la paroi forme un mur avant de diviser les deux bactéries filles et de reconstituer un pôle hémisphérique.

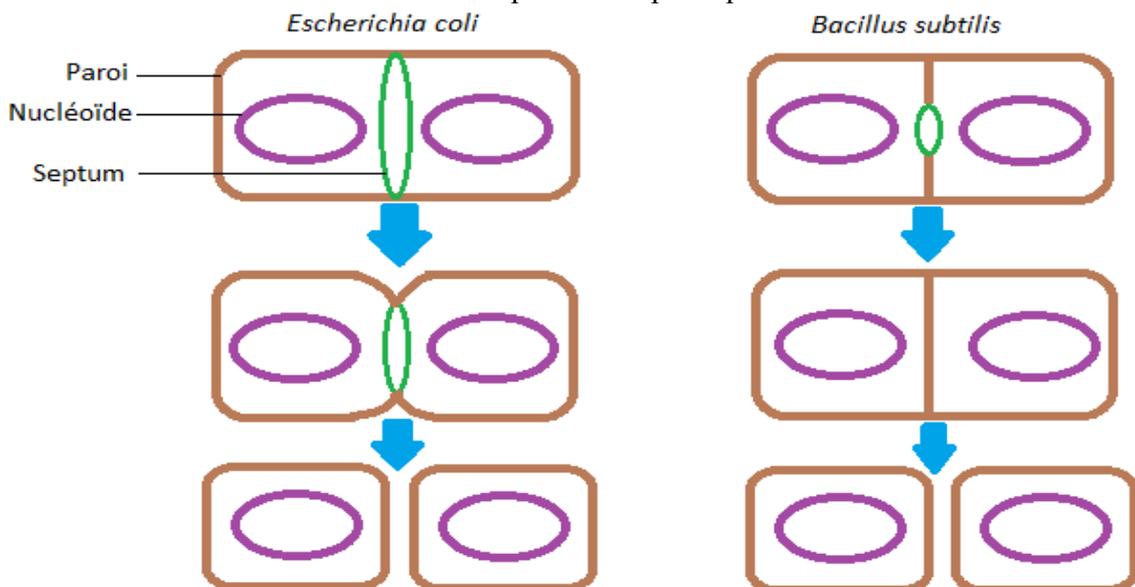


Figure 6 : division bactérienne pour *E.coli* et *B.subtilis* (16)

Afin de croître, les bactéries ont besoin d'un environnement qui leur convient. En effet lors de la croissance en milieu limité il y a un appauvrissement du milieu en nutriments et un enrichissement en sous produits du métabolisme parfois toxiques. La croissance s'effectue en plusieurs étapes, nous avons ainsi par ordre chronologique : (15)

- Une phase de latence, dont la durée dépend de l'âge de la bactérie, de la composition du milieu, de la température, etc. Elle correspond à la période durant laquelle les bactéries synthétisent les enzymes nécessaires à la croissance dans le substrat. Cette phase est beaucoup plus longue in vivo que in vitro.
- Une phase d'accélération où la croissance s'accroît, puis une phase de croissance exponentielle quand les bactéries seront au maximum de leur vitesse de croissance. Les

bactéries se multiplient rapidement.

- Une phase de ralentissement due à l'épuisement des nutriments du milieu de culture et une accumulation des produits du métabolisme. Certaines bactéries commencent à mourir.
- Une phase stationnaire où le nombre de bactéries tuées est compensé par le nombre de bactéries qui se divisent ; avant d'avoir une phase de déclin suite à épuisement des nutriments et de l'autolyse des bactéries.

Toutes ces étapes sont visibles plus facilement lorsqu'une culture *in vitro* des bactéries est effectuée. Dans le corps humain il est rare que les nutriments manquent au point d'avoir une phase de déclin. Dans la majorité des cas il s'agit d'une diminution du nombre de bactéries suite à une réponse du système immunitaire de l'hôte ou encore à l'utilisation d'antibiotiques qui vont être soit bactéricides soit bactériostatiques. (14)

Les antibiotiques bactéricides provoquent une lyse de la bactérie ; tandis que les bactériostatiques empêchent les bactéries de se multiplier ce qui induit à terme un déclin du nombre de bactéries.

Les différentes classes d'antibiotiques sont : (1)

- les pénicillines, premiers antibiotiques découverts et utilisés à grande échelle. Ce sont des toxines produites par certains champignons. Elles possèdent un effet bactéricide en se fixant sur les enzymes synthétisant la paroi bactérienne, ce qui inhibe cette synthèse. Certaines sont utilisables *per os*, tandis que d'autres sont exclusivement utilisables par voie parentérale du fait de leur biodisponibilité médiocre par voie orale. Leur spectre d'activité dépend de la molécule, les plus anciennes ont généralement un spectre moins étendu que celles trouvées plus récemment et il est possible de leur associer un inhibiteur de bêta-lactamase afin d'augmenter leur spectre d'action.
- les céphalosporines, dérivées d'autres bêta-lactamines et actives sur les bactéries productrices de pénicillinases. Elles sont divisées en plusieurs générations selon l'année de leur découverte. Elles sont bactéricides et agissent sur les enzymes formant le peptidoglycane constituant la paroi bactérienne. Cela provoque une lyse de la bactérie. Elles ont un spectre d'activité assez large qui inclut la plupart des bactéries à Gram positif, à Gram négatif, et certaines anaérobies. Ce spectre d'activité varie aussi selon la génération. Elles sont utilisables *per os* ou par voie parentérale.
- les macrolides, antibiotiques de synthèse. Ce sont des antibiotiques bactériostatiques inhibant la synthèse des protéines bactériennes en se fixant sur la fraction 50S des ribosomes. Par cette fixation ils inhibent l'action de la peptidyl-transférase. L'administration parentérale permet d'atteindre des concentrations proches de la bactéricidie. Ils ont une excellente diffusion et un spectre d'activité diversifié mais qui exclut la plupart des bacilles à Gram négatif. Ils sont utilisables *per os* et par voie parentérale.
- les aminosides, antibiotiques produits par certains actinomycètes ou fabriqués par hémisynthèse à partir des molécules précédentes. Ce sont de puissants antibiotiques bactéricides et leur activité est concentration-dépendante avec un effet post-antibiotique. Leur cible principale est la sous-unité 30S des ribosomes. Ils sont administrés généralement par voie parentérale et possèdent un spectre d'action large incluant notamment les staphylocoques, les bacilles à Gram positif mais aussi les bacilles à Gram négatif.
- Les glycopeptides, classe ne comprenant que deux molécules : la vancomycine et la teicoplanine. Ce sont des antibiotiques actifs uniquement sur les bactéries à Gram positif, et notamment sur les SARM (*S. aureus* résistants à la méthicilline). Ils inhibent la synthèse du peptidoglycane en se fixant sur son précurseur. Ils sont bactéricides temps-dépendants utilisés uniquement par voie parentérale pour les infections systémiques car ils ne sont pas

absorbés par voie orale. Toutefois la vancomycine peut être prise par voie orale pour traiter les colites pseudomembraneuses à *Clostridium difficile*.

- les tétracyclines sont des antibiotiques bactériostatiques possédant une bonne diffusion tissulaire et cellulaire. Elles agissent en inhibant la synthèse des protéines bactériennes par fixation sur la fraction 30S des ribosomes. Leur spectre d'activité comprend les bactéries à Gram positif et à Gram négatif. Elles sont utilisables par voie orale mais aussi parentérale.
- les fluoroquinolones, antibiotiques de synthèse bactéricides possédant un effet post-antibiotique. Elles inhibent la topoisomérase II (ADN gyrase). Elles ont une bonne diffusion et sont utilisables *per os*, par voie locale, ou par voie parentérale. Elles possèdent un spectre large.

III) Les fluoroquinolones

1. Généralités et découverte

Les quinolones sont des antibiotiques de synthèse découverts en 1962 par Georges Lescher. Il a découvert l'acide nalidixique (figure 7) qu'il a synthétisé à partir d'un dérivé de chloroquine. Dès l'année suivante cette molécule a été utilisée pour ses propriétés antibactériennes notamment contre les infections urinaires. Cette quinolone est active sur les bactéries à Gram négatif. Toutefois son usage était limité par le spectre étroit et la pharmacocinétique défavorable. (1)

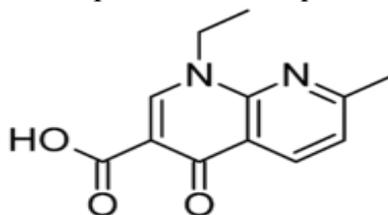


Figure 7 : structure chimique de l'acide nalidixique

De très nombreux antibiotiques ont été synthétisés dans cette famille à partir de là. Il faut attendre 1985 et l'arrivée des fluoroquinolones pour que leur usage soit plus large. En effet l'apport du groupement fluoré en position 6 et d'une fonction pipérazine substituée ou non en 7 ont permis d'élargir grandement le spectre d'activité de ces antibiotiques, d'avoir une meilleure tolérance et surtout d'améliorer les paramètres pharmacocinétiques, permettant ainsi de traiter les infections systémiques et pas uniquement localisées.

Le spectre d'activité de ces molécules comprend initialement les bacilles à Gram négatif et certains staphylocoques, mais ne couvre pas correctement les streptocoques, les entérocoques et les bactéries anaérobies. De nombreuses recherches ont permis de combler une partie de ces lacunes et ont conduit à la synthèse de fluoroquinolones antipneumococciques (sparfloxacin, lévofloxacin ou moxifloxacin). Certaines d'entre elles comme la sparfloxacin ont été abandonnées en raison d'effets indésirables graves. (20)

2. Indications

1. Non hospitalières

Les fluoroquinolones ont de nombreuses indications hors hospitalières. Elles dépendent principalement de la bactérie responsable mais aussi de l'antibiogramme (selon l'indication).(1) (17) (18) (19)

Elles sont indiquées en cas d'infections urinaires basses non compliquées ; en effet ces infections sont le plus souvent dues à des entérobactéries et parfois des staphylocoques. Toutefois les fluoroquinolones ne sont utilisées qu'en deuxième intention dans cette indication. L'ofloxacin et la ciprofloxacine sont utilisables en traitement monodose, tandis qu'un traitement sur 3 jours par norfloxacine, loméfloxacine, ciprofloxacine et ofloxacin est possible.

Les fluoroquinolones sont aussi indiquées en cas d'infections urinaires basses compliquées en traitement d'au moins 5 jours par ciprofloxacine, loméfloxacine, ofloxacin, norfloxacine ou encore par énoxacin. Les infections urinaires hautes seront traitées par ciprofloxacine, ofloxacin ou lévofloxacine en traitement de 7 jours.

Pour le cas des prostatites, les bactéries les plus fréquemment retrouvées sont des bacilles à Gram négatif ou encore des staphylocoques. Les fluoroquinolones sont actives sur ces germes, ont une excellente diffusion tissulaire et sont utilisables per os, leur offrant une place de choix dans le traitement ambulatoire. Elles sont utilisées seules ou en association à un aminoside pendant quelques jours pour les prostatites aiguës. Les fluoroquinolones les plus recommandées sont la ciprofloxacine, l'ofloxacin mais aussi la lévofloxacine pendant 2 à 6 semaines.

Les fluoroquinolones ayant une excellente diffusion dans les tissus, elles ont leur place dans le traitement des prostatites chroniques. Le traitement dure de 4 à 12 semaines et peut parfois durer plusieurs mois selon la tolérance. Le risque de survenue d'effets indésirables musculo tendineux augmente dès lors que le traitement devient long ce qui peut provoquer une interruption du traitement. Ce phénomène semble plus fréquent avec la péfloxacine, par conséquent les molécules utilisées seront principalement l'ofloxacin, la ciprofloxacine ou encore la lévofloxacine.

Les infections génitales dues à un gonococque seront traitées par ciprofloxacine en dose unique de 500 mg après réalisation d'un antibiogramme afin de vérifier la résistance éventuelle de la souche. Cela ne sera fait qu'en deuxième intention. Les infections génitales hautes (salpingites) et basses (urétrites et cervicites) non gonococciques seront traitées par ofloxacin. Pour les infections basses cela sera en 2^{ème} intention pendant 7 j et pour les infections hautes cela se fera en association avec un antibiotique actif sur les streptocoques et les bactéries anaérobies.

Les fluoroquinolones ayant une excellente diffusion osseuse, elles pourront être utilisées dans les infections ostéo-articulaires en relais du traitement instauré par l'hôpital. Elles seront souvent en association à l'instauration du traitement.

Les diarrhées bactériennes à germes invasifs sont souvent dues à *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter* et *Escherichia coli*. Les fluoroquinolones qui seront utilisées seront la ciprofloxacine et la lévofloxacine. La ciprofloxacine pourra aussi être utilisée dans le cas d'un portage chronique de salmonelles.

L'utilisation des fluoroquinolones dans les infections ORL n'est généralement pas recommandée en pratique chez l'enfant et l'adulte sans facteurs de risque ni terrain spécifique, notamment dans les pathologies bénignes. Cependant la ciprofloxacine est utilisable dans les sinusites chroniques en association mais aussi dans les otites malignes externes et chroniques.

Concernant les infections bronchopulmonaires, les fluoroquinolones ne sont pas utilisables en pratique quotidienne chez les patients sans facteurs de risque ni terrain particulier pour les bronchites et pneumopathies aiguës ; toutefois elles sont utiles contre les germes responsables

d'infections respiratoires comme *Streptococcus pneumoniae* (pour les FQAP uniquement), *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, et *Pseudomonas aeruginosa*.

Les fluoroquinolones sont utilisables dans les surinfections bronchiques, surtout causées par des bacilles à Gram négatif, principalement chez les personnes à risque (tabac, éthyliisme chronique, sujet âgé, immunodéprimé...) et les personnes atteintes de mucoviscidose. En cas d'exacerbation de BPCO, les sujets n'ayant pas déjà eu de fluoroquinolones les 3 derniers mois et n'étant pas des sujets âgés sous corticothérapie pourront être placés sous FQAP. La lévofloxacin (500 mg une à deux fois par jour) et la moxifloxacin (400 mg par jour) sont utilisables en cas de pneumonies aiguës communautaires pour certains patients : personnes âgées ou personne présentant des comorbidités. Dans certains cas sévères elles seront associées à un autre antibiotique.

La moxifloxacin et la gatifloxacin sont utilisables en seconde intention en cas de tuberculose. En cas de légionellose les fluoroquinolones représentent un traitement de choix, qu'elles soient seules ou en association en cas de forme grave (avec la rifampicine ou un macrolide). Dans certains cas exceptionnels et sous conditions strictes, la ciprofloxacine pourra être utilisée chez l'enfant atteint de mucoviscidose à partir de 5 ans de préférence en association pour éviter la formation de résistances. Cela n'est possible qu'après évaluation du rapport bénéfice-risque.

2. Hospitalières

Après leur découverte, les fluoroquinolones ont été largement utilisées dans les hôpitaux et en ville. Cela a favorisé l'émergence de résistances, entre autres chez les entérobactéries et les staphylocoques, et cette émergence a entraîné une diminution de leur utilisation dans le milieu hospitalier.(1) (17) (18) (19)

Elles sont cependant toujours utilisées dans des pathologies où la zone infectée est difficile à atteindre pour d'autres classes d'antibiotiques, comme par exemple les ostéites ou prostatites. Elles sont également et principalement utilisées dans les pyélonéphrites sévères en relais d'un traitement par céphalosporine de troisième génération ; cela après confirmation par antibiogramme.

Les fluoroquinolones antipneumococciques, soient la lévofloxacin et la moxifloxacin, sont utilisées dans les infections pulmonaires à pneumocoques et à légionelles, et ce, en première indication alors que dans les autres infections elles sont utilisées en deuxième intention dans le poumon.

Dans les infections intra-abdominales les fluoroquinolones ne sont plus utilisées en première intention du fait de l'apparition de nombreuses résistances chez les pathogènes responsables.

3. Les fluoroquinolones

1. Structure

Les fluoroquinolones sont une classe d'antibiotiques homogène de part leur structure chimique. Leur structure de base est l'acide quinoléine-3-carboxylique (figure 8) auquel on a adjoint un atome de fluor (ici en R₆). (1)

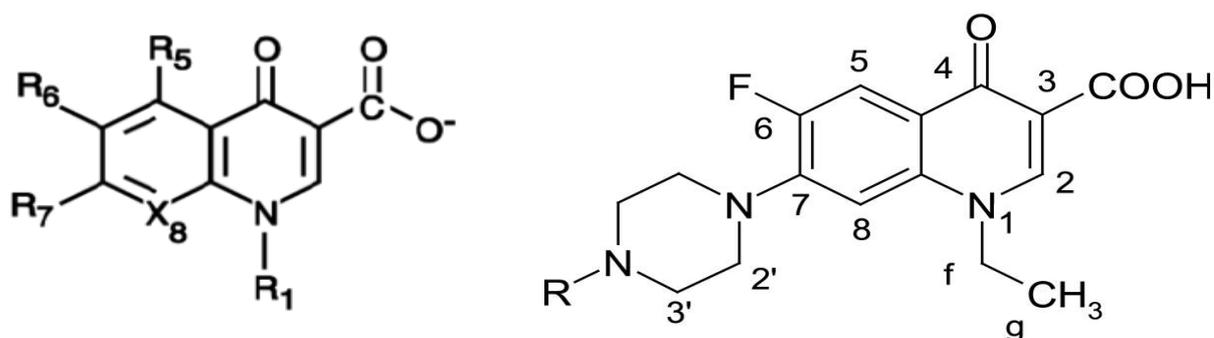


Figure 8 : Structure de base des quinolones – acide quinoléine-3-carboxylique et structure de la ciprofloxacine

Le groupement R_1 peut être un cycle cyclopropyle (pour la ciprofloxacine, la clinafloxacine, la moxifloxacine et la gatifloxacine) ; une benzoxazine (pour l'ofloxacine ou la lévofloxacine) ; une chaîne éthyle (pour la péfloxacine, la norfloxacine, l'énoxacine ou la loméfloxacine) ; ou encore un fluorocyclopropyle (pour la sitafloxacine). Pour le groupement R_7 on trouve un cycle pipérazinique lui même substitué par différents groupements R_3' , R_4' et R_5' ou un cycle pyrrolidine substitué (sitafloxacine) (figures 9 et 10). Le groupement R_5 est toujours un hydrogène. La loméfloxacine possède un groupement fluoré supplémentaire en C8.

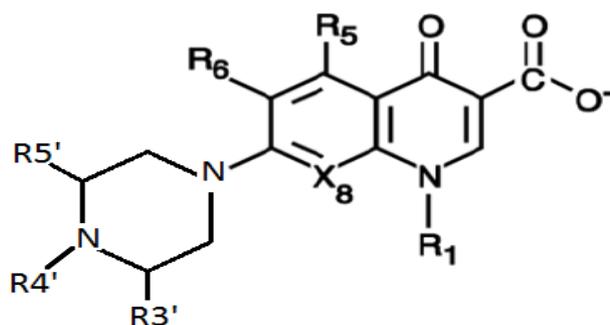


Figure 9 : Structures chimiques des différentes fluoroquinolones et structures de la sitafloxacine (9b) et de la ciprofloxacine (9c)

	R_1	R_5	X_8	R_3'	R_4'	R_5'
Ciprofloxacine	cC_3H_5	H	CH	H	H	H
Péfloxacine	C_2H_5	H	CH	H	CH_3	H
Norfloxacine	C_2H_5	H	CH	H	H	H
Enoxacine	C_2H_5	H	N	H	H	H
Loméfloxacine	C_2H_5	H	CF	H	H	CH_3
Gatifloxacine	cC_3H_5	H	$COCH_3$	CH_3	H	H

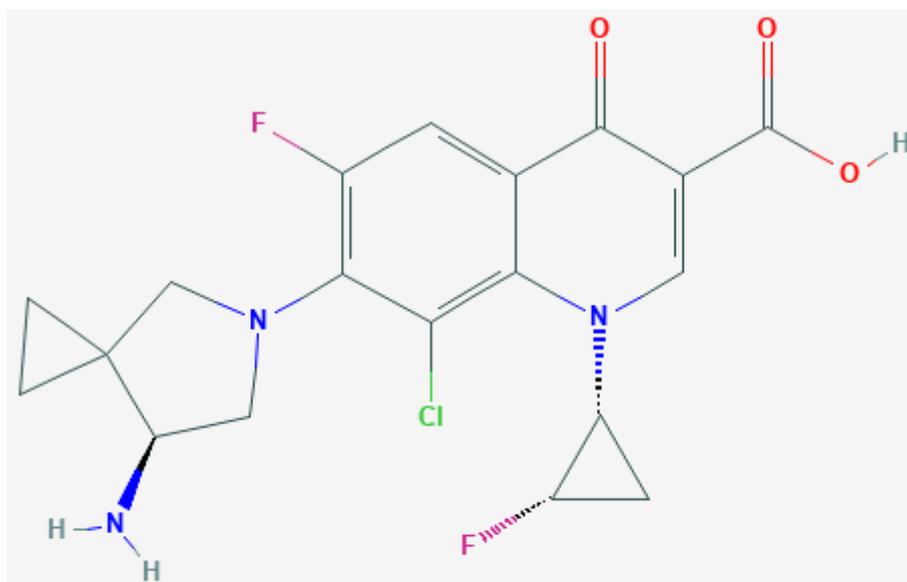


Figure 9b : Structure chimique de la sitafloxacin (100)

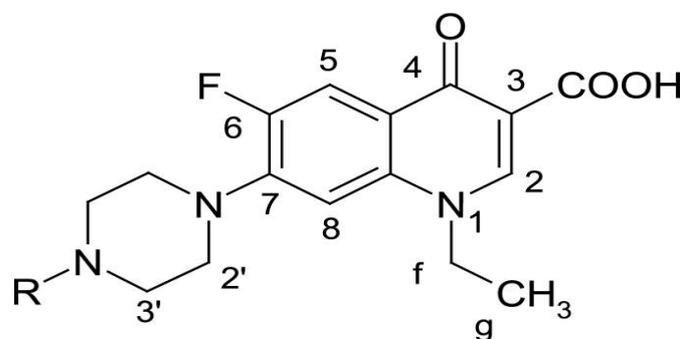


Figure 9c : Ciprofloxacin. Remplacer le R par un H permet d'obtenir la norfloxacin, par COCH₃ permet d'obtenir la N-acétylnorfloxacin, et par NO permet d'obtenir la N-nitrosornorfloxacin.

La lévofloxacin est l'isomère lévogyre (configuration absolue *S*) de l'ofloxacin qui est sous forme racémique. Tous deux possèdent un cycle supplémentaire oxazine (figure 10).

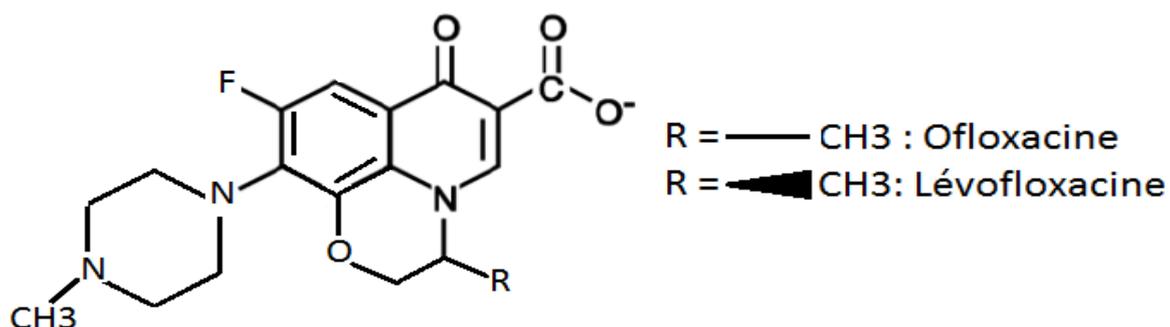


Figure 10 : Structure commune entre l'ofloxacin et la lévofloxacin.

2. Pharmacocinétique

1. Absorption

Les Fluoroquinolones peuvent s'administrer par voie orale, c'est l'un de leurs atouts majeurs. Leur absorption digestive est importante (excepté pour la norfloxacin) et elle est rapide.

Tableau 1 : principales caractéristiques pharmacocinétique des fluoroquinolones.(1) (19)

DCI	Dose orale usuelle (en mg)	Biodisponibilité (en %)	Cmax (en mg/L) dans le plasma	Tmax (en h)
Ciprofloxacine	500 2 fois par jour	80	3	0,5-2
Norfloxacine	400 2 fois par jour	35-40	1,5	1
Ofloxacine	200 2 fois par jour	95	4,7 à 6,5	1
Péfloxacine	400 2 fois par jour	100	4	1,5
Loméfloxacine	400 2 fois par jour	> 98	2,5 à 3,5	1 à 1,5
Enoxacine	400 2 fois par jour	80-90	2,5 à 3,5	1-2
Lévofloxacine	500 2 fois par jour	~ 100	5,2 à 5,7	1,1
Moxifloxacine	400 2 fois par jour	90	3,1	0,5 à 4
Gatifloxacine	400 2 fois par jour	96	0,004	1
Garénoxacine	600 2 fois par jour	/	10,4	1,2
Gémifloxacine	800 2 fois par jour	/	4,3	1,8

Les fluoroquinolones se prennent généralement deux fois par jour (Tableau 1). La Cmax et la Tmax varient grandement selon la fluoroquinolone.

L'alimentation ralentit l'absorption digestive des fluoroquinolones et diminue légèrement le pic plasmatique mais sans incidence notable sur la biodisponibilité. La norfloxacin ne doit pas être prise avec du lait ou un produit laitier car cela diminue l'absorption (tableau 1). La péfloxacine doit être prise au milieu du repas pour limiter les troubles digestifs.(18)

Certaines fluoroquinolones (l'ofloxacine, la ciprofloxacine, la péfloxacine et la lévofloxacine) peuvent aussi être administrées par voie parentérale (voie intraveineuse). C'est particulièrement utile pour les malades ne pouvant déglutir ou ayant des troubles du transit intestinal majeurs. En comparaison par rapport à la voie orale, l'équilibre plasmatique est atteint plus rapidement et les posologies sont identiques voire légèrement inférieures.

2. Distribution

Les fluoroquinolones ne se fixent que relativement faiblement aux protéines plasmatiques (Tableau 2) ; aux concentrations usuelles cette fixation est indépendante de la concentration plasmatique. Il n'y a donc pas de phénomène de saturation.(1) La garénoxacine et la sitafloxacine sont celles fixant le plus aux protéines plasmatiques. Il peut y avoir risque de compétition pour la fixation surtout pour la garénoxacine.

Tableau 2 : Fixation aux protéines plasmatiques des fluoroquinolones et volume de distribution

DCI	Fixation aux protéines plasmatiques (%)	Volume de distribution (L/kg)
Ciprofloxacin	40	2,2-2,8
Norfloxacin	< 15	?
Ofloxacin	10-25	1,4-1,6
Péfloxacin	30	1,5
Loméfloxacine	10	1,5-2
Enoxacin	30-40	?
Lévofloxacine	30-40	1,25
Moxifloxacine	40-42	2
Garénoxacin	87	?
Sitafloxacine	50	?
Gatifloxacine	20	?

Les fluoroquinolones ont une excellente diffusion tissulaire. Les concentrations atteintes dans les tissus permettent une utilisation thérapeutique ; que ce soit la sphère bronchopulmonaire avec la muqueuse bronchique, le parenchyme pulmonaire et les sécrétions bronchiques ; la sphère ORL avec la salive, les amygdales et les sécrétions nasales ; les muscles ; les tissus graisseux ; les reins ; la prostate ; la sphère gynécologique ; les os ; les cartilages ; et les liquides interstitiels. Tout cela permet une utilisation des fluoroquinolones pour de nombreuses indications différentes. Les fluoroquinolones diffusent même dans le LCR même si de manière moins importante que dans les autres tissus. Toutefois cette diffusion est suffisante pour obtenir des concentrations supérieures à la CMI 90.

Les fluoroquinolones ont également une excellente pénétration intracellulaire.

Les fluoroquinolones anti pneumococciques ont globalement une meilleure diffusion que les fluoroquinolones dites « classiques ».

3. Métabolisation et Élimination

La métabolisation des fluoroquinolones est généralement faible (tableau 3) sauf pour la péfloxacin pour laquelle elle est importante. L'élimination est dépendante de la structure chimique de la fluoroquinolone. Elle peut être rénale, urinaire ou biliaire.(1) (18) (19)

Selon les atteintes éventuelles des organes du patient, les paramètres pharmacocinétiques des fluoroquinolones peuvent changer. En effet la voie d'élimination majoritaire des fluoroquinolones est la voie rénale (tableau 3). Une atteinte rénale de quelque manière que ce soit (insuffisance rénale, etc) provoquera une diminution de l'excrétion rénale des fluoroquinolones. Ainsi il faudra procéder à une adaptation posologique des fluoroquinolones, selon la clairance rénale, afin d'éviter un surdosage sauf pour la moxifloxacine. Les fluoroquinolones sont peu dialysables.

De la même manière en cas d'insuffisance hépatique sévère la péfloxacin aura une élimination bien plus lente (tableau 3). Par conséquent un espacement des prises sera nécessaire. Chez le sujet âgé une adaptation posologique sera également à effectuer du fait de l'augmentation de l'absorption intestinale, de la diminution de l'effet de premier passage hépatique mais aussi d'un fonctionnement altéré des reins.

Tableau 3 : Métabolisme des fluoroquinolones, mécanisme d'élimination et temps de demi-vie.(1)

DCI	Métabolisme	Élimination	Demi-vie (heures)
Ciprofloxacine	Faible	- Rénale 50-70% surtout sous forme inchangée - Biliaire 15-30% principalement sous forme métabolisée	4-6
Norfloxacine	Partiel	- Rénale 35 à 40% dont 30% sous forme métabolisée - Biliaire 60%	3-4
Ofloxacine	Faible	- Urinaire 80% principalement sous forme inchangée	7
Péfloxacine	Important	- Urinaire 40% principalement sous forme métabolisée - Biliaire importante sous forme de dérivés glucuronoconjugués et N-oxydés - Métabolite principal : norploxacine	12 (augmentée après quelques jours de traitement)
Loméfloxacine	Faible	- Urinaire 70% principalement sous forme inchangée	7-8
Enoxacine	Faible	- Urinaire principalement sous forme inchangée	4-7
Lévofloxacine	Faible	- Urinaire principalement sous forme inchangée	6-8
Moxifloxacine	Faible	- Biliaire principalement ~60% principalement sous forme inchangée - Urinaire faible ~10%	12
Gatifloxacine	Faible	Urinaire >70% principalement sous forme inchangée	8
Gémifloxacine	?	- Urinaire et biliaire	6-9
Sitafloxacine	?	- Urinaire +++	4-5

3. Activité des fluoroquinolones

1. Relation structure activité

Les éléments structuraux communs aux fluoroquinolones sont : (1)

- un cycle dihydropyridine accolé à un cycle aromatique de type benzène le plus souvent,
- un atome de fluor en C₆,
- un atome d'azote substitué en 1,
- une fonction carbonyle en position 4,
- une fonction carboxylique en position 3,
- un cycle pipérazinique (le plus souvent) en position 7.

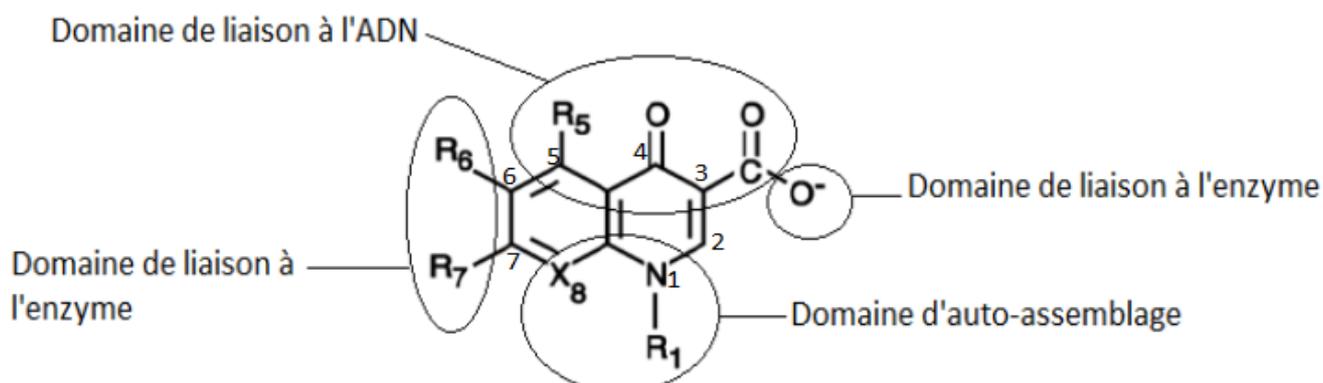


Figure 11 : RSA des FQ

L'apport du fluor en 6 et du noyau pipérazine en 7 a permis l'élargissement du spectre et une meilleure cinétique par rapport aux quinolones. Le fluor en 6 favorise la pénétration intrabactérienne et se lie à l'ADN gyrase pour l'inhiber (figure 11). Le substituant en 7 joue un rôle important dans l'orientation du spectre vers les bacilles Gram négatif (forte affinité pour l'ADN gyrase) ou les bactéries Gram positif (forte affinité pour la topoisomérase IV). Si le substituant est méthylé, la lipophilie augmente, cela augmente donc la diffusion tissulaire. La double liaison en position 2-3 du noyau pyridine est indispensable à l'activité ; si elle est réduite il y aura perte de l'activité antibiotique (figure 11).

Les fonctions carboxylique en 3 et la fonction carboyle en 4 sont également nécessaires à cette activité : ils assurent la fixation sur le complexe ADN/ADN gyrase de la bactérie.

Cependant la position 2 doit rester libre car elle est trop proche du site de fixation à l'enzyme ; la présence d'un substrat est donc défavorable tout comme le carbonyle en 3 qui ne doit pas être substitué. Le substituant greffé sur l'atome d'azote en 1 ne doit pas être trop volumineux, car un groupement trop massif entraînera un encombrement stérique qui diminuera le pouvoir antibactérien. Un composé avec un groupement éthyle sera plus actif qu'un composé avec une chaîne alkyle plus courte ou plus longue, mais des exceptions existent (la ciprofloxacine et son cyclopropyle). L'activité de la molécule augmente en formant un troisième cycle en N₁ et C₈.

La lévofloxacine étant l'isomère lévogyre actif de l'ofloxacine, son activité est supérieure à dose identique au racémate. Un substrat amine augmente la lipophilie, notamment en C₅.

2. Mécanisme d'action

Tout d'abord, les fluoroquinolones doivent pénétrer la membrane bactérienne pour atteindre une concentration suffisante. Selon leurs caractéristiques chimiques, les molécules pourront traverser plus facilement la membrane externe des bactéries à Gram négatif *via* les porines grâce à leurs caractères di-chargés apportés par la fonction carboxylique et la fonction amine de la pipérazine. Ils sont suffisamment lipophiles également pour diffuser à travers le peptidoglycane ou la membrane cytoplasmique interne des bactéries à Gram négatif ou positif. (21)

Une fois internalisés au sein de la bactérie, les fluoroquinolones peuvent subir un mécanisme actif d'efflux qui réduira leur concentration intrabactérienne *via* des pompes à efflux. Ces pompes sont surexprimées par certaines souches bactériennes, contribuant à un phénomène de résistance. De la bactérie vis-à-vis de l'antibiotique comme nous le verrons plus tard.

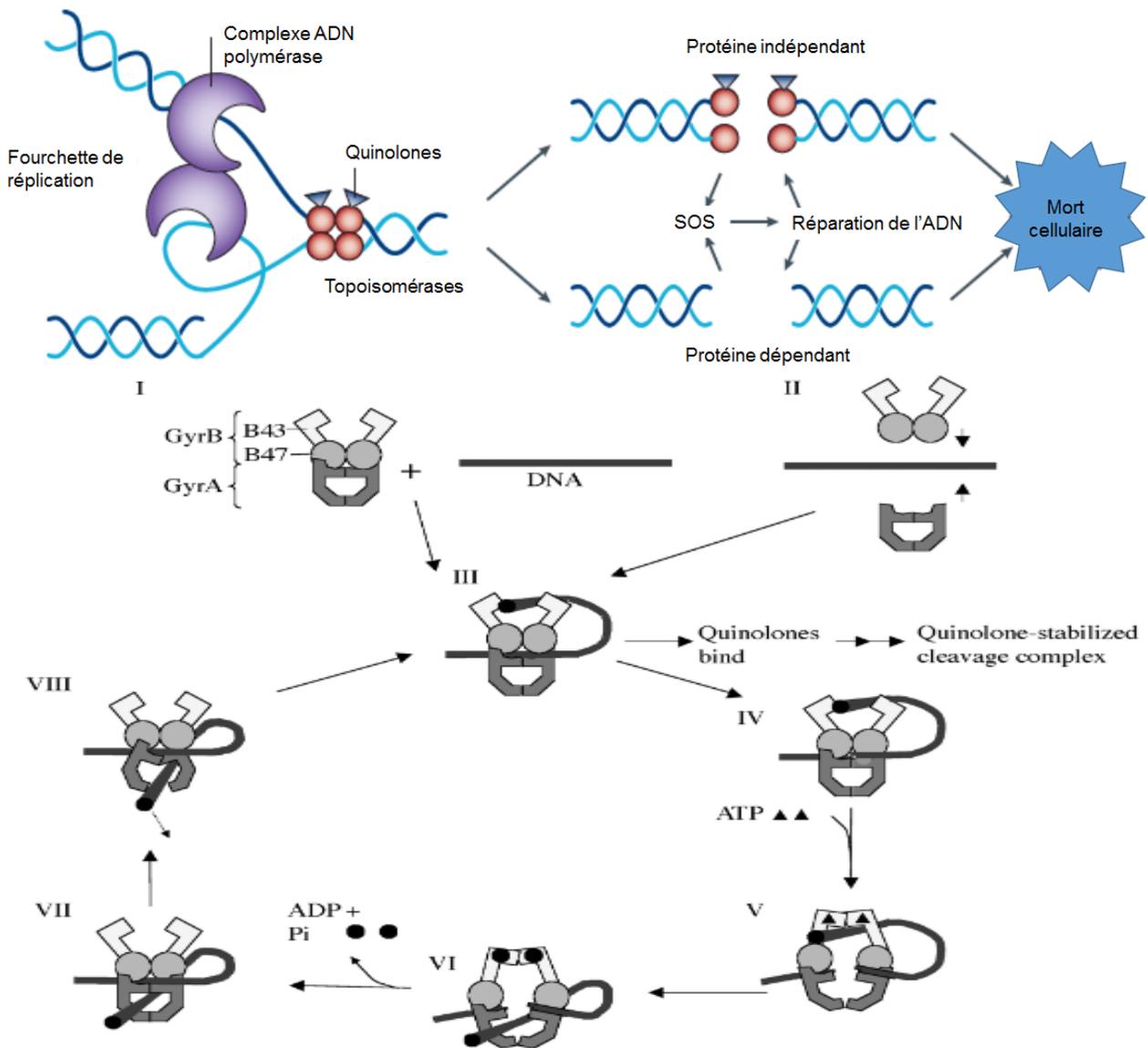


Figure 12 : Mécanisme d'action des fluoroquinolones (22) (102)

Dans les cellules bactériennes, l'ADN est dit surenroulé lorsqu'il est inactif, une forme où il est replié sur lui-même. Lorsque l'activité métabolique nécessite le recours au génome (réplication, transcription, etc), la partie d'ADN concernée est dépliée puis recondensée par la suite. Un système de topoisomérases régit tous ces changements de configuration (figure 12). Ces enzymes sont les cibles de l'action des fluoroquinolones.

La topoisomérase IV permet d'éviter le déenchevêtrement des brins d'ADN après la réplication. Elle est constituée de 2 sous unités parC et de 2 sous unités parE. La topoisomérase II aussi appelée gyrase, constituée de 2 sous unités gyrA et de deux sous unités gyrB, va induire un surenroulement négatif de l'ADN. Ils forment un complexe avec l'ADN.

Les sous unités gyrA et parC sont les sites catalytiques tandis que les sous-unités parE et gyrB sont responsables de la production d'énergie par hydrolyse d'ATP.

Les fluoroquinolones agissent au niveau de ces complexes ADN/ADN gyrase et inhibent alors la réplication qui est indispensable à la vie des bactéries. Elles possèdent un domaine qui se lie à l'ADN bactérien, un domaine qui permet un autoassemblage et deux domaines qui vont se lier aux sous unités des topoisomérases (figure 12). La formation de ce complexe ADN-gyrase-fluoroquinolone empêche l'ADN de se fermer correctement, bloque la réplication et provoque une coupure des deux brins ce qui induit un signal SOS et l'autolyse de la bactérie.

Les plus récentes des fluoroquinolones vont aussi avoir une action sur la topoisomérase IV qui, elle, sera nécessaire au bon fonctionnement des bactéries à Gram positif.

Ces actions sont complétées par différents mécanismes non complètement élucidés mais qui participent largement à leur activité bactéricide : modifications de la structure du peptidoglycane, stress oxydant et autolyse en réponse à l'agression de l'ADN.

Les fluoroquinolones sont bactéricides. Leur activité est concentration-dépendante et dose-dépendante (la dose totale doit être supérieure à la CMI). Un effet post-antibiotique peut être observé lorsque la concentration diminue et devient inférieure à la CMI. Toutefois l'activité de ces molécules est temps-dépendante sur les staphylocoques.

Tableau 4 : CMI de quelques Fluoroquinolones selon des bactéries à Gram négatif et positif (23)

Fluoroquinolone	Péfloxacine	Ofloxacine	Ciprofloxacine	Lévofloxacine	Moxifloxacine
<i>E coli</i>	0,12	0,12	0,01	0,06	0,12
<i>P aeruginosa</i>	8	4	0,25	2	4
<i>B fragilis</i>	8	2	4	1	0,25
SASM (<i>S. aureus</i> sensible à la méthicilline)	0,5	0,5	0,5	0,12	0,06
SARM (<i>S. aureus</i> résistante à la méthicilline)	32	32	32	8	1
<i>E faecalis</i>	8	4	4	2	0,5
<i>S pneumoniae</i>	4	2	2	1	0,12

Nous pouvons constater dans le tableau 4 que les CMI diffèrent beaucoup selon les bactéries telles que pour les deux bacilles à Gram négatif (*E. coli* et *B. fragilis*), avec un facteur allant de 2 à presque 800 selon la fluoroquinolone testée. Une différence importante est aussi retrouvée entre les SARM et les SASM. Les SARM ont une CMI bien plus élevée et sont donc plus résistantes à ces antibiotiques. Les fluoroquinolones semblant les plus actives contre ces deux bactéries sont la lévofloxacine et la moxifloxacine.

3. Effets indésirables et contre-indications

1. Effets indésirables

Les fluoroquinolones ont de nombreux effets indésirables qui ont notamment limité leur utilisation au moment de leur découverte mais qui ont aussi provoqué l'abandon de certaines des fluoroquinolones découvertes par la suite. Les fluoroquinolones utilisées en pratique sont celles ayant le meilleur rapport bénéfice-risque notamment par rapport à ces effets indésirables. (17) (19) (20)

Les fluoroquinolones peuvent provoquer des troubles digestifs comme des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements, des diarrhées, un malaise gastrique, une anorexie (avec la ciprofloxacine). Des cas de colites pseudomembraneuses ont été décrits avec la norfloxacine, la lévofloxacine ou encore la péfloxacine.

Des troubles cutanés peuvent aussi être observés comme des symptômes allergiques : érythème, urticaire, prurit et parfois érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell, et purpura vasculaire (avec la ciprofloxacine). Les fluoroquinolones exposent à un risque de photosensibilisation. Cet effet indésirable a induit un arrêt de commercialisation de la sparfloxacine et impose d'éviter toute exposition au soleil ou aux rayons UV pendant toute la durée du traitement par fluoroquinolone. La molécule la plus photosensibilisante est la loméfloxacine.

Des réactions allergiques sont possibles, telles que choc anaphylactique, bronchospasme ou encore œdème de Quincke.

L'utilisation de fluoroquinolones expose à des atteintes de l'appareil locomoteur, telles que myalgies et arthralgies. Des tendinites et des ruptures de tendon d'Achille peuvent survenir et devenir bilatérales, notamment chez le sujet âgé ou encore des personnes sous corticothérapie ce qui semble favoriser la rupture de ce tendon. Ainsi toute tendinite doit imposer l'arrêt du traitement et la mise au repos des deux tendons d'Achille. Les fluoroquinolones sont à éviter si possible chez le sujet âgé, les personnes sous corticothérapie ou encore les personnes exerçant une activité sportive intense. Tout dépendra du rapport bénéfice-risque.

Les fluoroquinolones peuvent aussi provoquer des arthropathies avec altération des cartilages de conjugaison. Celle ci apparaît dans un délai de 5 jours à 2 mois après un traitement classique. Ce sont des douleurs mécaniques, atténuées par le repos, qui atteignent en priorité les grosses articulations comme les genoux, les coudes ou encore les hanches. Ainsi les fluoroquinolones sont contre indiquées pendant la grossesse et chez l'enfant jusqu'à la fin de la période de croissance. Toutefois, chez l'enfant à partir de 5 ans et dans certains cas exceptionnels uniquement, en cas d'échec thérapeutique des traitements conventionnels, si les résultats de l'antibiogramme indiquent une sensibilité et aussi le bénéfice de l'utilisation des fluoroquinolones est supérieur au risque encouru, l'utilisation de l'ofloxacine et de la ciprofloxacine pourront être envisagées. Il faudra procéder à une surveillance accrue de la survenue d'arthropathies.

Ces molécules peuvent aussi induire des troubles psychiques, neurologiques et sensoriels ; tels que céphalées, vertiges, troubles du sommeil, asthénie, confusion, hallucinations, troubles de la vision, du goût, de l'odorat, anxiété, agitation, nervosité, dépression, sensations ébrieuses, paresthésies, voire même hypertension intracrânienne (notamment avec l'utilisation de ciprofloxacine). Des crises convulsives ont également été observées dans de rares cas mais cela impose la prudence quand à l'utilisation de fluoroquinolones chez les patients à antécédents de convulsions ou ayant des facteurs prédisposants. Des précautions seront aussi nécessaires chez les patients myasthéniques.

Un allongement de l'espace QT est possible notamment avec la norfloxacine, la

lévofloxacin, la gatifloxacin et surtout la moxifloxacin. Dans de très rares cas cela peut aller jusqu'à entraîner des torsades de pointes. Cet effet ne serait pas dû aux fluoroquinolones elles-mêmes mais ces molécules peuvent être un facteur aggravant chez des personnes ayant déjà des facteurs de risques cardiaques (comme le QT long, une hypo- ou une hyperkaliémie, des médicaments pro-arythmogènes, etc.). La lévofloxacin et la moxifloxacin peuvent aussi entraîner des tachycardies.

Des troubles métaboliques peuvent également être observés avec la gatifloxacin qui va provoquer des hypo- ou des hyperglycémies, et ce, surtout chez le patient diabétique. Une surveillance accrue dans ce contexte sera ainsi nécessaire, voire même un arrêt du traitement si besoin est.

Les fluoroquinolones peuvent induire des troubles hématologiques tels que thrombopénies, leucopénies, hyperéosinophilies réversibles à l'arrêt du traitement. Plus exceptionnellement, elles peuvent induire des anémies hémolytiques (avec l'ofloxacin, la ciprofloxacine, la lévofloxacin, la péfloxacine, ou l'énoxacin) ou encore une agranulocytose (avec la lévofloxacin notamment).

Des troubles hépatiques tels qu'une augmentation des enzymes hépatiques, de la bilirubine, des phosphatases alcalines ou de manière plus rare une hépatite sont possibles. Une augmentation de la créatininémie et plus exceptionnellement une insuffisance rénale aiguë peut arriver pendant le traitement par fluoroquinolone. La norfloxacine et la ciprofloxacine peuvent éventuellement provoquer une cristallurie.

2. Contre-indications

Du fait de leur élimination et de leurs effets indésirables, l'utilisation des fluoroquinolones est formellement contre-indiquée chez la femme enceinte (risque pour le fœtus compte tenu de la très bonne diffusion tissulaire et de l'action au niveau des tendons et des articulations surtout pour les cartilages de conjugaison) ; mais aussi chez la femme allaitante pour les mêmes raisons. (17) (19) (20)

En outre il ne faut pas prendre de fluoroquinolones si des effets à type d'hypersensibilité sont déjà survenus, ou encore s'il y a un antécédent de survenue de tendinite suite à l'utilisation de ces antibiotiques. L'épilepsie et les antécédents de crises épileptiques est aussi une contre indication à l'utilisation de fluoroquinolones car les fluoroquinolones sont susceptibles d'abaisser le seuil épileptogène.

Des antécédents familiaux ou personnels d'anévrismes entraînent des précautions d'emploi (une évaluation stricte du rapport bénéfice-risque) voire une contre indication à l'utilisation des fluoroquinolones. Les patients atteints de déficit en glucose 6 phosphate déshydrogénase sont susceptibles de déclencher des hémolyses suite à l'utilisation des fluoroquinolones. Il faudra donc évaluer le bénéfice-risque de cette utilisation et prendre beaucoup de précautions si l'utilisation des fluoroquinolones est indispensable.

IV) Les différents phénomènes de résistance bactérienne aux fluoroquinolones

1. Généralités sur les résistances

Les résistances bactériennes sont un problème de santé publique. En effet un mésusage et

une utilisation trop poussée et à mauvais escient des antibiotiques a provoqué une aggravation et une augmentation du nombre de résistances. (1)

La résistance ou la sensibilité d'une bactérie à un antibiotique est jaugée par antibiogramme. Cela consiste à mettre en culture la bactérie, à la mettre de manière parfaitement équivalente en culture sur une boîte de Pétri, puis des disques de papier imprégnés d'un certain type d'antibiotique sont déposés sur la gélose. Cette méthode permet de savoir selon l'inhibition potentielle si la bactérie est considérée comme sensible ou résistante à l'antibiotique évalué. Une autre méthode consiste à installer des bâtonnets de papier imprégnés à des concentrations croissantes en un antibiotique défini afin de déterminer la concentration minimale inhibitrice de cette bactérie. (24)

Cela permet de tester simultanément plusieurs antibiotiques dans un laps de temps assez court et d'adapter le traitement. Une souche est dite résistante lorsque sa croissance n'est pas inhibée par une concentration beaucoup plus élevée d'un antibiotique que les autres souches de la même espèce. Toutefois une souche sensible in vitro pourra être considérée comme résistante in vivo. Cela dépend de l'action que l'organisme aura sur l'antibiotique mais cela dépendra aussi de l'action de la souche sur l'organisme atteint.

Deux types de résistances des bactéries aux antibiotiques sont rencontrés : les résistances naturelles ou les résistances acquises.

2. Résistances naturelles

Les résistances naturelles sont des résistances présentes chez toutes les souches de la même espèce ou du même genre bactérien. C'est un caractère génétique propre à cette espèce. Les bactéries anaérobies strictes, qu'elles soient à Gram positif (*Clostridium*), ou à Gram négatif (*Bacteroides*), les streptocoques et *Listeria monocytogenes* sont résistantes naturellement à la plupart des fluoroquinolones.(1)

La lévofloxacine a une légère activité contre certaines anaérobies strictes comme *Propionibacterium* par exemple ; tandis que la moxifloxacine a une activité sur *Streptococcus pneumoniae* et sur *Bacteroides*.

3. Résistances acquises

1. Généralités

Les résistances acquises apparaissent après l'utilisation des antibiotiques chez un certain nombre de souches et d'espèces bactériennes sensibles. C'est une résistance qui apparaît souvent de manière progressive et qui évolue au cours du temps, de la localisation en cas d'épidémie, et de l'utilisation d'autres antibiotiques qui, eux, n'induisent pas de résistance mais qui sélectionnent les souches résistantes.

Elles peuvent être acquises de différentes manières, que ce soit par transformation de gènes étrangers à cette bactérie obtenus par inclusion de chromosomes d'autres espèces ; mais aussi par des gènes portés par des éléments mobiles comme des transposons ou des plasmides. Il est aussi possible d'acquérir une résistance suite à une mutation chromosomique affectant un gène de structure, un gène régulateur ou encore une ou des régions inhibant l'expression d'un gène de résistance.

Les résistances chromosomiques obtenues par mutations sont généralement transmissibles par hérédité et stables, tandis que les résistances extrachromosomiques obtenues par plasmides sont épidémiques et leur survenue est soudaine.

2. Résistances acquises par mutations chromosomiques

Les fluoroquinolones n'ayant pas la même cible selon le type de bactérie impliqué, les mécanismes de résistance vont être différents selon les bactéries. En effet les fluoroquinolones ont plus souvent une action sur la topoisomérase IV s'il s'agit d'une bactérie à Gram positif, et une action plutôt ciblée sur la gyrase s'il s'agit d'une bactérie à Gram négatif.(21)

De plus, selon la fluoroquinolone et la souche impliquées plusieurs mutations seront parfois nécessaires pour induire une résistance. Il existe différents niveaux de résistance. Ceux-ci sont définis par la différence entre la CMI de la souche testée et la CMI d'une souche sensible.

La figure 13 résume les différents mécanismes de résistance acquises aux fluoroquinolones qui peuvent être observés par mutation chromosomique : (i) modification de la cible, (ii) diminution de perméabilité membranaire, (iii) surexpression de pompes à efflux, (iv) modification de l'antibiotique (acétylation de la FQ). Alors que les résistances médiées par les plasmides sont divisées en protection des protéines cibles, en modification de la cible, et en production de pompes à efflux.

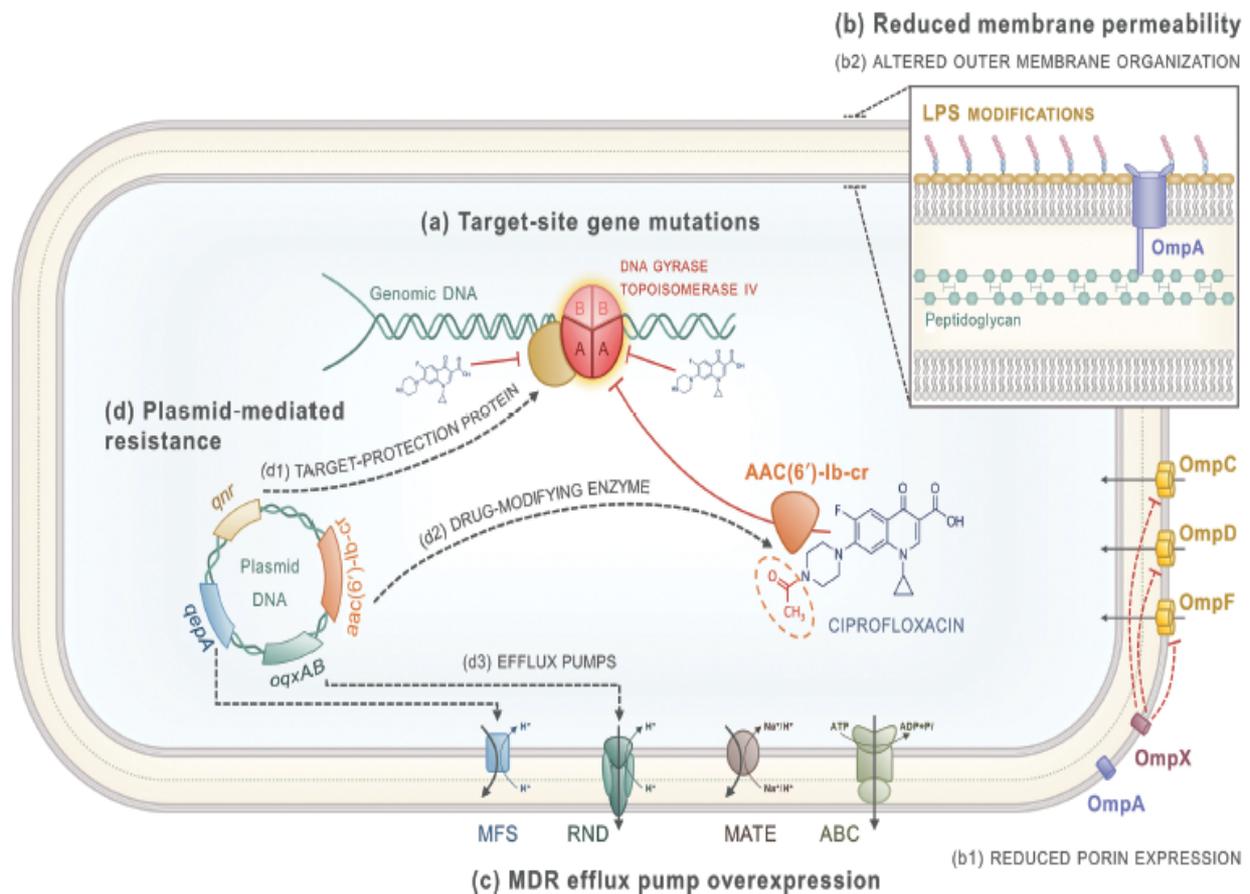


Figure 13 : Les différents mécanismes de résistance aux fluoroquinolones (25)

Le système des pompes à efflux n'est pas forcément spécifique aux fluoroquinolones, il peut aussi induire un efflux d'autres types de molécules.

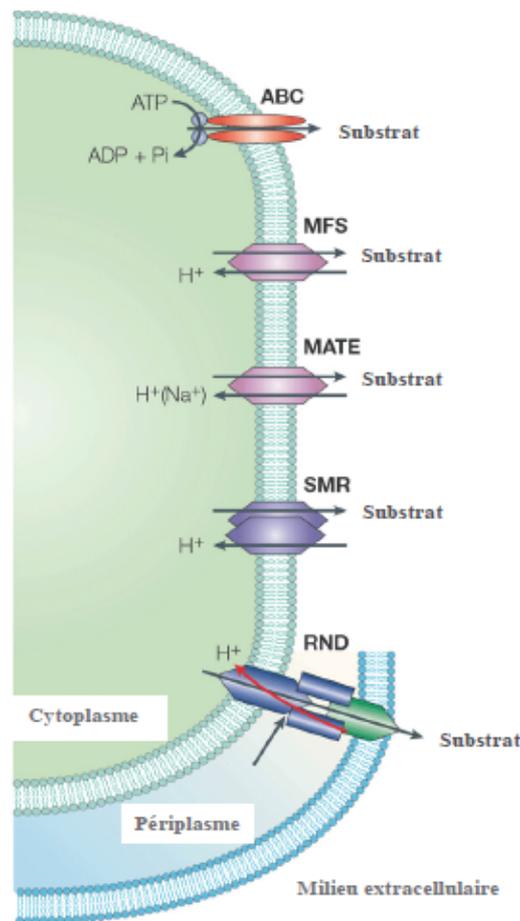


Figure 14 : Les différentes pompes à efflux (35)

Il existe 5 types principaux de pompes à efflux (figure 14) :

- La famille RND (Résistance-Nodulation-Division), trouvée surtout chez les bactéries Gram négatif. Elles traversent les deux membranes grâce à une formation en trois parties : une dans la membrane interne, une dans la membrane externe, et une partie faisant la liaison entre les deux et traversant l'espace périplasmique. L'échange d'une molécule d'antibiotique se fait avec un proton grâce au gradient de proton et cela donne l'énergie nécessaire pour le transport. Ce type de pompe fonctionne avec diverses drogues différentes. Elle n'est pas spécifique à un seul type de molécules.
- Les transporteurs ABC (ATP-binding cassette) utilisent, eux, l'hydrolyse de l'ATP comme source énergétique
- La famille MFS (major facilitator superfamily) est très variée. Elle permet notamment un efflux de différentes substances. Elles possèdent 12 ou 14 hélices trans-membranaires et ont comme source d'énergie le gradient de proton à travers la membrane.
- La famille SMR (small multidrug resistance) fonctionne comme des homodimères et sont composés d'une centaine de résidus d'acides aminés associés à 4 hélices trans-membranaires. Parfois les deux sous-unités sont différentes mais homologues
- La famille MATE (multidrug and toxic compound extrusion) est présente dans la plupart des êtres vivants. Elle permet l'export de cations endogènes ou de substances lipophiles par exemple.

Le système d'efflux chez les bactéries Gram négatif comme *E. coli* peut être dû à différents types de protéines. Chez *E. coli* il s'agit du système AcrAB faisant partie de la famille des pompes RND. Une mutation dans le gène *acrR* (gène suppresseur du système AcrAB), entraîne une surexpression de ce système d'efflux et augmente la CMI. En outre une mutation dans le gène *marR*, si elle supprime l'action de ce gène, entraînera une inhibition de la suppression de AcrAB et *tolC*, et diminuera la transcription de *OmpF*, la porine qui va laisser entrer les fluoroquinolones. Tout ce système va provoquer une diminution de l'entrée de l'antibiotique dans la cellule et augmenter son efflux, et par là même diminuer sa concentration dans la bactérie et donc l'efficacité de cet antibiotique à doses usuelles. (36).

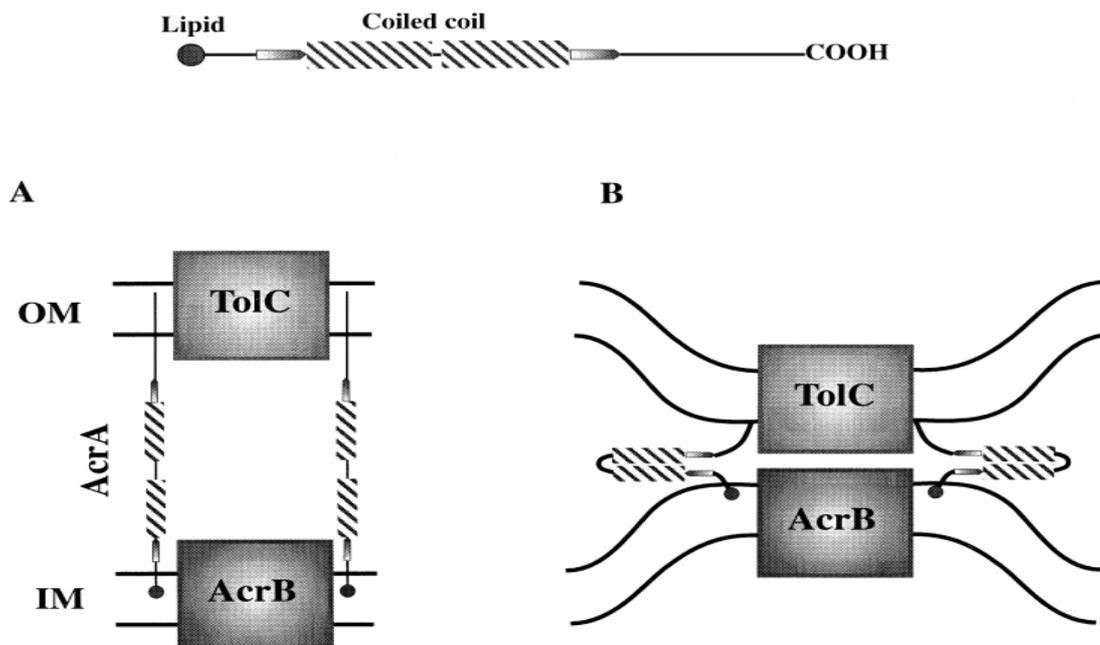


Figure 15 : La pompe AcrAB-TolC

La partie A correspond à la pompe à efflux au repos (figure 15) : on a la présence d'une partie transmembranaire TolC au niveau de la membrane externe et une partie transmembranaire AcrA au niveau de la membrane cytoplasmique. La partie AcrA fait le lien entre les deux.

La partie B correspond à l'activation de la pompe à efflux. Les parties AcrA vont s'enrouler et cela va rapprocher les membranes externe et cytoplasmique ce qui va permettre l'activation de la pompe. L'énergie nécessaire au transport sera apportée par un échange proton contre molécule grâce au gradient. (37).

Les gènes codant pour ces protéines sont *acrA* et *acrB* qui sont co transcrits pour former les protéines AcrA (protéine de fusion de membrane) et AcrB (la protéine de transport de la membrane interne nécessitant de l'énergie).

L'inactivation des gènes codant pour ces protéines entraîne une augmentation de la résistance aux fluoroquinolones mais également à d'autres antibiotiques. (21)

Nous allons voir les mécanismes impliqués chez les bactéries à Gram négatif, à Gram positif ou chez les mycoplasmes.

1. Bactéries à Gram négatif

Chez les entérobactéries, l'acquisition de résistances peut s'effectuer de diverses manières. Ce sont des bacilles à Gram négatif que l'on peut retrouver partout, que ce soit chez les animaux, l'eau ou le sol. Elles se retrouvent également dans les intestins humains et animaux. Certaines sont

parfois responsables de pathologies graves comme par exemple la peste, les dysentéries ou même la fièvre typhoïde.

Il peut tout d'abord y avoir des mutations dans le gène codant pour l'une des cibles des fluoroquinolones ; il peut aussi y avoir présence de pompes à efflux ; ou encore il peut y avoir une modification dans les porines permettant aux fluoroquinolones d'entrer dans les bactéries. Un haut niveau de résistance n'est obtainable que par la bactérie présentant plusieurs mécanismes de résistance successifs. Des mutations des zones QRDR ont été observées chez les entérobactéries responsables d'infections du tractus urinaire étudiées par Marchisio et al (26) prouvées comme étant résistantes aux fluoroquinolones. Ces bactéries possédaient toutes au moins deux mutations dans le gène codant pour la gyrase A (Ser83Leu et Asp87Asn) et une dans celui codant pour parC (Ser80Ile). Une seule souche possédait une seconde mutation pour parC (Glu84Gly).

Associée à ces mutations il est possible d'avoir une diminution du nombre de porines. Dupont et al (27) ont montré que, suite à l'exposition à un antibiotique, et à du stress correspondant engendré pour la bactérie, celle-ci provoque une surexpression de OmpX (protéine membranaire). La surexpression de OmpX est directement associée à une diminution d'expression de Omp36, une porine par laquelle passe certains antibiotiques. Cela entraîne également une diminution de la présence de OmpF dans la membrane ; OmpF étant une porine par laquelle les antibiotiques peuvent passer. Ceci entraîne une diminution de l'entrée des antibiotiques dans la bactérie ce qui entraîne une augmentation de la CMI et par là-même provoque une résistance de la bactérie. Ces réactions se produisent rapidement, dans les deux premières heures après l'exposition au stress. Ce mécanisme est l'une des premières réponses de la bactérie suite à l'agression par les antibiotiques.

Escherichia coli est une entérobactérie, donc un bacille Gram négatif, notamment responsable d'infections urinaires. Chez *E. coli*, la réponse suite à l'exposition aux fluoroquinolones peut s'effectuer de différentes manières. Certaines souches seront sensibles et les cellules vont mourir suite au blocage de la topoisomérase et de la gyrase. D'autres vont résister et survivre malgré cela. Parmi les souches survivantes certaines résisteront par mutations mais d'autres vont réussir à persister sans muter, elles pourront supporter des doses de fluoroquinolones bien plus importantes que les souches dites sensibles.

Cette persistance sans besoin de mutation de la cible s'explique par la réaction intrabactérienne induite par l'action des fluoroquinolones qui empêchent l'ADN de se répliquer correctement. Cela induit des complexes de transcription bloqués, et un blocage de la présence de R loop (boucles d'ADN/ARN permettant d'enlever et de ne pas transcrire les introns) (28 + 29). Tout cela conduit à une induction du système SOS, une réponse cellulaire face à l'agression de l'ADN (figure 14). Ce système va d'abord activer les enzymes RecABCD qui initiera la réparation éventuelle des dommages causés mais aussi l'enzyme DinG qui est une hélicase qui va permettre d'éliminer les R loops.

Suite à ces dommages 3 alternatives sont possibles pour la bactérie : (Figure 16)

- soit les dommages sont trop importants, les cassures du double brin sont impossibles à réparer ou la recombinaison a provoqué la formation de toxines (ou alors l'ADN après réparation était non viable) et la cellule bactérienne va mourir,
- soit la recombinaison fonctionnera et permettra à la répllication de reprendre correctement ce qui permettra la survie de la bactérie,
- soit l'exposition aux fluoroquinolones et l'activation du système SOS permettra à la bactérie de prévenir les dommages causés.

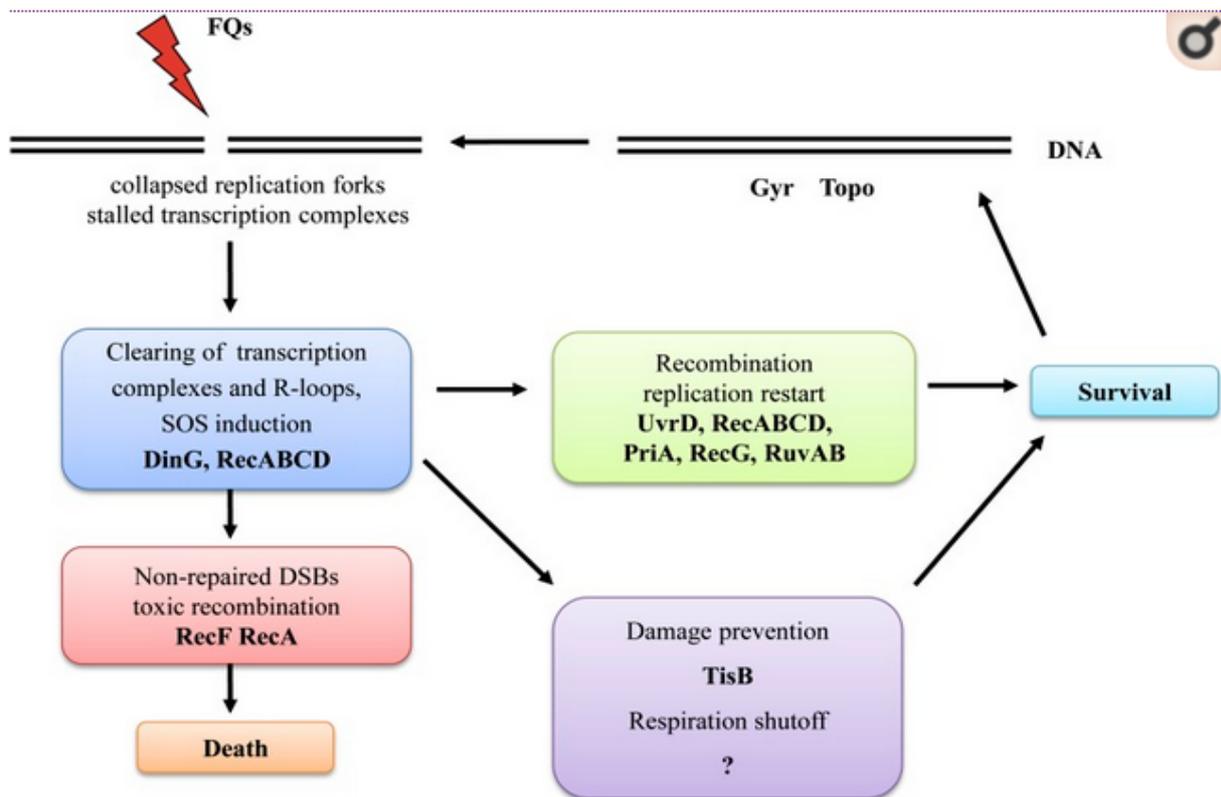


Figure 16 : Réactions intrabactériennes suite à l'action des fluoroquinolones

L'étude de Karczmarczyk et al (30) sur des souches de *E. coli* résistantes aux fluoroquinolones présentes chez des animaux d'élevage a montré que plusieurs mutations dans les gènes codant pour les cibles des fluoroquinolones entraînent des résistances. Toutes les souches étudiées dans cette étude possédaient 3 à 5 mutations dans des zones codant pour les cibles des fluoroquinolones. Des mutations dans les gènes codant pour *gyrA* étaient présentes chez chacune d'entre elles, notamment des mutations en position 83 et 87. Cette étude a montré de nouvelles mutations en *gyrA* (Asp87 → Ala), *ParC* (Ser80 → Trp), mais aussi dans *ParE* (Glu460 → Val). De plus 10 des 11 souches étudiées montraient une diminution de production de OmpF, la porine vue précédemment. Enfin certaines des souches isolées présentaient une pompe à efflux AcrAB/TolC.

Cattoir et al (31) ont montré lors de leur étude une nouvelle mutation dans la gyrase. La résistance ici était induite par une exposition aux fluoroquinolones qui en deux mois a provoqué la survenue de mutations : une dans le gène codant pour la sous unité A de la gyrase (Gly81 → Asp) et une mutation dans le gène codant pour la sous unité *parC* de la topoisomérase IV (Ser80 → Arg). Les souches testées étaient isolées du même patient : une souche « sauvage » non résistante isolée du patient 2 mois avant l'antibiothérapie et une souche résistante obtenue après 10 jours d'antibiothérapie par fluoroquinolone.

Une étude de Wang et al (32) sur une trentaine de souches de *E. coli* hautement résistantes aux fluoroquinolones prouve qu'il est nécessaire d'avoir plusieurs mutations pour entraîner une résistance de haut niveau. En effet toutes les souches présentaient au minimum trois mutations dans les QRDR. Ser83Leu ou Tyr ou Ser83Leu et Asp87Gly sont les mutations les plus fréquentes pour la *gyrA* chez les *E. coli* résistantes aux fluoroquinolones. Cela représente la base de la résistance. Ces mutations sont fréquemment associées à des mutations de *parC*. Les plus hauts niveaux de résistance comportent deux mutations dans la *gyrA* et au moins une dans *parC*. Cette étude a également montré une surexpression de *AcrA* chez plus de la moitié des souches hautement résistantes, et une surproduction des pompes à efflux AcrAB/TolC. Lindgren et al (33) ont aussi

montré qu'en plus de toutes ces mutations, les souches résistantes ont également des mutations dans parE, marOR, ou encore acrR.

Une autre étude confirme ces découvertes : un haut niveau de résistance s'obtient à partir de plusieurs mutations sur gyrA et au moins une sur parC. Ces phénomènes sont complétés par un efflux actif des fluoroquinolones, une perméabilité diminuée à ces molécules, et éventuellement la présence de gènes médiés par des plasmides (34).

L'étude d'Olofsson et al montre que la présence d'une mutation entraîne une résistance de bas niveau qui augmente au fur et à mesure que des mutations s'ajoutent. En effet les souches sensibles à une dose de fluoroquinolone devenaient résistantes après une ou deux mutations selon l'antibiotique testé. De plus dans cette étude sur *E. coli* seule la ciprofloxacine à la concentration de 750 mg matin et soir permettait de tuer toutes les souches, qu'elles aient ou non des mutations. (38)

Les salmonelles sont des entérobactéries responsables de fièvres septicémiques ou encore d'infections digestives selon leur sérovars. Les résistances des salmonelles sont elles aussi liées à des mutations dans le gène codant pour la gyrase (39). Ces mutations sont : Ser83 → Phe ou Leu et Asp87 → Asn. Ainsi ces mutations trouvées chez les salmonelles sont les mêmes que celle trouvées chez *E. coli*.

Une autre étude a démontré la présence en plus de ces deux mutations d'une autre présente dans le gène codant pour parC, Ser80Ile (40). Si plusieurs de ces mutations sont présentes, on aura un haut niveau de résistance aux fluoroquinolones.

L'étude de Kehrenberg et al (41) montre une nouvelle mutation dans la zone QRDR de parC (Thr57 → Ser) et confirme les deux mutations présentes en 83 (Ser83 → Phe ou Tyr) et en 87 (Asp87 → Gly, Tyr ou Asn) dans la zone QRDR de la gyrase. Chez certaines des souches résistantes qu'ils ont étudiées il y avait également présence de pompes à efflux.

L'étude de Soo-Young et al (42), plus centrée sur *Salmonella enterica*, a mis en évidence la mutation déjà vue précédemment chez gyrA mais aussi une surexpression du transporteur acrB et donc de tout le système AcrAB/TolC chez les souches résistantes aux fluoroquinolones. Cela confirme l'analogie entre *E. coli* et *Salmonella*.

Un autre groupe ayant isolé des souches de salmonelles résistantes aux fluoroquinolones (notamment ciprofloxacine et enrofloxacin) a montré que des résistances de haut niveau pouvaient se produire chez des souches n'ayant pas de mutations dans la zone QRDR de parC (43). Ainsi les mutations de la sous unité A de la gyrase chez les salmonelles seraient les acteurs principaux de la résistance aux fluoroquinolones. Ce groupe a également montré une nouvelle mutation dans la gyrase capable d'augmenter de 8 fois la CMI de la ciprofloxacine : Gly81 → Cys. Le phénotype des salmonelles peut être très atypique : des souches peuvent être résistantes aux fluoroquinolones mais sensibles à l'acide nalidixique. Cela se voit notamment avec cette mutation en 81 de gyrA.

Qian et al (44) ont, eux, montré que certaines mutations dans parC pouvaient amplifier le niveau de résistance mais seulement en présence de mutations dans la zone QRDR de gyrA. Ils ont également décrit des mutations dans la sous unité parE de la topoisomérase IV.

Les bactéries du genre *Shigella* sont aussi des entérobactéries notamment responsables de shigellose. Ce sont des pathogènes stricts. Elles montrent les mêmes genres de mutations dans les zones QRDR de gyrA et de parC que *E. coli* et les salmonelles, mais présentent aussi de nouvelles

mutations dans la séquence de *gyrA* (Asp111His) et *parC* (Ser129Pro). Ces mutations ont été trouvées dans des souches étudiées entre 2001 et 2011 en Chine par Qin et al (45). Une autre étude effectuée de 2010 à 2015 a également montré une nouvelle mutation dans la séquence de *gyrA* (His211). Cette équipe a également montré la présence de zones *qnr* dans certaines de ces souches. (46)

Les Klebsielles sont des bacilles à Gram négatif notamment impliqués dans des pneumonies nosocomiales faisant partie du groupe des entérobactéries. Ye et al (47) ont trouvé chez *Klebsiella pneumoniae* de nouvelles mutations dans la région QRDR de *gyrA* : Ser83 (TCC) en Phe (TTC) et Ile (ATC) ; mais aussi Gln106(CAG) en Leu (CTG). Cette dernière n'était pas retrouvée dans les mutations des entérobactéries précédentes.

Les *Campylobacter* sont des bactéries à Gram négatif microaérophiles non sporulées. Elles peuvent provoquer des entérites, des diarrhées, des septicémies chez les individus immunodéprimés, et peuvent entraîner des complications post-infectieuses comme des arthrites ou un syndrome de Guillain-Barré. Chez les *Campylobacter*, la majeure cause de résistances aux fluoroquinolones est la présence de mutations dans la séquence QRDR de la *gyrA*. Plusieurs mutations existent, toutefois elles n'entraînent pas le même niveau de résistance. En effet la mutation Thr86 → Ile confère un haut niveau de résistance tandis que d'autres mutations comme Asp90 → Thr ou encore Thr86 → Lys n'entraînent qu'une résistance intermédiaire aux fluoroquinolones (48). Toutefois des souches de *Campylobacter* possédant une résistance de haut niveau avec la présence de l'une de ces dernières mutations ont été trouvées. Cela s'explique par la surexpression des pompes à efflux CmeABC.

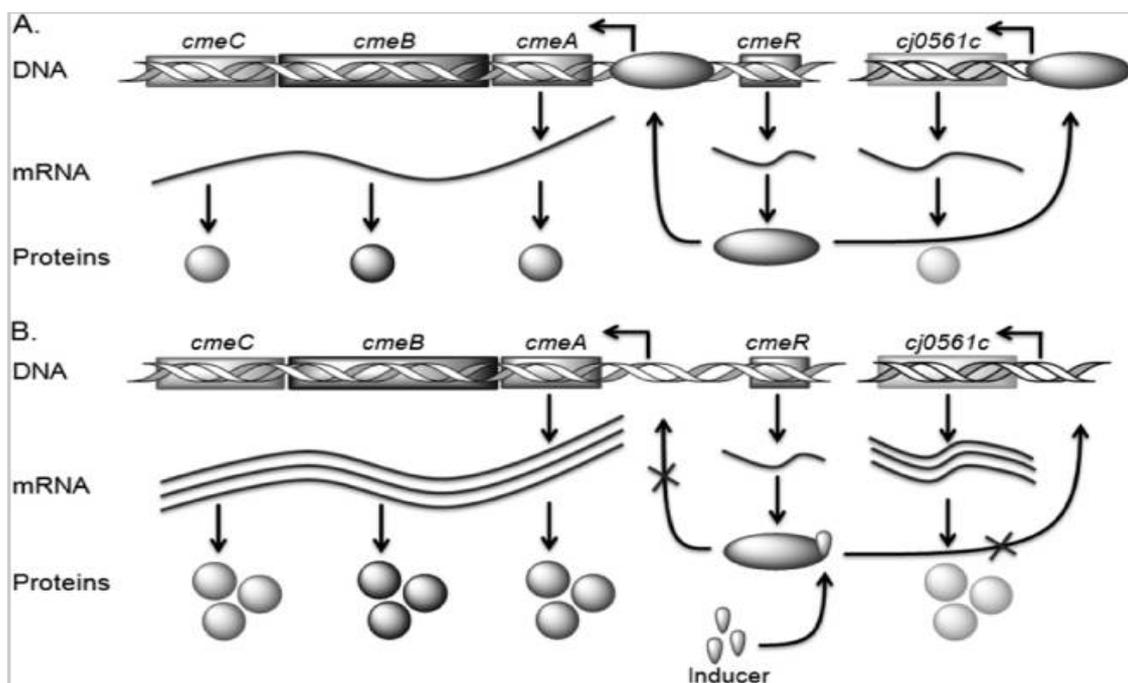


Figure 17 : Formation et surexpression des protéines du système ABC (49)

Les bactéries du genre *Campylobacter* montrent une résistance accrue aux fluoroquinolones en présence de salicylates. Ceci est dû à l'action des salicylates sur le promoteur produit par *cmeR*, le gène inhibant la transcription des différentes sous unités du système de pompes à efflux *acrAB/TolC*. En effet dans des circonstances classiques les protéines de ce système de pompe sont produites en petite quantité car sont inhibées par la protéine produite par transcription du gène *cmeR* (figure 17). En présence de salicylates, ceux ci se fixeront sur cette protéine et empêcheront

le blocage de transcription de ces protéines. Ainsi on aura une surproduction de ces sous unités, une augmentation du nombre de pompes à efflux présentes sur la membrane, un efflux accru des antibiotiques et par conséquent une augmentation de CMI et donc une résistance aux fluoroquinolones (49).

Burkholderia cepacia, autre bacille Gram négatif aérobie strict, retrouvé dans l'eau et les sols, est un pathogène opportuniste provoquant des pneumonies. Il a été étudié par un autre groupe, montre une résistance aux fluoroquinolones due à la présence de mutations dans la gyrase notamment Thr83Ile ou encore Asp87Asn (50), la première conférant une résistance modérée et la seconde conférant une résistance un plus importante. Toutefois ces résistances étaient de bas niveau. Cette équipe a notamment constaté que l'acquisition d'une seconde mutation était plus rapide et plus facile que l'acquisition de la première mutation. Les souches possédant un haut niveau de résistance possédaient également au moins une mutation dans les gènes codant pour la topoisomérase IV en plus de mutations dans *gyrA*. Cela confirme que pour cette espèce aussi une résistance de haut niveau n'est pas obtainable uniquement grâce à une seule mutation.

Haemophilus influenzae est un coccobacille Gram négatif. Il en existe deux types : encapsulé ou non encapsulé. Les souches non encapsulées sont responsables d'infections ORL suppurées tandis que les souches encapsulées peuvent être responsables de méningites, d'épiglottites mais aussi de pneumonies. Il est aussi possible de voir des ostéites, vaginites ou arthrites dues à *Haemophilus influenzae*. Perez-Vazquez et al (51) ont montré chez *Haemophilus influenzae* une sélection significative des souches hyper-mutables parmi les souches résistantes aux fluoroquinolones. Très peu des souches sensibles étaient hyper-mutables. De plus les souches résistantes possédaient ici encore des mutations dans les zones QRDR de *gyrA* et de *parC*, alors que les souches sensibles ne possédaient aucune mutation dans ces zones. Cela confirme que la résistance aux fluoroquinolones de *Haemophilus influenzae* s'effectue par mutation de la cible des fluoroquinolones (les souches hyper-mutables étant plus susceptibles de déclencher des mutations). Une infection par *Haemophilus influenzae* au niveau respiratoire ne doit donc se traiter par fluoroquinolone qu'après vérification de l'antibiogramme. De nombreuses infections respiratoires sont dues à des bactéries possédant des souches hyper-mutables par conséquent il faut absolument vérifier l'antibiogramme.

Pseudomonas aeruginosa est une bactérie présente partout dans l'environnement responsable de nombreuses infections nosocomiales (infections de plaies, urinaire etc). Elle peut aussi causer des infections pulmonaires chez des patients déjà fragilisés et causer la mort. Le problème majeur est sa capacité à s'adapter à son environnement, elle peut facilement muter et est très versatile. Des souches multirésistantes sont apparues depuis ces vingt dernières années. Les fluoroquinolones sont fréquemment utilisées pour traiter ces infections. Cependant des résistances à ces molécules sont aussi apparues. Elles passent par diverses mutations comme des mutations des cibles comme *gyrA*, *gyrB*, *parC* ou *parE*, mais aussi par la formation accrue de pompes à efflux ne ciblant pas spécifiquement un type d'antibiotique. Ces pompes appartiennent à la famille de pompes à efflux RND. Parmi les multiples types de pompes RND que possède *Pseudomonas aeruginosa* seules quatre sont impliquées dans la résistance : MexAB-OprM, MexCD-OprJ, MexEF-OprN et MexXY-OprM. La première est la plus exprimée généralement dans le cadre de la résistance aux antibiotiques. La surexpression de ces pompes à efflux et la présence de plusieurs mutations dans les zones cibles des fluoroquinolones entraînent une résistance de haut niveau (52).

La plupart de ces pompes est composée de 3 sous-unités codées par 3 gènes différents, elles se nomment ainsi car le premier gène code la protéine qui fixe les membranes, le deuxième la protéine qui aura la fonction d'efflux, et le troisième la protéine qui sera présente sur la membrane

externe. MexXY ne sera codée que par deux gènes. La protéine OprM représente la porine qui sera nécessaire pour avoir cette action de pompe à efflux. Au niveau du génome il y a présence d'une séquence promotrice juste avant la partie contrôlant la transcription de cette porine. Cela permet de réguler normalement l'expression de cette porine et de faire un contrôle négatif de l'expression des gènes codant pour les protéines de la pompe à efflux. MexR est transcrit de manière opposée à mexAB et va agir comme un suppresseur local en agissant directement sur le promoteur et en s'y fixant. (53)

Les souches surexprimant ces protéines MexAB sont appelées nalB. Elles possèdent une mutation dans le mexR qui va entraîner une surproduction de protéine. Cette surexpression va leur permettre de résister à de nombreux antibiotiques.

Les systèmes MexCD-OprJ et MexEF-OprN ne sont produits que dans les souches présentes *in vivo*, nous ne les trouvons pas chez les souches sauvages dans des conditions classiques. Ces systèmes sont surexprimés chez certains mutants (respectivement nfxB et nfxC). Les premiers possèdent une mutation sur le gène nfxB codant pour un régulateur de l'expression de mexCD-oprJ. Il y a deux types de mutants nfxB. Le premier type exprimera modérément le système d'efflux tandis que le second exprimera beaucoup plus ce système. Le niveau de résistance dépend du niveau d'efflux provoqué, donc de l'expression des gènes de fabrication des sous unités de la pompe. Chez les souches nfxC surexpriment le système de pompes MexEF-OprN et dépendent de l'expression du gène mexT qui est un régulateur de l'expression de cette pompe. (54)

Le système mexXY utilise les protéines produites par l'expression du gène oprM pour sa partie fixée dans la membrane externe. Le mécanisme n'est pas encore complètement élucidé, toutefois l'inactivation de mexXY augmente la sensibilité de nombreux antibiotiques mais pas des fluoroquinolones. Un gène régulateur de ce système, mexZ ou amR, a également été découvert. Il coderait pour une protéine qui inhiberait mexXY en se fixant sur le promoteur du gène codant pour les protéines constituant la pompe.

Pseudomonas aeruginosa présente des résistances par mutation de cibles, notamment de la gyrase (55). Les souches bactériennes résistantes étudiées présentaient une mutation ponctuelle dans le gène codant la QRDR de gyrA, Thr83 → Ile mais aucune dans le gène codant parC. Seule une souche résistante ne présentait pas de mutations dans les gènes codant gyrA et parC, mais celle ci présentait une mutation dans le gène de gyrB, Glu470 → Asp. Il y avait également une surexpression des pompes à efflux MexB et MexX. Dans une autre étude les souches résistantes possédant une mutation du gène codant pour gyrA et parC possédaient un niveau de résistance significativement plus élevé que les souches ne possédant que la mutation sur le gène codant pour gyrA (56).

Certaines souches de *P. aeruginosa* peuvent également présenter un gène de résistance appelé crpP qui modifie la ciprofloxacine en la phosphorylant, ce qui va augmenter la CMI.

Pseudomonas putida est une bactérie saprotrophique et pathogène opportuniste pouvant provoquer des septicémies chez les immunodéprimés. C'est un bacille Gram négatif étudié par Horii et al en 2005 (57). Dans ce travail, plusieurs mutations de séquences QRDR de parC, de gyrB et de gyrA ont été trouvées : Thr-83 → Ile et Ser-136 → Ala dans GyrA ; Glu-469 → Asp, Arg-442 → Lys et Asp-489 → Glu dans GyrB ; et Thr-105 → Pro, Val-124 → Ala et Ser-136 → Ala dans ParC ont été retrouvées chez les souches résistantes aux fluoroquinolones. Certaines sont communes avec les mutations retrouvées chez les souches résistantes de *Pseudomonas aeruginosa*.

Helicobacter pylori est une bactérie à Gram négatif de forme hélicoïdale provoquant notamment des ulcères gastroduodénaux. L'éradication de cette bactérie consiste en une tétrathérapie par métronidazole, tétracycline, sels de bismuths (PyleraR) et double dose d'inhibiteurs de la pompe à protons pendant 10 jours. Il s'agit du traitement de première intention. En dernière intention, lorsque le pathogène résiste au premier traitement et au second traitement, il y a souvent traitement par lévofloxacine. Cependant même ce traitement a un développement de résistances.

Chez *H. pylori* la cible des fluoroquinolones est la gyrase. Ainsi la méthode majeure de résistance aux fluoroquinolones consiste à des mutations dans les zones QRDR de la gyrase. De nombreuses mutations des gènes codant pour *gyrA* ont été trouvées (11 avant cette étude de Garcia et al (58)). Cette étude a montré la présence de deux nouvelles mutations : D91H et A88P. D'autres mutations dans la séquence codant pour la gyrase ont été démontrés par Wang et al (59). Ils ont découvert plusieurs autres mutations dans le gène codant pour *gyrA*, Asp91 et Asn87. Une des souches possédant un bas niveau de résistance possédait également en plus d'une mutation Asp91 une mutation dans le gène codant pour *gyrB* : Val451. Les mutations en 87 et 91 semblent être les plus fréquemment vues dans le cas de souches résistantes aux fluoroquinolones (60). Dans une étude récente (2018), Bińkowska et al (61) ont montré que la présence d'allèles GCG en position 112 du gène codant pour *gyrA* augmente le risque de résistance à la lévofloxacine de 8 fois. En outre ils ont trouvé que la présence d'Ile en 191 de la séquence codant pour *gyrA* diminue statistiquement le risque de résistance aux fluoroquinolones.

Cutibacterium acnes (anciennement *Propionibacterium acnes*) est un bacille à Gram positif saprophyte et anaérobie de la flore commensale cutanée. Les infections qu'il provoque sont souvent dues à une effraction de la peau (suite à une chirurgie par exemple). Il produit un biofilm, ce qui peut ainsi gêner le traitement (il faut donc éliminer la totalité des bactéries présentes sur le matériel éventuellement contaminé). Des mutations ont été découvertes dans les séquences QRDR des souches résistantes sélectionnée par la ciprofloxacine et la lévofloxacine : Ser101 → Leu et Asp105 → Gly. Les souches sélectionnées par la nadifloxacine présentaient une mutation différente : Ser101 → Trp dans le gène codant pour *gyrA*. Des mutations supplémentaires notamment dans la séquence codant pour la *gyrB* ont été retrouvées dans les souches présentant un haut niveau de résistance (62).

Les bactéries du genre *Bartonella* sont des bacilles à Gram négatif parfois légèrement incurvés, responsables de nombreuses pathologies différentes : maladie des griffes du chat, maladie de Carrion, angiomatose bacillaire, septicémie, endocardite, splénomégalie, fièvre des tranchées ou adénopathie chronique. Angelakis et al (63) ont montré une résistance naturelle des souches de *Bartonella* aux fluoroquinolones. Cette résistance serait due à une mutation naturelle du codon 83 de la région QRDR de *gyrA*, zone de développement de résistance chez les souches de *E. coli*. Del Valle et al (64) ont découvert la présence d'un Alanine en position 91 de la séquence codant pour *gyrA* et en 85 de la séquence codant pour *parC*, correspondant respectivement aux positions 83 et 80 des protéines de *E. coli*. Ces séquences ne sont pas dues à la pression exercée sur ces pathogènes par l'utilisation de quinolones.

Neisseria gonorrhoeae est un cocci à Gram négatif responsable notamment d'infections sexuellement transmissibles comme la gonorrhée, des urétrites, ou encore des cervicites. Si l'infection n'est pas traitée, surtout chez la femme, elle peut entraîner de graves problèmes comme une infertilité ou des douleurs pelviennes chroniques, mais aussi des bactériémies. L'étude publiée par Michael Dan (65) montre que les résistances aux fluoroquinolones chez *N. gonorrhoeae* sont dues à des mutations des cibles mais aussi à des altérations de la perméabilité membranaire à cette molécule. Il n'y a pas de présence d'enzyme dégradant spécifiquement ou inactivant les quinolones. Des mutations, qu'elles soient uniques ou multiples, dans les cibles comme la gyrase

(préférentiellement la sous unité gyrA) ou la topoisomérase IV (principalement parC) provoquent les résistances. La résistance aux fluoroquinolones évolue progressivement, par mutations successives en commençant par gyrA, la cible la plus sensible. Une seconde mutation dans un gène codant pour une des autres cibles entraîne une augmentation du niveau de résistance. Afin de passer dans la cellule bactérienne et faire son effet bactéricide, les fluoroquinolones passent par des porines présentes sur la membrane externe (66). Ainsi une diminution du nombre de porines entraînera une résistance de bas niveau.

De plus, Golparian et al (67) ont démontré la présence de pompes à efflux chez des souches résistantes de *N. gonorrhoeae*. En effet ils ont montré que l'inactivation de la pompe MtrC-MtrD-MtrE augmente significativement la sensibilité des souches résistantes de *N. gonorrhoeae* à la ciprofloxacine. Cette pompe appartient à la superfamille des RND et est semblable structurellement à la pompe AcrAB-TolC. La transcription des protéines de ces pompes peut être inhibée par la protéine MtrR codée par le gène mtrR.

Neisseria meningitidis est un diplocoque à Gram négatif retrouvée exclusivement chez l'homme dans la flore commensale ORL chez environ 10% de la population. Elle est responsable de méningites (68). La résistance de *N. meningitidis* aux fluoroquinolones passe tout d'abord par une modification dans la séquence QRDR de gyrA, la plus fréquente dans cette étude étant la mutation Thr91 → Ile. Une autre mutation a également été mise en évidence dans la séquence QRDR de parE : His495 → Asn ; ainsi qu'une mutation dans le gène mtrR qui code pour une protéine inhibant la transcription des protéines constituant les sous unités de la pompe principalement responsable de l'efflux des fluoroquinolones.

2. Bactéries Gram positif

Tropheryma whipplei est un bacille à Gram positif agissant en intracellulaire responsable de la maladie de Whipple. Les résistances aux fluoroquinolones sont ici aussi dues à la présence de mutations dans les zones QRDR de gyrA mais aussi de parC. Les mutations provoquant une augmentation de la CMI sont celles correspondant au 83^{ème} codon dans gyrA et au 80^{ème} dans parC (en utilisant la numération de E coli). (69)

Clostridium difficile est une bactérie naturellement présente dans les intestins de 3% des adultes et 66% des enfants. Elle devient pathogène lorsqu'il y a déséquilibre de la flore commensale suite à traitement par antibiotiques par exemple. Cela entraîne le *Clostridium* à combler la niche écologique créée par l'absence d'une ou de plusieurs autres bactéries commensales. Cela provoque entre autres des diarrhées, des fièvres, une colite, une péritonite, une septicémie, voire même une perforation de l'intestin. L'étude de Spigaglia et al (70) a montré que deux mécanismes principaux étaient engagés dans la résistance aux fluoroquinolones chez *C. difficile* : soit une modification de la cible des fluoroquinolones, soit une diminution de la concentration dans la cellule bactérienne. Elle a aussi montré que plus de 90% des souches de *C. difficile* résistantes aux fluoroquinolones présentaient une mutation dans la séquence codant pour la gyrA : une substitution Thr82 → Ile. Le reste des souches résistantes montrait une mutation dans la zone QRDR de gyrB : Asp426 → Asn ou Val. Une autre étude (71) a montré qu'une seule transversion de nucléotide pouvait induire la mutation Asp426 → Val chez gyrB et il s'agit d'une résistance de haut niveau.

Enterococcus faecalis est une bactérie anaérobies facultative à Gram positif trouvable dans le tube digestif des animaux et des êtres humains. C'est un coccobacille. Cette bactérie peut provoquer diverses infections : des endocardites, des infections urinaires, des prostatites, des

infections intra-abdominales, une cellulite et des infections de plaies, ainsi que des bactériémies. Yasufuku et al (72) ont étudié cette bactérie et ont trouvé deux mutations codant pour une modification de la cible des fluoroquinolones : Ser83 → Ile dans la séquence de *gyrA* et Ser80 → Ile dans celle de *parC*. Ils ont également démontré un lien entre l'utilisation précédente de fluoroquinolone et la survenue de résistances.

Staphylococcus aureus est un cocci à Gram positif en diplocoque ou en amas grappe de raisins présent à l'état commensal sur la peau ou le tube digestif. Il peut aussi devenir pathogène et entraîner des infections cutanées : furoncles, panaris, abcès, impétigo ; des infections ORL : angines, otites, sinusites ; ou encore des intoxications alimentaires. Il est également impliqué dans les infections nosocomiales, pouvant être graves : pneumonies, infections des valves cardiaques ou infections osseuses.

Chez cette bactérie, les sous unités de la topoisomérase IV sont appelées GrlA et GrlB (respectivement *parC* et *parE* chez *E. coli*). Yague Guirao et al (73) ont étudié des souches résistantes de *S. aureus* et ont découvert la présence de mutations au niveau des séquences de l'ADN codant pour les sites de fixation des fluoroquinolones. En effet une mutation dans le gène codant pour *grlA* augmente significativement la CMI mais il s'agit alors d'une résistance de bas niveau. Pour augmenter le niveau de résistance il faut qu'il y ait également une mutation dans la séquence codant pour *gyrA*. Les souches les plus résistantes possédaient une troisième mutation codant pour *norA*, un promoteur régulant la production des sous unités de la pompe à efflux. Cette mutation induit une surexpression de la pompe à efflux médiée par *NorA* et ainsi diminue la concentration de fluoroquinolones dans la bactérie. La seule présence d'une mutation dans le gène codant pour *norA* entraîne une résistance, mais de bas niveau. Les mutations retrouvées dans le gène de *grlA* étaient au niveau du codon 80 (Ser → Phe ou Lys) et au niveau du codon 84 (Glu → Lys), les mutations du codon 84 semblant induire une résistance plus faible. La mutation trouvée dans le gène de *gyrA* était, quand à elle, au niveau du codon 84 (Ser → Leu). Les résistances de haut niveau nécessitent des mutations successives, le plus souvent en commençant par une mutation du *grlA*. De plus une inhibition de l'activité des pompes à efflux ne permet pas une réversion totale des résistances (74), cela prouve la nécessité de multiples mutations dans différents sites afin d'avoir une résistance de haut niveau.

L'étude de Khan et al (75) a montré également un lien entre résistances et mutations dans les gènes codant également pour *grlB* et *gyrB*, ainsi que d'autres pompes à efflux. Les mutations trouvées dans les séquences des souches résistantes étaient en position 84 (S → L) et 106 (G → D) pour *gyrA* ; tandis que celles trouvées chez *grlA* étaient en position 80 (S → Y) et 84 (E → G). Ils ont également remarqué la présence de double mutations chez *grlB* (E422 → D et E596 → D), mais ont aussi découvert d'autres mutations (V615 → I , S437 → P , et D646 → Y). Une augmentation de l'efflux a également été constaté dans cette étude, ceci associé à une surexpression des gènes *norA*, *norC*, *norB* et/ou *mdeA* codant pour des promoteurs des protéines constituant les pompes à efflux. Le gène *norA* montrait une mutation en 371 (V → I) dans les souches résistantes surexprimant *norA*. Une autre mutation a été découverte : G291D. Cette mutation induit une surexpression de *norA*, *norB*, *norC* et *mdeA*. Une délétion d'un nucléotide dans la boîte de liaison entraîne elle aussi une surexpression de *norA*, *norB* et *norC*, mais n'a pas de lien avec la surexpression de *mdeA*.

Streptococcus agalactiae est un cocci à Gram positif se présentant en chaînettes. Il est aussi appelé streptocoque du groupe B et possède une capsule. Il est retrouvé dans la flore commensale digestive et vaginale de 10 à 30% de la population et c'est un pathogène opportuniste responsable d'infections chez le nouveau-né notamment des méningites ou des septicémies. Arias et al (76) ont

montré une corrélation entre la résistance aux fluoroquinolones et les mutations dans les QRDR de *gyrA* et *parC*. Dans *parC* ils ont trouvé des substitutions en position 79 (S → F ou Y) et dans *gyrA* ils ont trouvé une substitution en 81 (S → L) chez les souches résistantes. En outre les souches les plus résistantes comportaient plusieurs mutations. Le fait d'avoir une mutation dans *parC* uniquement entraîne une résistance de bas niveau qu'il est important de repérer au plus tôt.

Streptococcus pneumoniae est un cocci à Gram positif aussi appelé pneumocoque se présentant sous forme de diplocoques. Il possède une capsule polysaccharidique cible des vaccins. Il colonise le nasopharynx et persiste de manière commensale. Il est capable de produire un biofilm ce qui va l'aider pour coloniser et se diffuser dans l'organisme. Il est responsable de diverses pathologies, qu'elles soient bénignes si traitées rapidement comme sinusites, conjonctivites, otite médiane,... ; mais aussi invasives comme des pneumonies, des méningites, des péritonites, des endocardites ou des septicémies. Le biofilm est aussi le lieu préférentiel de développement de résistances et est lui même 1000 fois plus résistant que la bactérie seule. Traiter le biofilm va nécessiter une antibiothérapie bien plus forte et prolongée que le traitement de la bactérie seule (Valenzuela et al (77)). Les fluoroquinolones vont cibler la topoisomérase IV mais aussi la gyrase.

Dans l'étude de Won et al (78), les chercheurs ont trouvé des mutations dans les QRDR dans les génomes des souches présentant une résistance aux fluoroquinolones. La plus commune des mutations trouvées était Ile460 → Val dans la séquence de *parE*. La première étape de développement de résistances de haut niveau semble être associée à la mutation Lys137 → Asn de *parC*. Cette mutation associée à une mutation de la séquence de *gyrA* Ser81 → Phe ont induit une résistance de haut niveau à la ciprofloxacine, la lévofloxacine et à la gatifloxacine. La résistance à la moxifloxacine semble médiée principalement par la mutation Ser79 → Phe dans la séquence de *parC*. Des mutations ont également été trouvées dans la séquence de *gyrB* : Ala390 → Val et Asn423 → Thr.

L'étude de Shin et al (79) montre que les souches non sensibles à la lévofloxacine comportaient toutes une mutation dans le QRDR de *parE* en Ile460 → Val, toutefois la résistance ainsi obtenue est de bas niveau. La résistance est aussi due à une mutation de 1 à 6 acides nucléiques dans le QRDR de *parC*, dont une nouvelle mutation Asn94 → Ser. Des mutations dans les séquences de *gyrA* ont aussi été montrées. En outre les souches résistantes présentent également des pompes à efflux plus ou moins ciblés à un type d'antibiotique.

Une différence d'effet des mutations selon les fluoroquinolones testées a été démontrée par Weigel et al (80). En effet ils ont montré qu'une mutation sur la QRDR de la *gyrB* a une incidence sur la sensibilité de la souche à la gatifloxacine mais pas sur la moxifloxacine, tandis qu'une mutation sur la QRDR de *gyrA* aura un effet sur la résistance à la moxifloxacine mais pas sur celle à la gatifloxacine. Il faut donc se méfier et ne pas supposer directement des résistances croisées sans vérification.

Streptococcus pyogenes est un cocci à Gram positif se regroupant en chaînettes faisant partie des streptocoques du groupe A. Il fait partie de la flore commensale des muqueuses de la sphère ORL. Il peut devenir pathogène et causer directement angines, sinusites, otites moyennes aiguës, impétigo, érysipèle, septicémies, méningites, péritonites, endocardites. Il peut également provoquer une scarlatine ou un syndrome de choc toxique. Il peut être responsable d'atteintes post-streptococciques comme rhumatismes articulaires aigus, des symptômes neurologiques ou encore une glomérulonéphrite aiguë. L'étude de Dewan et al (81) montre que des mutations ponctuelles dans les QRDR de *gyrA* et *parC* représentent le premier mécanisme de résistance de *S. pyogenes*, même si une seule mutation induit une résistance de bas niveau. Des mutations progressives sont

nécessaires afin d'atteindre un haut niveau de résistance, ce sont des mutations palier par palier. Les mutations sont dues à une pression de sélection par des concentrations progressives de fluoroquinolones permettant la sélection des mutants moins sensibles aux fluoroquinolones. Cette étude montre aussi que la survenue de résistance due à une mutation de *gyrA* dépend de quel acide aminé le résidu en 81 deviendra. En *parC* la mutation se produit au résidu 79 principalement et éventuellement au résidu 83.

3. Mycoplasmes

Les mycoplasmes sont bactéries appartenant à la classe des Mollicutes. Ils sont dépourvus de paroi ainsi ne sont pas colorables par le Gram. *Ureaplasma parvum* est une espèce de bactérie trouvée dans l'appareil urogénital de l'homme. Elle fait partie des mycoplasmes et est présente dans la flore commensale vaginale. En trop grosse quantité elle devient pathogène et reflète un déséquilibre de la flore vaginale. Elle peut provoquer vaginites, urétrites, cervicites, troubles néonataux ou de la reproduction. Elle peut également provoquer des arthrites, des septicémies ou encore des abcès. Du fait de leur absence de paroi, et du fait de leur mutation naturelle du gène codant pour la sous unité β de l'ARN polymérase, les mycoplasmes sont particulièrement difficiles à traiter car sont résistants à la plupart des antibiotiques, y compris à l'acide nalidixique.(1)

L'étude de Beeton et al (82) compare *Ureaplasma parvum* et *Ureaplasma urealyticum* afin de déterminer quelles mutations précédemment découvertes sont responsables de l'apparition de résistances aux fluoroquinolones et quelles mutations sont dues à un simple polymorphisme génétique. Ils ont repéré la mutation Gln100 \rightarrow Arg de la séquence codant pour *gyrA* en tant qu'un des sièges de la résistance aux fluoroquinolones. Concernant *parC*, les mutations responsables semblent être une mutation Ser83 \rightarrow Leu et une mutation Asp82 \rightarrow Asn (proche du site de la mutation précédente).

Mycobacterium tuberculosis est un mycoplasme bacillaire responsable de la tuberculose. L'infection se produit par inhalation de particules infectieuses qui vont se déposer (si elles échappent au système mucociliaire) dans les bronchioles. Une fois là la bactérie se multiplie en l'absence d'une réponse adéquate de l'organisme. C'est donc une affection touchant particulièrement les immunodéprimés. Il est aussi possible d'avoir une localisation extra-pulmonaire, dans ce cas cela peut provoquer une atteinte méningée, péricardique, pleurale, ostéo-articulaire, génito-urinaire, ou encore péritonéale. L'étude de Wang et al (83) analyse les mutations présentes chez les souches résistantes aux fluoroquinolones. Des mutations dans le gène codant pour *gyrA* et *gyrB* ont été découvertes chez les souches non sensibles. Deux mutations pour *gyrA* et une pour *gyrB* montrent une augmentation de la CMI, respectivement D94G et A90V pour *gyrA*, et N538D pour *gyrB*. D'autres mécanismes comme des mutations hors QRDR, une diminution de la perméabilité membranaire, la présence d'un efflux actif, la captation de l'antibiotique ou son inactivation peuvent être liés eux aussi à la résistance aux fluoroquinolones. L'étude de Ando et al (84) confirme que les deux sites de mutation principaux du QRDR de *gyrA* sont les positions 94 et 90.

La revue de Avalos et al (85) montre l'existence de double mutations, que ce soit dans *gyrA*, *gyrB*, ou les deux chez certaines souches résistantes à haut niveau. La mutation A90V était présente dans la majorité de ces souches. Une double mutation semble causer systématiquement une résistance car ces doubles mutations n'ont pas été retrouvées chez les souches sensibles.

Un autre mécanisme de résistance a été découvert chez les mycobactéries par Adjei et al (86). En effet de nombreuses mycobactéries dont *M. bovis* sont capable de biotransformer les fluoroquinolones. Elles métabolisent la norfloxacin par N-acétylation, oxydation, et rupture du

cycle pipérazine (figure 18). La plupart des mycobactéries modifiant la norfloxacine vont la transformer en N-acétylnorfloxacine qui a une action beaucoup moins importante que la norfloxacine (CMI multipliée par 4 au minimum). D'autres, plus rares, la transformeront en N-nitrosonorfloxacine qui sera moins efficace que la norfloxacine.

Ainsi la biotransformation permet de diminuer l'efficacité des fluoroquinolones et d'être potentiellement le premier pas vers une résistance.

Mycobacterium leprae, agent causant de la lèpre, a été étudié par Yokoyama et al (87). Cette équipe a étudié les mutations présentes chez les souches résistantes aux fluoroquinolones et a découvert que des mutations ponctuelles de la séquence codant pour gyrB entraînaient une diminution de la sensibilité de la bactérie aux fluoroquinolones. Ces mutations ont été trouvées en positions 464 (Asp → Asn), 502 (Asn → Asp), et 504 (Glu → Val). Il y a donc un risque important de développement de résistance pour cette bactérie à partir du moment où l'une de ces mutations est présente dans la séquence codant pour gyrB. Ainsi des précautions seront à prendre pour traiter cette maladie mais aussi *M. tuberculosis* car les séquences codant pour gyrB de ces deux bactéries sont très semblables.

3. Résistances à support plasmidique

1. Généralités

Les plasmides sont des molécules d'ADN bicaténaire, circulaires et cytoplasmiques de petite taille se répliquant de manière autonome. Ils ne sont pas indispensables à la survie et au métabolisme normal de la cellule bactérienne-hôte. Ils sont transférables de bactérie à bactérie de la même espèce ou d'espèces différentes par simple contact (conjugaison chez les bactéries à Gram négatif) ou par l'intermédiaire d'un bactériophage (transduction chez les staphylocoques).(1)

Le terme a été utilisé pour la première fois en 1952 par Lederberg (1). À cette époque il utilisait ce terme pour décrire les éléments cytoplasmiques. La première mise en évidence de plasmide de résistance aux antibiotiques a été effectuée au Japon en 1959 par Ochiai et Akiba qui ont montré que des colibacilles multirésistants pouvaient transmettre in vivo chez l'homme leur résistance à des shigelles initialement sensibles. Cette hypothèse a été testée in vitro et a permis de découvrir les plasmides de résistance.

Les gènes portés par les plasmides peuvent coder pour la synthèse de protéines qui confèrent des propriétés biologiques diverses : résistance aux antibiotiques (bêta-lactamines, aminosides, phénicolés, cyclines, macrolides) chez les bactéries à Gram positif ou négatif ; aux antiseptiques, aux métaux lourds (antimoine, argent, bismuth...) ; aux bactériophages. Ils permettent aux bactéries de s'adapter à un environnement hostile.

La virulence des bactéries peut aussi être à médiation plasmique : pouvoir pathogène des colibacilles (diarrhées des voyageurs), pouvoir pathogène des staphylocoques dans l'impétigo.

Ils peuvent également coder pour la synthèse de bactériocines qui inhibent la croissance d'autres bactéries (ex. : colicines létales pour les entérobactéries). Ils peuvent aussi porter les gènes qui codent pour le métabolisme du lactose ou de la lysine chez les *Proteus*, la production de H₂S chez *E. coli*, la dégradation du toluène ou de l'octane chez les *Pseudomonas*...

Les plasmides sont remarquables par :

- leur caractère transférable de bactérie à bactérie
- leur capacité de répllication qui permet la répartition du plasmide chez les bactéries filles
- le fait qu'ils peuvent posséder plusieurs (jusqu'à 4 ou 5) caractères de résistance à la fois
- leur propriété d'incompatibilité : la présence d'un plasmide dans une bactérie empêche la pénétration d'un plasmide de même type ou la répllication de celui-ci.

Une bactérie peut cependant contenir plusieurs plasmides s'ils font partie de différents groupes d'incompatibilité. De plus, un plasmide peut contenir plusieurs gènes de résistance différents.

2. Protéines Qnr

Le premier plasmide portant une résistance aux fluoroquinolones a été identifié en 1998 par Martínez-Martínez et al (88). Il s'agissait d'un plasmide trouvé par hasard dans des souches de *Klebsiella pneumoniae* très résistantes aux bêta lactamines étudiées afin de trouver le plasmide responsable de cette résistance. Ils ont découvert que celui-ci se transférait facilement à des souches de *Citrobacter*, *Salmonella* mais aussi *P. aeruginosa*. Le gène responsable de cette résistance a été appelé qnr pour quinolone resistance, désormais appelé qnrA suite à la découverte de nouveaux gènes.

Depuis leur découverte, des chercheurs ne cessent de découvrir de nouveaux plasmides induisant une baisse de la sensibilité aux fluoroquinolones. Cette diminution de la sensibilité n'est généralement pas assez importante pour causer plus qu'une résistance de bas niveau, toutefois elle facilitera l'obtention de mutations et la sélection de mutants résistants.

Le séquençage de qnrA a montré qu'il permettait de produire une protéine de 218 acides aminés avec une séquence de 5 acides aminés se répétant en tandem. Cette protéine fait donc partie de la famille des PRP (pentapeptide repeat protein). Après le séquençage de qnrA, plusieurs autres familles de gènes plasmidiques de résistance ont été découverts : qnrB, qnrS, qnrD mais aussi qnrVC. Leurs séquences diffèrent les unes des autres de minimum 35%, et dans chaque famille de qnr il existe plusieurs variants.(89) Actuellement, sept variants du gène qnrA sont décrits (qnrA1 à qnrA7).

QnrS a été isolée d'un clone de *S. flexneri* ayant causé une épidémie au Japon. Une des souches responsables présentait une résistance à la ciprofloxacine et des études ont montré que cette résistance était due à un plasmide possédant un gène codant pour une protéine PRP de 218 acides aminés. La protéine en question était à 59% identique à la protéine QnrA1 et a été nommée QnrS. Désormais on compte 6 variants de ce gène (qnrS1 à qnrS6).

La QnrB, protéine de 214 acides aminés, a été identifiée en 2008 suite à la découverte en 2006 par Jacoby et al qui ont trouvé une résistance aux fluoroquinolones transférable différente de qnrA chez une souche de *K. pneumoniae*. Elle possède 43% d'homologie avec QnrA1 et 44% avec QnrS1. Elle possède 54 variants.

Le gène qnrC a ensuite été identifié sur un plasmide provenant d'une souche de *Proteus mirabilis* isolée à Shanghai en Chine. Ce gène code pour une protéine de la famille des PRP, QnrC, de 221 acides aminés et qui partage 64, 41 et 59 % d'homologie en acides aminés avec QnrA1, QnrB1, QnrS1 et QnrD respectivement. Un seul variant a été identifié pour le moment.

Le gène *qnrD*, découvert sur un plasmide issu de souches de *S. enterica*, permet de produire une protéine QnrD de 214 acides aminés qui présente 48, 61, 32 et 43% de similarités avec respectivement QnrA1, QnrB1, QnrS1 et QnrC.

Les protéines Qnr appartiennent à la famille des pentapeptides répétés, elles sont constituées de tandem de cinq acides aminés répétés de façon semi-conservative. (24)

Concernant les origines des Qnr, des homologues peuvent être retrouvés codés par des gènes chromosomiques de beaucoup de bactéries Gram positives et Gram négatives, par exemple *Bacillus*, *Enterococcus*, *Listeria*, *Mycobacterium*, ou encore *Clostridium* (89). Parmi ces bactéries nombreuses sont celles aquatiques. La protéine QnrA1 est à 98% identique à un Qnr codé par le chromosome de *Shewanella algae* ; QnrS1 a 97% de similarités avec une Qnr de *Vibrio mytili* ; et QnrC est 97% similaire à une Qnr de *V. parahemolyticus*.

Les homologues de QnrB sont, quand à eux, transcrits d'un chromosome de souches de la famille de *Citrobacter freundii*. Les petits plasmides non conjugués portant *qnrD* sont probablement issus de *Proteaeae*.

La répartition géographique mondiale de gènes *qnr* suggère une existence bien avant que les fluoroquinolones ne soient découvertes, toutefois leur fonction originelle reste encore à être élucidée.

Le mécanisme par lequel les protéines Qnr exercent un effet protecteur sur l'ADN gyrase et la topoisomérase IV contre l'action inhibitrice des fluoroquinolones n'est pas complètement élucidé. La protéine QnrA est capable de se lier à l'ADN gyrase et à la topoisomérase IV au niveau de leurs deux sous-unités et, en l'absence du complexe ternaire composé de la fluoroquinolone, de l'ADN et de l'enzyme. Par conséquent, la protection exercée par QnrA est le résultat d'une liaison de cette protéine au niveau d'une des deux enzymes sur un site chevauchant le site de liaison de l'ADN. Ainsi l'action des fluoroquinolones de produire des cassures double brin dans l'ADN est partiellement inhibée. De plus QnrA entre en compétition avec l'ADN pour la liaison au niveau de l'enzyme sans inhiber l'action de celle-ci in vitro à concentration normale. Elle n'inhibe l'enzyme qu'à haute concentration.

Une étude de Kim et al (90) montre que les protéines Qnr se lient à la gyrase et aux deux sous-unités A et B, et suggère que les protéines Qnr protègent la gyrase en bloquant aux fluoroquinolones l'accès à GyrA qui est essentiel à l'activité de l'antibiotique.

Des études concernant les protéines Qnr montrent qu'elles forment une hélice β quadrilatérale stabilisée par des interactions hydrophobes. Elles forment des dimères de forme allongés et possèdent plusieurs boucles de projection de respectivement 8 et 12 acides aminés. La délétion de la petite boucle diminue la protection contre les fluoroquinolones, tandis que la délétion de la grande boucle (ou des deux boucles) détruit complètement l'activité protectrice. (Wang et al (91))

De nombreux antibiotiques et substances ciblent également la gyrase. Les protéines Qnr peuvent protéger des agressions des substances dont la structure est similaire aux quinolones ; toutefois ils ne protègent pas de substances ciblant la sous-unité *gyrB*.

L'acquisition d'un plasmide porteur d'un gène *qnr* n'est pas suffisante pour transformer une

bactérie de type sauvage sensible aux fluoroquinolones en souche résistante. On détermine l'effet de la présence d'un tel plasmide sur la sensibilité d'une souche vis-à-vis d'une fluoroquinolone particulière en déterminant et en comparant les CMI de cette molécule pour une souche porteuse ou non du dit plasmide. La modification apportée à la concentration de prévention des mutants (CPM) est une autre façon d'exprimer l'effet sur la résistance conférée lors de l'acquisition d'un gène *qnr*. Ainsi, les protéines *Qnr* en augmentant la CPM facilitent l'apparition de souches mutantes présentant des niveaux élevés de résistance aux fluoroquinolones. (21)

Par ailleurs, les gènes *qnr* sont fréquemment observés en présence d'autres mécanismes de résistance avec lesquels ils agissent en synergie au sein de souches cliniques, et de nombreuses études ont également identifié des bactéries porteuses de plusieurs gènes *qnr* possédant dès lors un effet additif sur la CMI (89).

3. Inactivation enzymatique

1. *aac(6')-Ib-cr*

Robicsek et Jacoby en 2006 ont remarqué que, parmi les souches de *E. coli* qu'ils avaient identifiées possédant un plasmide et des gènes *qnr*, la présence du gène *qnr* n'induisait pas le même niveau de résistance chez toutes les souches (92). Certains plasmides induisaient une CMI quatre fois supérieure aux autres sans montrer de surexpression de *qnrA*.

Le gène *aac(6')-Ib* qui code pour une aminoglycoside acétyl-transférase, une enzyme produisant une résistance à la kanamycine, à la tobramycine et à l'amikacine, fut découvert responsable de ce phénotype particulier. Cependant ce gène *aac(6')-Ib* identifié était muté, les deux mutations responsables de ce phénotype se trouvent au niveau du codon 102 (Trp → Arg) et au niveau du codon 179 (Asp → Tyr). Elles sont nécessaires et suffisantes à la production du phénotype de résistance vis-à-vis de la ciprofloxacine. Le variant du gène *aac(6')-Ib*, nommé *aac(6')-Ib-cr* pour ciprofloxacine résistant, est ainsi capable d'acétyler l'azote amine d'un noyau pipérazine en position 7 du noyau de certaines fluoroquinolones comme la ciprofloxacine et la norfloxacine (cela n'agit que sur les fluoroquinolones ayant un groupement amine non protégé). Bien que l'augmentation de la CMI produite soit moyenne, la présence du gène *aac(6')-Ib-cr* affecte plus la CPM. Ainsi, à une concentration de 1,6 mg/L, approximativement le pic de concentration plasmatique en ciprofloxacine libre atteint au cours d'une thérapie, on identifie déjà des clones résistants d'une souche sauvage d'*E. coli* (92). Ce variant spécifique est largement répandu à travers le monde.

2. *CrpP*

Chavez-Jacobo et al en 2018 (93) ont isolé un plasmide autotransférable de 123-kbp, pUM505, à partir d'une souche clinique de *P. aeruginosa*. Il porte de nombreux gènes adaptable, y compris le gène *umuD* qui code pour un régulateur de la transcription dans la réponse SOS, des gènes impliqués dans la virulence, mais aussi des gènes qui vont augmenter la stabilité plasmidique. En transférant ce plasmide vers une souche sauvage de *P. aeruginosa*, ils ont remarqué une augmentation de la CMI de la ciprofloxacine testée. Ainsi ce plasmide code pour une protéine de résistance.

Ils ont découvert que le gène responsable de la transcription de cette protéine est le gène

orf131, renommé crpP pour « ciprofloxacine resistance protein, plasmide encoded ». Ce gène partage 40% de similarités avec une région de 42 acides aminés d'une aminoglycoside phosphotransférase issue de *Mycobacterium smegmatis*. Le gène crpP est sensé produire une protéine de 65 acides aminés, ce qui est bien moins que l'autre protéine qui contient 225 acides aminés ; toutefois d'autres membres de cette famille de protéines comportent moins d'acides aminés. CrpP contient 2 résidus présents chez toutes les enzymes de cette famille : 7-Gly impliqué dans la catalyse et 26-Ile servant à la liaison avec l'ATP.

Après plusieurs tests en transférant le plasmide dans des souches de *E. coli* sauvages, ils ont remarqué que seule la CMI de la ciprofloxacine était impactée par la présence de ce plasmide. Ainsi cette résistance semble être centrée sur cet antibiotique. Toutefois la norfloxacine semble être elle aussi un substrat éventuel de l'enzyme produite par crpP.

Ce groupe a également découvert, en vérifiant les concentrations d'ATP, que la concentration d'ATP diminuait lorsque l'enzyme agissait. Ainsi le mécanisme d'action de cette enzyme implique certainement une phosphorylation de la ciprofloxacine ou de la norfloxacine. Des études par chromatographie liquide-spectromètre de masse montrent également que la ciprofloxacine se fait phosphoryler en ciprofloxacine monophosphate sur le groupement carboxyle. Ainsi c'est un mécanisme de résistance spécifique plasmidique dépendant de l'ATP agissant par modification de la ciprofloxacine.

4. Pompes à efflux spécifiques

1. La pompe à efflux QepA

Cette pompe a été découverte en 2002 au Japon. Elle est codée par un gène situé sur un plasmide de résistance d'une souche clinique d'*E. coli* isolée d'urine, qui confère un profil de résistance multiple vis-à-vis des aminoglycosides, des fluoroquinolones et des bêtalactames à large spectre. Le gène qepA code pour une protéine de 511 acides aminés qui est une pompe à efflux de la famille des transporteurs MFS (pour major facilitator superfamily). (89)

Cette pompe à efflux confère une résistance à bas niveau pour les fluoroquinolones hydrophiles comme la ciprofloxacine, l'enrofloxacin et la norfloxacine. En 2008 un variant de ce gène, nommé QepA2, qui présente deux substitutions en acides aminés a été mis en évidence. Ce variant confère un phénotype de résistance similaire à QepA, renommé depuis QepA1. QepA3 a été découvert en 2015, et QepA4 en 2017. (Ruiz 2018) (94)

Les travaux de Kunikazu et al (95) montrent que la pompe à efflux QepA diminue significativement la concentration intrabactérienne de norfloxacine, ciprofloxacine et enrofloxacin. Le mécanisme d'efflux semble être lié à un échange de protons et il n'est pas spécifique à un seul type de substances.

2. La pompe à efflux OqxAB

OqxAB est une pompe à efflux de la famille RND découverte initialement sur des plasmides transmissibles porteurs d'une résistance à l'olaquinox, un antibiotique dérivé de la quinoxaline, utilisé en agriculture dans certains pays du monde comme promoteur de croissance chez les porcs. Cette pompe à efflux est non spécifique. Ce plasmide a été trouvé dans des souches de *E. coli*

provenant des animaux mais aussi des agriculteurs. (89)

Le gène qui code pour ce déterminant a également été trouvé sur le chromosome de *K. pneumoniae* où il présente différents niveaux d'expression corrélés à des différences de sensibilité à l'antibiotique. Ce mécanisme peut faire varier la sensibilité jusqu'à 20 fois. Il confère aussi une résistance aux fluoroquinolones à bas niveau, en augmentant la CMI d'une souche d'*E. coli* vis-à-vis de l'acide nalidixique et de la ciprofloxacine.

Chez *K. pneumoniae*, la surexpression du gène *rarA* adjacent est liée à une augmentation de l'expression de *oqxAB*, tandis que la surexpression du gène adjacent *oqxR* diminue la production de *OqxAB*.

V) Stratégies d'évitement possibles de la résistance aux Fluoroquinolones

Le développement de résistances aux antibiotiques est un problème de santé publique. En effet de plus en plus de souches bactériennes comportent des mécanismes de résistance à au moins un type d'antibiotiques. Cela est dû à une trop grande utilisation déraisonnée de ces molécules (65).

De nombreuses études montrent des corrélations entre l'utilisation d'antibiotiques et la survenue de résistances (Stein et al 2008 (96)). En effet la survenue de mutations spontanées aboutissant à une résistance est assez faible (de l'ordre de 10^{-8} → une seule bactérie sur 100 000 000 déclenchera une résistance par mutation spontanée). Cette apparition de mutation est favorisée par l'utilisation d'antibiotiques mal contrôlée ; en effet si la dose d'antibiotique utilisée est trop faible ou la durée trop courte la CMI ne sera pas atteinte et ainsi cela favorisera l'apparition de résistances. La figure 18 illustre le phénomène. Une pression de sélection du mutant se produit en présence d'un antibiotique à dose insuffisante pour tuer toutes les bactéries y compris les souches moins sensibles. Ainsi seule la souche peu sensible survit et finit par se multiplier.

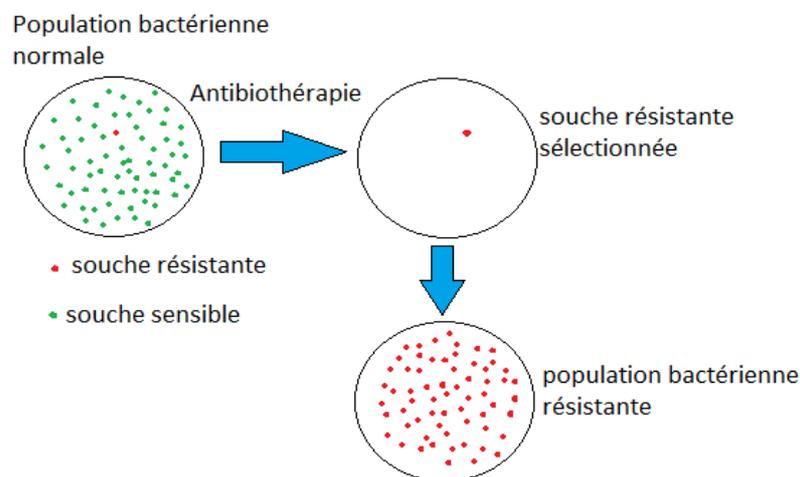


Figure 18 : Transformation d'une population bactérienne normale sensible en résistante.

Il existe quelques propositions de solutions afin de limiter l'apparition de souches à résistance de haut niveau.

Tout d'abord, il est important de réaliser un antibiogramme avant toute thérapie par fluoroquinolone. En effet inutile d'utiliser des antibiotiques qui n'agiront pas sur le pathogène. De plus mesurer la CMI est fondamental afin de repérer les premiers signes d'apparition de résistance.

Une CMI doublée ou quadruplée doit faire penser à une résistance de bas niveau qui est la première marche vers une résistance de haut niveau. Les résistances de haut niveau aux fluoroquinolones ne se produisent qu'après plusieurs mutations successives.

Il est primordial d'évaluer le bénéfice-risque, la sensibilité et la présence de résistance avant de traiter par fluoroquinolones. En effet pour traiter une infection à *S. pneumoniae* la lévofloxacine n'est pas toujours assez efficace surtout s'il y a une mutation de parC. Seule la moxifloxacine sera efficace (97).

Ensuite, dans le cas d'antibiothérapie obligatoire chez des souches de basse résistance, associer un autre antibiotique peut permettre de limiter la survenue de résistances. En effet la mutation permettant de résister à une fluoroquinolone ne permettra pas forcément de résister à une bêta-lactamine.

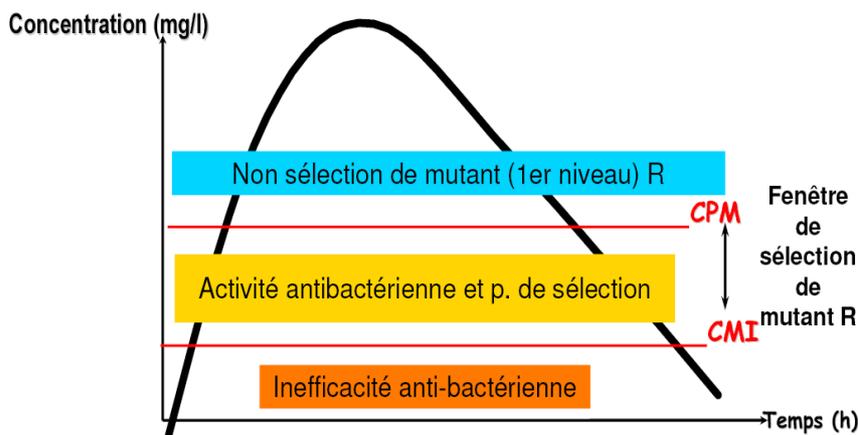


Figure 19 : Fenêtre de sélection de mutants (23)

Augmenter les doses peut être efficace pour lutter contre les mutations de bas niveau, d'où l'importance de la CPM (concentration de prévention des mutants). Il s'agit de la concentration minimale d'antibiotique pour laquelle la probabilité de sélectionner un mutant résistant est extrêmement faible. Dans la figure 19 on voit la courbe de concentration selon le temps après l'inoculation de l'antibiotique. La zone dans laquelle l'antibiotique est efficace mais en exerçant une pression de sélection en faveur de l'apparition de résistances est appelée fenêtre de sélection de mutants résistants. Elle se situe entre la CMI et la CPM. (23)

Une autre méthode pour éviter les résistances consiste à inhiber les pompes à efflux. Il est possible de le faire de différentes manières : en diminuant la production des pompes en agissant au niveau de la régulation des gènes, modifier la structure des antibiotiques afin qu'ils ne soient plus reconnus par ces pompes, inhiber l'assemblage des sous-unités des pompes à efflux, bloquer les pompes afin d'empêcher la fixation au substrat, ou encore empêcher la fixation d'énergie à la pompe (Sharma et al 2019 (98)). Les substances inhibant les pompes sont appelées EPI pour efflux pump inhibitor. Le premier a été identifié en 2001, il s'agit de phenylalanyl arginyl β -naphthylamide (Pa β N) utilisé pour potentialiser l'effet de la lévofloxacine et de l'érythromycine contre la surexpression de MexAB-OprM.

Toutefois pour l'instant aucun d'entre eux n'a été commercialisé car leur usage est limité. En effet ils doivent inhiber les pompes à efflux dirigées contre les antibiotiques tout en évitant d'inhiber des fonctions normales de l'organisme traité. Les EPI pour être utilisables doivent être sélectifs.

Wang et al (91) ont isolé un alcaloïde isoquinoline issu de plantes de médecine chinoise, la palmatine (figure 20).

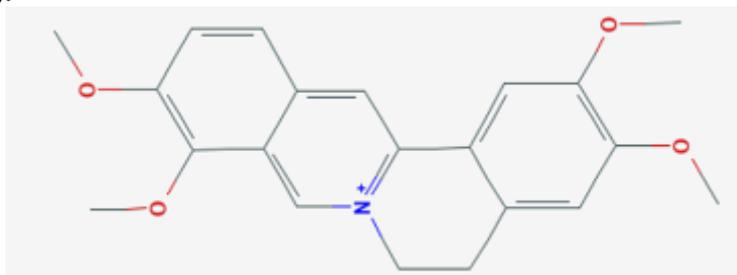


Figure 20 : Structure chimique de la palmatine

Cette substance a été identifiée comme étant un inhibiteur de résistance aux quinolones codée par des plasmides. Après tests, la palmatine a restauré l'activité de la ciprofloxacine contre des souches de *E. coli* présentant des protéines QnrS mais aussi l'enzyme AAC(6')-Ib-cr. La palmatine s'est fixée à la boucle B du QnrS et ainsi a inhibé son action. Concernant l'enzyme AAC(6')-Ib-cr la palmatine s'est fixée à deux acides aminés du site de liaison de l'enzyme afin de l'inhiber.

Cela peut être une bonne piste à creuser afin d'éliminer les mutants dus à des résistances de bas niveau codées par des plasmides suffisamment tôt pour éviter la survenue de résistances supplémentaires.

Modifier les antibiotiques afin d'éviter le système d'efflux et les enzymes dégradant l'antibiotique est en cours d'étude. Norourbahari et al (99) ont essayé de modifier deux fluoroquinolones afin de leur ajouter un groupement quinazolinone, la ciprofloxacine et la sarafloxacine (retirée du marché depuis plusieurs années). Après étude sur plusieurs souches bactériennes dont des SARM ils ont trouvé une diminution de la CMI par rapport à la ciprofloxacine. Un des composants qu'ils ont synthétisé semble être 60 fois plus actif que la ciprofloxacine. Cela nécessite encore des tests afin de vérifier le potentiel éventuel dans les traitements de souches résistantes.

VI) Conclusion

Les fluoroquinolones étaient présentées à leur découverte comme des molécules miracles actives sur de nombreuses souches bactériennes, mais l'utilisation non maîtrisée de ces antibiotiques a provoqué l'apparition de résistances.

Les résistances aux antibiotiques n'ont fait qu'augmenter au fil des années, au point de poser parfois problème par manque de thérapeutique active. Leur évolution se fait par mutations successives, par paliers, et elles ont plusieurs niveaux ; en outre utiliser de manière raisonnée les antibiotiques peut permettre d'endiguer en partie la survenue de résistances à haut niveau.

Un antibiogramme et une mesure de la CMI dès qu'il y a suspicion de résistance peuvent permettre d'éliminer directement les souches résistantes à bas niveau et empêcher leur transformation en souches à très haut niveau de résistance.

La résistance peut se faire de manière plasmidique ou chromosomique, la première étant transmissible entre différentes bactéries et la deuxième transmissible de la bactérie mère aux bactéries filles. Les plasmides, qui peuvent porter plusieurs gènes de résistance, se voient surtout chez les bactéries à Gram négatif, et la résistance se fait de différentes manières : (i) par production

de protéines Qnr qui protégeront la cible des fluoroquinolones et entreront en compétition avec elles pour le site de liaison des enzymes ; (ii) par modification enzymatique de la cible ; (iii) ou encore par surexpression de pompes à efflux plasmidiques.

Les résistances chromosomiques peuvent être dues : (i) à une modification de la cible (gyrase pour bactéries à Gram négatif et topoisomérase IV pour bactéries à Gram positif) ; (ii) à un blocage des porines (empêchant les fluoroquinolones d'entrer dans la cellule bactérienne) ; (iii) à un efflux actif (surexpression des pompes à efflux) ; (iv) ou encore à une inactivation par biotransformation de la fluoroquinolone.

Le meilleur moyen d'éviter la survenue de résistances reste d'éviter d'utiliser les fluoroquinolones lorsque c'est possible, ou au minimum de vérifier la résistance éventuelle et la présence de plasmide de résistance.

Trouver des thérapeutiques capables de bloquer ces plasmides et les autres mécanismes de résistances pourrait aussi aider à limiter la survenue de résistances et représente un enjeu de santé publique.

VII) Bibliographie

1. Le Moniteur Internat Tome 3 Infectiologie, Michel VAUBOURDOLLE , WOLTERS KLUWER [Le Moniteur internat](#) ISBN : 9791090018297 Nb pages : 1328
2. « DEFINITIONS, CLASSIFICATION ET NOMENCLATURE DES BACTERIES ». <http://www.microbes-edu.org/etudiant/intro.html>. Consulté le 27/09/20
3. « Classification des bactéries ». <https://www.antibio-responsable.fr/bacteries/classification>. Consulté le 23/08/20
4. « FMPMC-PS - Bactériologie - Niveau DCEM1 ». <http://www.chups.jussieu.fr/polys/bacterio/bacterio/POLY.Chp.2.2.3.html>. Consulté le 27/09/20
5. « Structure et physiologie de la bactérie : Anatomie - Structure », s. d., 11. Disponible sur http://campus.cerimes.fr/microbiologie/enseignement/microbiologie_4/site/html/cours.pdf. Consulté le 23/08/20
6. « La cellule bactérienne ». http://www.ecosociosystemes.fr/cellule_bacterienne.html. Consulté le 25/08/20
7. Magniez, Mr. « Identification bactérienne par la coloration de GRAM ». biotechnologie. <http://www.technobio.fr/article-16615932.html>. Consulté le 28/08/20
8. « 5: La coloration de Gram - BiOutils ». <https://www.bioutils.ch/protocoles/5-la-coloration-de-gram>. Consulté le 31/08/20
9. Welcome University of Waterloo Pharmacy Students! « Bacterial Cell Wall ». <http://abx4dummies.weebly.com/bacterial-cell-wall.html>. Consulté le 03/12/20
10. The Pathologist. « The Six Faces of Streptococcus Pneumoniae ». <https://thepathologist.com/diagnostics/the-six-faces-of-streptococcus-pneumoniae>. Consulté le 03/12/20
11. ResearchGate. « Fig.2 Photograph Showing S. Aureus Grape Cluster like Morphology On... ». https://www.researchgate.net/figure/Photograph-showing-S-aureus-grape-cluster-like-morphology-on-Gram-stain-1000X_fig3_322243680. Consulté le 03/12/20
12. microbiologiemedicale.fr. « Techniques de coloration des mycobactéries - ». <https://microbiologiemedicale.fr/coloration-mycobacteries-ziehl-auramine/>. Consulté le 06/12/20
13. Édition professionnelle du Manuel MSD. « Revue générale des bactéries - Maladies infectieuses ». <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/bact%C3%A9ries-et-m%C3%A9dicaments-antibact%C3%A9riens/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-des-bact%C3%A9ries>. Consulté le 27/09/20
14. « PHYSIOLOGIE ET CROISSANCE ». <http://www.microbes-edu.org/etudiant/phisio-croissance.html>. Consulté le 27/09/20
15. « Cours ». http://41.188.65.217/UNF3Smiroir/campus-numeriques/microbiologie/enseignement/microbiologie_4b/site/html/1.html. Consulté le 14/09/20
16. « Division des bactéries : la fission binaire ». <http://www.perrin33.com/microbiologie/lereste/divisiondesbacteries.html>. Consulté le 14/09/20
17. EurekaSanté. « Les quinolones - EurekaSanté par VIDAL ». <https://eukasante.vidal.fr/medicaments/antibiotiques/familles.html>. Consulté le 27/09/20
18. Édition professionnelle du Manuel MSD. « Fluoroquinolones - Maladies infectieuses ». <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/bact%C3%A9ries-et-m%C3%A9dicaments-antibact%C3%A9riens/fluoroquinolones>. Consulté le 27/09/20
19. Médicament LEVOFLOXACINE 500MG CRIS CPR SEC 5 - Infos médicaments ». <https://www.bcbdexther.fr/BcbDextherWeb/monographie/get?>

[idProduit=211338&p=rO0ABXNyACBmci5yZXNpcC5zZXJ2aWNlcy5vYmplY3RzLktFVVVybAAAAAAMJXBAGAESQAJaWRQcm9kdWl0SQAEbW9kZUwAAmNldAASTGphdmEvdGFuZy9TdHJpbmc7TAACc2VxAH4AAxhwAAM5igAAAAJ0ABNSRVNJUC1MRS1DT05TRUIMTEVSdAAAYNDkxMjQ0MjcyODEzNzI4NzExOTg5NDEEx](http://www.vidal.fr/actualites/23183/fluoroquinolones_et_quinolones_restrictions_d_utilisation_et_retrait_d_apurone_flumequine/). Consulté le 22/11/20

20. VIDAL. « Fluoroquinolones et quinolones : restrictions d'utilisation et retrait du marché d'APURONE (fluméquine) ». https://www.vidal.fr/actualites/23183/fluoroquinolones_et_quinolones_restrictions_d_utilisation_et_retrait_d_apurone_flumequine/. Consulté le 26/10/20
21. Fàbrega, Anna, Sergi Madurga, Ernest Giralt, et Jordi Vila. « Mechanism of action of and resistance to quinolones ». *Microbial Biotechnology* 2, n° 1 (1 janvier 2009): 40-61. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7915.2008.00063.x>.
22. Kohanski, Michael A., Daniel J. Dwyer, et James J. Collins. « How Antibiotics Kill Bacteria: From Targets to Networks ». *Nature Reviews Microbiology* 8, n° 6 (juin 2010): 423-35. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2333>.
23. Boutiba, Pr. « Les mécanismes de résistance aux fluoroquinolones », s. d., 71.
24. Muylaert A. , Mainil J.G. « Résistances aux fluoroquinolones : la situation actuelle » . http://www.facmv.ulg.ac.be/amv/articles/2013_157_1_02.pdf. Consulté le 27/09/20
25. Correia, Susana, Patrícia Poeta, Michel Hébraud, José Luis Capelo, et Gilberto Igrejas. « Mechanisms of Quinolone Action and Resistance: Where Do We Stand? » *Journal of Medical Microbiology* 66, n° 5 (1 mai 2017): 551-59. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000475>.
26. Marchisio, Martín, Ayelén Porto, Romina Joris, Marina Rico, María R. Baroni, et José Di Conza. « Susceptibility to β -lactams and quinolones of Enterobacteriaceae isolated from urinary tract infections in outpatients ». *Brazilian Journal of Microbiology* 46, n° 4 (1 décembre 2015): 1155-59. <https://doi.org/10.1590/S1517-838246420140880>.
27. Dupont, Myrielle, Chloë E. James, Jacqueline Chevalier, et Jean-Marie Pagès. « An Early Response to Environmental Stress Involves Regulation of OmpX and OmpF, Two Enterobacterial Outer Membrane Pore-Forming Proteins ». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 51, n° 9 (septembre 2007): 3190-98. <https://doi.org/10.1128/AAC.01481-06>.
28. Theodore, Alyssa, Kim Lewis, et Marin Vulić. « Tolerance of Escherichia coli to Fluoroquinolone Antibiotics Depends on Specific Components of the SOS Response Pathway ». *Genetics* 195, n° 4 (décembre 2013): 1265-76. <https://doi.org/10.1534/genetics.113.152306>.
29. González-Soltero, R., A. García-Cañas, R. B. Mohedano, B. Mendoza-Chamizo, et E. Botello. « El papel de la reparación de roturas de doble cadena de ADN en Escherichia coli en la sensibilidad a quinolonas: implicaciones terapéuticas ». *Revista Española de Quimioterapia* 28, n° 3 (2015): 139-44.
30. Karczmarczyk, Maria, Marta Martins, Teresa Quinn, Nola Leonard, et Séamus Fanning. « Mechanisms of Fluoroquinolone Resistance in Escherichia coli Isolates from Food-Producing Animals » . *Applied and Environmental Microbiology* 77, n° 20 (octobre 2011): 7113-20. <https://doi.org/10.1128/AEM.00600-11>.
31. Cattoir, V., P. Lesprit, C. Lascols, E. Denamur, P. Legrand, C.-J. Soussy, et E. Cambau. « In Vivo Selection during Ofloxacin Therapy of Escherichia Coli with Combined Topoisomerase Mutations That Confer High Resistance to Ofloxacin but Susceptibility to Nalidixic Acid ». *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 58, n° 5 (6 septembre 2006): 1054-57. <https://doi.org/10.1093/jac/dkl361>.
32. Wang, Hui, Joann L. Dzink-Fox, Minjun Chen, et Stuart B. Levy. « Genetic Characterization of Highly Fluoroquinolone-Resistant Clinical Escherichia coli Strains from China: Role of acrR Mutations ». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 45, n° 5 (mai 2001): 1515-21.

- <https://doi.org/10.1128/AAC.45.5.1515-1521.2001>.
33. Komp Lindgren, Patricia, Åsa Karlsson, et Diarmaid Hughes. « Mutation Rate and Evolution of Fluoroquinolone Resistance in Escherichia coli Isolates from Patients with Urinary Tract Infections ». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 47, n° 10 (octobre 2003): 3222-32. <https://doi.org/10.1128/AAC.47.10.3222-3232.2003>.
 34. Chenia, H. Y., B. Pillay, et D. Pillay. « Analysis of the Mechanisms of Fluoroquinolone Resistance in Urinary Tract Pathogens ». *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 58, n° 6 (20 octobre 2006): 1274-78. <https://doi.org/10.1093/jac/dkl404>.
 35. Bador, Julien. « Résistance aux antibiotiques par mécanisme d'efflux chez Achromobacter xylosoxidans », s. d., 164.
 36. Jacoby, George A. « Mechanisms of Resistance to Quinolones ». *Clinical Infectious Diseases* 41, n° Supplement_2 (15 juillet 2005): S120-26. <https://doi.org/10.1086/428052>.
 37. Zgurskaya, Helen I., et Hiroshi Nikaido. « Multidrug Resistance Mechanisms: Drug Efflux across Two Membranes ». *Molecular Microbiology* 37, n° 2 (2000): 219-25. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2000.01926.x>.
 38. Olofsson, Sara K., Linda L. Marcusson, Ann Strömbäck, Diarmaid Hughes, et Otto Cars. « Dose-Related Selection of Fluoroquinolone-Resistant Escherichia Coli ». *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 60, n° 4 (1 octobre 2007): 795-801. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm265>.
 39. Dimitrov, T., A. A. Dashti, O. Albaksami, et M. M. Jadaon. « Detection of Mutations in the GyrA Gene in Fluoroquinolone Resistance Salmonella Enterica Serotypes Typhi and Paratyphi A Isolated from the Infectious Diseases Hospital, Kuwait ». *Journal of Clinical Pathology* 63, n° 1 (janvier 2010): 83-87. <https://doi.org/10.1136/jcp.2009.070664>.
 40. « Salmonella enterica serovar Typhi in Japan, 2001–2006: emergence of high-level fluoroquinolone-resistant strains | Epidemiology & Infection | Cambridge Core ». <https://www.cambridge.org/core/journals/epidemiology-and-infection/article/salmonella-enterica-serovar-typhi-in-japan-20012006-emergence-of-highlevel-fluoroquinoloneresistant-strains/FC8EBE8A084787F83DFAC45C04E03B15#>. Consulté le 27/11/20
 41. Kehrenberg, Corinna, Anno de Jong, Sonja Friederichs, Axel Cloeckert, et Stefan Schwarz. « Molecular Mechanisms of Decreased Susceptibility to Fluoroquinolones in Avian Salmonella Serovars and Their Mutants Selected during the Determination of Mutant Prevention Concentrations ». *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 59, n° 5 (1 mai 2007): 886-92. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm072>.
 42. Kim, Soo-Young, Si-Kyung Lee, et Myeong-Soo Park and Hun-Taek Na. « Analysis of the Fluoroquinolone Antibiotic Resistance Mechanism of Salmonella Enterica Isolates » 26, n° 9 (28 septembre 2016): 1605-12. <https://doi.org/10.4014/jmb.1602.02063>.
 43. Giraud, Etienne, Anne Brisabois, Jean-Louis Martel, et Elisabeth Chaslus-Dancla. « Comparative Studies of Mutations in Animal Isolates and Experimental In Vitro- and In Vivo-Selected Mutants of Salmonella spp. Suggest a Counterselection of Highly Fluoroquinolone-Resistant Strains in the Field ». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 43, n° 9 (septembre 1999): 2131-37.
 44. Qian, Huimin, Siyun Cheng, Guoye Liu, Zhongming Tan, Chen Dong, Jinfeng Bao, Jie Hong, Dazhi Jin, Changjun Bao, et Bing Gu. « Discovery of seven novel mutations of gyrB, parC and parE in Salmonella Typhi and Paratyphi strains from Jiangsu Province of China ». *Scientific Reports* 10 (30 avril 2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64346-0>.
 45. Qin, T., R. Bi, W. Fan, H. Kang, P. Ma, et B. Gu. « Novel Mutations in Quinolone Resistance-Determining Regions of GyrA, GyrB, ParC and ParE in Shigella Flexneri Clinical Isolates from Eastern Chinese Populations between 2001 and 2011 ». *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the*

- European Society of Clinical Microbiology* 35, n° 12 (décembre 2016): 2037-45. <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2761-2>.
46. Zhang, Wen-Xia, Hong-You Chen, Li-Hong Tu, Man-Fang Xi, Min Chen, et Jue Zhang. « Fluoroquinolone Resistance Mechanisms in Shigella Isolates in Shanghai, China, Between 2010 and 2015 ». *Microbial Drug Resistance (Larchmont, N.Y.)* 25, n° 2 (mars 2019): 212-18. <https://doi.org/10.1089/mdr.2018.0113>.
47. Ye, Xiaoguang, et Jumei Han. « Comparison of QRDR Mutations in Fluoroquinolone-resistant Klebsiella pneumoniae Between Fluoroquinolone Inducing Strains in vitro and Clinical Isolates ». *Chinese Journal of Nosocomiology* 0, n° 12 (1 janvier 2006). <http://wprim.whocc.org.cn/admin/article/articleDetail?WPRIMID=587965&articleId=587965>. Consulté le 29/11/20
48. Yan, M., O. Sahin, J. Lin, et Q. Zhang. « Role of the CmeABC Efflux Pump in the Emergence of Fluoroquinolone-Resistant Campylobacter under Selection Pressure ». *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 58, n° 6 (20 octobre 2006): 1154-59. <https://doi.org/10.1093/jac/dk1412>.
49. Shen, Zhangqi, Xiao-Ying Pu, et Qijing Zhang. « Salicylate Functions as an Efflux Pump Inducer and Promotes the Emergence of Fluoroquinolone-Resistant Campylobacter jejuni Mutants ». *Applied and Environmental Microbiology* 77, n° 20 (octobre 2011): 7128-33. <https://doi.org/10.1128/AEM.00763-11>.
50. Pope, C. F., S. H. Gillespie, J. R. Pratten, et T. D. McHugh. « Fluoroquinolone-Resistant Mutants of Burkholderia cepacia ». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 52, n° 3 (mars 2008): 1201-3. <https://doi.org/10.1128/AAC.00799-07>.
51. Pérez-Vázquez, María, Federico Román, Silvia García-Cobos, et José Campos. « Fluoroquinolone Resistance in Haemophilus influenzae Is Associated with Hypermutability ». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 51, n° 4 (avril 2007): 1566-69. <https://doi.org/10.1128/AAC.01437-06>.
52. Amsalu, Anteneh, Sylvia A. Sapula, Miguel De Barros Lopes, Bradley J. Hart, Anh H. Nguyen, Barbara Drigo, John Turnidge, Lex EX Leong, et Henrietta Venter. « Efflux Pump-Driven Antibiotic and Biocide Cross-Resistance in Pseudomonas aeruginosa Isolated from Different Ecological Niches: A Case Study in the Development of Multidrug Resistance in Environmental Hotspots ». *Microorganisms* 8, n° 11 (24 octobre 2020). <https://doi.org/10.3390/microorganisms8111647>.
53. « Drug resistance of ceftazidime-resistant Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae to fluoroquinolone antibiotics-- 《 Chinese Journal of Nosocomiology 》 2013 年 08 期 ». http://en.cnki.com.cn/Article_en/CJFDTotat-ZHYY201308069.htm. Consulté le 07/12/20
54. Poole, Keith. « Efflux-Mediated Resistance to Fluoroquinolones in Gram-Negative Bacteria ». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 44, n° 9 (septembre 2000): 2233-41.
55. Niga, Toshiyuki, Hideaki Ito, Yoshihiro Oyamada, Jun-ichi Yamagishi, Manami Kadono, Takeshi Nishino, Naomasa Gotoh, et Matsuhisa Inoue. « Cooperation between Alteration of DNA Gyrase Genes and Over-Expression of MexB and MexX Confers High-Level Fluoroquinolone Resistance in Pseudomonas Aeruginosa Strains Isolated from a Patient Who Received a Liver Transplant Followed by Treatment with Fluoroquinolones ». *Microbiology and Immunology* 49, n° 5 (2005): 443-46. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.2005.tb03748.x>.
56. Lei, Yan-Chang, Hong-Bo Wang, Zi-Yong Sun, et Zheng-Yi Shen. « [Susceptibility of 570 Pseudomonas aeruginosa strains to 11 antimicrobial agents and the mechanism of its resistance to fluoroquinolones] ». *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 83, n° 5 (10 mars 2003): 403-7.
57. Horii, Toshinobu, Hideaki Muramatsu, et Yoshitsugu Inuma. « Mechanisms of Resistance

- to Fluoroquinolones and Carbapenems in *Pseudomonas Putida* ». *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 56, n° 4 (1 octobre 2005): 643-47. <https://doi.org/10.1093/jac/dki254>.
58. Garcia, Magali, Josette Raymond, Martine Garnier, Julie Cremniter, et Christophe Burucoa. « Distribution of Spontaneous gyrA Mutations in 97 Fluoroquinolone-Resistant *Helicobacter pylori* Isolates Collected in France ». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 56, n° 1 (janvier 2012): 550-51. <https://doi.org/10.1128/AAC.05243-11>.
 59. Wang, Li-Hui, Hong Cheng, Fu-Lian Hu, et Jiang Li. « Distribution of gyrA mutations in fluoroquinolone-resistant *Helicobacter pylori* strains ». *World Journal of Gastroenterology : WJG* 16, n° 18 (14 mai 2010): 2272-77. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i18.2272>.
 60. Lok, Chong-Hou, Dong Zhu, Jia Wang, Yu-Tang Ren, Xuan Jiang, Shu-Jun Li, et Xiu-Ying Zhao. « Phenotype and Molecular Detection of Clarithromycin and Levofloxacin Resistance in *Helicobacter Pylori* Clinical Isolates in Beijing ». *Infection and Drug Resistance* Volume 13 (juillet 2020): 2145-53. <https://doi.org/10.2147/IDR.S249370>.
 61. Bińkowska, Aldona, Monika Maria Biernat, Łukasz Łaczmański, et Grażyna Gościński. « Molecular Patterns of Resistance Among *Helicobacter Pylori* Strains in South-Western Poland ». *Frontiers in Microbiology* 9 (18 décembre 2018): 3154. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.03154>.
 62. K, Nakase, Sakuma Y, Nakaminami H, et Noguchi N. « Emergence of Fluoroquinolone-Resistant *Propionibacterium Acnes* Caused by Amino Acid Substitutions of DNA Gyrase but Not DNA Topoisomerase IV. ». *Anaerobe* 42 (26 octobre 2016): 166-71. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2016.10.012>.
 63. Angelakis, Emmanouil, Silpak Biswas, Carmel Taylor, Didier Raoult, et Jean-Marc Rolain. « Heterogeneity of Susceptibility to Fluoroquinolones in *Bartonella* Isolates from Australia Reveals a Natural Mutation in GyrA ». *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 61, n° 6 (1 juin 2008): 1252-55. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn094>.
 64. Valle, Luis J. del, Lidia Flores, Martha Vargas, Ruth García-de-la-Guarda, Ruth L. Quispe, Zoila B. Ibañez, Débora Alvarado, Pablo Ramírez, et Joaquim Ruiz. « *Bartonella Bacilliformis*, Endemic Pathogen of the Andean Region, Is Intrinsically Resistant to Quinolones ». *International Journal of Infectious Diseases* 14, n° 6 (juin 2010): e506-10. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2009.07.025>.
 65. Dan, Michael. « The Use of Fluoroquinolones in Gonorrhoea: The Increasing Problem of Resistance ». *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 5, n° 4 (avril 2004): 829-54. <https://doi.org/10.1517/14656566.5.4.829>.
 66. Vereshchagin, V. A., E. N. Ilina, M. V. Malakhova, M. M. Zubkov, S. V. Sidorenko, A. A. Kubanova, et V. M. Govorun. « Fluoroquinolone-Resistant *Neisseria Gonorrhoeae* Isolates from Russia: Molecular Mechanisms Implicated ». *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 53, n° 4 (avril 2004): 653-56. <https://doi.org/10.1093/jac/dkh145>.
 67. Golparian, Daniel, William M. Shafer, Makoto Ohnishi, et Magnus Unemo. « Importance of Multidrug Efflux Pumps in the Antimicrobial Resistance Property of Clinical Multidrug-Resistant Isolates of *Neisseria gonorrhoeae* ». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 58, n° 6 (juin 2014): 3556-59. <https://doi.org/10.1128/AAC.00038-14>.
 68. Enríquez, Rocío, Raquel Abad, Celia Salcedo, Sonia Pérez, et Julio A. Vázquez. « Fluoroquinolone Resistance in *Neisseria Meningitidis* in Spain ». *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 61, n° 2 (février 2008): 286-90. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm452>.
 69. Masselot, F., A. Boulos, M. Maurin, J. M. Rolain, et D. Raoult. « Molecular Evaluation of Antibiotic Susceptibility: *Tropheryma whipplei* Paradigm ». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 47, n° 5 (mai 2003): 1658-64. <https://doi.org/10.1128/AAC.47.5.1658-1664.2003>.

70. Spigaglia, Patrizia, Fabrizio Barbanti, Anna Maria Dionisi, et Paola Mastrantonio. « Clostridium Difficile Isolates Resistant to Fluoroquinolones in Italy: Emergence of PCR Ribotype 018 ». *Journal of Clinical Microbiology* 48, n° 8 (1 août 2010): 2892-96. <https://doi.org/10.1128/JCM.02482-09>.
71. Drudy, Denise, Teresa Quinn, Rebecca O'Mahony, Lorraine Kyne, Peadar Ó'Gaora, et Séamus Fanning. « High-Level Resistance to Moxifloxacin and Gatifloxacin Associated with a Novel Mutation in GyrB in Toxin-A-Negative, Toxin-B-Positive Clostridium Difficile ». *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 58, n° 6 (1 décembre 2006): 1264-67. <https://doi.org/10.1093/jac/dk1398>.
72. Yasufuku, Tomihiko, Katsumi Shigemura, Toshiro Shirakawa, Minori Matsumoto, Yuzo Nakano, Kazushi Tanaka, Soichi Arakawa, Masato Kawabata, et Masato Fujisawa. « Mechanisms of and Risk Factors for Fluoroquinolone Resistance in Clinical Enterococcus faecalis Isolates from Patients with Urinary Tract Infections ▽ ». *Journal of Clinical Microbiology* 49, n° 11 (novembre 2011): 3912-16. <https://doi.org/10.1128/JCM.05549-11>.
73. Guirao, G. Y. « Molecular Diversity of Quinolone Resistance in Genetically Related Clinical Isolates of Staphylococcus Aureus and Susceptibility to Newer Quinolones ». *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 47, n° 2 (1 février 2001): 157-61. <https://doi.org/10.1093/jac/47.2.157>.
74. Costa, Sofia Santos, Celeste Falcão, Miguel Viveiros, Diana Machado, Marta Martins, José Melo-Cristino, Leonard Amaral, et Isabel Couto. « Exploring the contribution of efflux on the resistance to fluoroquinolones in clinical isolates of Staphylococcus aureus ». *BMC Microbiology* 11 (27 octobre 2011): 241. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-11-241>.
75. Khan, Saeed Ahmad. « Molecular Characterization of Fluoroquinolone Resistance of Methicillin –Resistant Clinical Staphylococcus Aureus Isolates from Rawalpindi, Pakistan ». *Medical Research Archives* 2, n° 2 (4 septembre 2015). <https://esmed.org/MRA/mra/article/view/260>.
76. Arias, Bárbara, Verónica Kovacec, Laura Vigliarolo, Mariana Suárez, Carina Tersigni, Loana Müller, Horacio Lopardo, Laura Bonofiglio, et Marta Mollerach. « Fluoroquinolone-Resistant *Streptococcus Agalactiae* Invasive Isolates Recovered in Argentina ». *Microbial Drug Resistance* 25, n° 5 (juin 2019): 739-43. <https://doi.org/10.1089/mdr.2018.0246>.
77. Valenzuela, Myriam V., Mirian Domenech, Patricia Mateos-Martínez, Fernando González-Camacho, Adela G. de la Campa, et Maria Teresa García. « Antibacterial activity of a DNA topoisomerase I inhibitor versus fluoroquinolones in *Streptococcus pneumoniae* ». *PLoS ONE* 15, n° 11 (3 novembre 2020). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241780>.
78. Oh, Won Sup, Ji Yoeun Suh, Jae-Hoon Song, Kwan Soo Ko, Sook-In Jung, Kyong Ran Peck, Nam Yong Lee, et al. « Fluoroquinolone Resistance in Clinical Isolates of *Streptococcus Pneumoniae* from Asian Countries: ANSORP Study ». *Microbial Drug Resistance (Larchmont, N.Y.)* 10, n° 1 (2004): 37-42. <https://doi.org/10.1089/107662904323047781>.
79. Shin, Jeong Hwan, Hee Jung Jung, Hye Ran Kim, Joseph Jeong, Seok Hoon Jeong, Sunjoo Kim, Eun Yup Lee, Jeong Nyeo Lee, et Chulhun Ludgerus Chang. « Prevalence, Characteristics, and Molecular Epidemiology of Macrolide and Fluoroquinolone Resistance in Clinical Isolates of *Streptococcus pneumoniae* at Five Tertiary-Care Hospitals in Korea ». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 51, n° 7 (juillet 2007): 2625-27. <https://doi.org/10.1128/AAC.00107-07>.
80. Weigel, L. M., G. J. Anderson, R. R. Facklam, et F. C. Tenover. « Genetic Analyses of Mutations Contributing to Fluoroquinolone Resistance in Clinical Isolates of *Streptococcus pneumoniae* ». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 45, n° 12 (décembre 2001): 3517-23. <https://doi.org/10.1128/AAC.45.12.3517-3523.2001>.

81. Billal, Dewan S., Daniel P. Fedorko, S. Steve Yan, Muneki Hotomi, Keiji Fujihara, Nancy Nelson, et Noboru Yamanaka. « In Vitro Induction and Selection of Fluoroquinolone-Resistant Mutants of Streptococcus Pyogenes Strains with Multiple Emm Types ». *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 59, n° 1 (1 janvier 2007): 28-34. <https://doi.org/10.1093/jac/dkl428>.
82. Beeton, Michael L., Victoria J. Chalker, Sailesh Kotecha, et O. Brad Spiller. « Comparison of Full GyrA, GyrB, ParC and ParE Gene Sequences between All Ureaplasma Parvum and Ureaplasma Urealyticum Serovars to Separate True Fluoroquinolone Antibiotic Resistance Mutations from Non-Resistance Polymorphism ». *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 64, n° 3 (1 septembre 2009): 529-38. <https://doi.org/10.1093/jac/dkp218>.
83. Wang, Jann-Yuan, Li-Na Lee, Hsin-Chih Lai, Shu-Kuan Wang, I.-Shiow Jan, Chong-Jen Yu, Po-Ren Hsueh, et Pan-Chyr Yang. « Fluoroquinolone Resistance in Mycobacterium Tuberculosis Isolates: Associated Genetic Mutations and Relationship to Antimicrobial Exposure ». *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 59, n° 5 (1 mai 2007): 860-65. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm061>.
84. Ando, Hiroki, Satoshi Mitarai, Yuji Kondo, Toshinori Suetake, Seiya Kato, Toru Mori, et Teruo Kirikae. « Evaluation of a Line Probe Assay for the Rapid Detection of GyrA Mutations Associated with Fluoroquinolone Resistance in Multidrug-Resistant Mycobacterium Tuberculosis ». *Journal of Medical Microbiology* 60, n° 2 (1 février 2011): 184-88. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.024729-0>.
85. Avalos, Elisea, Donald Catanzaro, Antonino Catanzaro, Theodore Ganiats, Stephanie Brodine, John Alcaraz, et Timothy Rodwell. « Frequency and Geographic Distribution of gyrA and gyrB Mutations Associated with Fluoroquinolone Resistance in Clinical Mycobacterium Tuberculosis Isolates: A Systematic Review ». *PLoS ONE* 10, n° 3 (27 mars 2015). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120470>.
86. Adjei, Michael D., Thomas M. Heinze, Joanna Deck, James P. Freeman, Anna J. Williams, et John B. Sutherland. « Transformation of the Antibacterial Agent Norfloxacin by Environmental Mycobacteria ». *Applied and Environmental Microbiology* 72, n° 9 (septembre 2006): 5790-93. <https://doi.org/10.1128/AEM.03032-05>.
87. Yokoyama, Kazumasa, Hyun Kim, Tetsu Mukai, Masanori Matsuoka, Chie Nakajima, et Yasuhiko Suzuki. « Impact of Amino Acid Substitutions in B Subunit of DNA Gyrase in Mycobacterium leprae on Fluoroquinolone Resistance ». *PLoS Neglected Tropical Diseases* 6, n° 10 (11 octobre 2012). <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001838>.
88. « Quinolone resistance from a transferable plasmid - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9519952/>.
89. Hooper, David C., et George A. Jacoby. « Mechanisms of Drug Resistance: Quinolone Resistance: Mechanisms of Quinolone Resistance ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 1354, n° 1 (septembre 2015): 12-31. <https://doi.org/10.1111/nyas.12830>.
90. Kim, Eu Suk, Chunhui Chen, Molly Braun, Hyo Youl Kim, Ryo Okumura, Yin Wang, George A. Jacoby, et David C. Hooper. « Interactions between QnrB, QnrB Mutants, and DNA Gyrase ». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 59, n° 9 (septembre 2015): 5413-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.00771-15>.
91. Wang, Peng, Longfei Hu, et Zihui Hao. « Palmatine Is a Plasmid-Mediated Quinolone Resistance (PMQR) Inhibitor That Restores the Activity of Ciprofloxacin Against QnrS and AAC(6')-Ib-Cr-Producing Escherichia Coli ». *Infection and Drug Resistance* Volume 13 (mars 2020): 749-59. <https://doi.org/10.2147/IDR.S242304>.
92. Robicsek, Ari, George Jacoby, et Dr Hooper. « Robicsek A, Jacoby GA, Hooper DC.. The worldwide emergence of plasmid-mediated quinolone resistance. *Lancet Infect Dis* 6: 629-640 ». *The Lancet infectious diseases* 6 (1 novembre 2006): 629-40.

- [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(06\)70599-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(06)70599-0).
93. Chávez-Jacobo, Víctor M., Karen C. Hernández-Ramírez, Pamela Romo-Rodríguez, Rocío Viridiana Pérez-Gallardo, Jesús Campos-García, J. Félix Gutiérrez-Corona, Juan Pablo García-Merinos, Víctor Meza-Carmen, Jesús Silva-Sánchez, et Martha I. Ramírez-Díaz. « CrpP Is a Novel Ciprofloxacin-Modifying Enzyme Encoded by the Pseudomonas Aeruginosa PUM505 Plasmid ». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 62, n° 6 (1 juin 2018). <https://doi.org/10.1128/AAC.02629-17>.
 94. Ruiz, Joaquim. « In Silico Analysis of Transferable QepA Variants and Related Chromosomal Efflux Pumps ». *Revista Española de Quimioterapia* 31, n° 6 (décembre 2018): 537.
 95. Yamane, Kunikazu, Jun-ichi Wachino, Satowa Suzuki, Kouji Kimura, Naohiro Shibata, Haru Kato, Keigo Shibayama, Toshifumi Konda, et Yoshichika Arakawa. « New Plasmid-Mediated Fluoroquinolone Efflux Pump, QepA, Found in an Escherichia Coli Clinical Isolate ». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 51, n° 9 (septembre 2007): 3354. <https://doi.org/10.1128/AAC.00339-07>.
 96. « Urinary bactericidal activity of single doses (250, 500, 750 and 1000 mg) of levofloxacin against fluoroquinolone-resistant strains of Escherichia coli - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18715762/>.
 97. Deryke, C. Andrew, Xiaoli Du, et David P. Nicolau. « Evaluation of Bacterial Kill When Modelling the Bronchopulmonary Pharmacokinetic Profile of Moxifloxacin and Levofloxacin against ParC-Containing Isolates of Streptococcus Pneumoniae ». *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 58, n° 3 (septembre 2006): 601-9. <https://doi.org/10.1093/jac/dkl292>.
 98. Sharma, Atin, Vivek Kumar Gupta, et Ranjana Pathania. « Efflux pump inhibitors for bacterial pathogens: From bench to bedside ». *The Indian Journal of Medical Research* 149, n° 2 (février 2019): 129-45. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_2079_17.
 99. Norouzbahari, Maryam, Somayeh Salarinejad, Mümtaz Güran, Gizem Şanlıtürk, Zahra Emamgholipour, Hamid Reza Bijanzadeh, Mahsa Toolabi, et Alireza Foroumadi. « Design, Synthesis, Molecular Docking Study, and Antibacterial Evaluation of Some New Fluoroquinolone Analogues Bearing a Quinazolinone Moiety ». *Daru: Journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences* 28, n° 2 (décembre 2020): 661-72. <https://doi.org/10.1007/s40199-020-00373-6>.
 100. « imagefly.cgi (Image PNG, 500 × 500 pixels) ». Consulté le 3 janvier 2021. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/image/imagefly.cgi?cid=461399&width=500&height=500>.
 101. Dauga, Catherine, Joël Doré, et Abdelghani Sghir. « La diversité insoupçonnée du monde microbien ». *médecine/sciences* 21, n° 3 (mars 2005): 290-96. <https://doi.org/10.1051/medsci/2005213290>.
 102. Hawkey, P. M. « Mechanisms of Quinolone Action and Microbial Response ». *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 51, n° 90001 (1 mai 2003): 29-35. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg207>.

DELVILLE Alexia

RESISTANCES BACTERIENNES AUX FLUOROQUINOLONES

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie

Université de Picardie Jules Verne

Année 2020/2021

Mots clefs : *fluoroquinolone, bactérie, résistance, plasmide*

Résumé :

La survenue de résistances bactériennes est en constante augmentation. Il s'agit d'un problème majeur de santé publique. Cet ouvrage centré sur les fluoroquinolones a pour objectif de détailler les connaissances actuelles sur les résistances bactériennes aux fluoroquinolones ainsi que quelques pistes envisagées pour éviter leur apparition ou leur progression.

Key Words : *fluoroquinolone, bacteria, resistance, plasmid*

Abstract :

The occurrence of bacterial resistance is constantly increasing. This is a major public health problem. This work focused on fluoroquinolones aims to detail current knowledge about fluoroquinolone resistance as well as some avenues considered to prevent their appearance or progression.

JURY

Présidente

Pr. LIABEUF-ESTEBANEZ Sophie,
PU-PH de Pharmacologie , UFR de Pharmacie

Membres

Pr SONNET Pascal
Professeur de Chimie Thérapeutique, UFR de Pharmacie

Mme LEMAITRE Caroline
Pharmacien d'officine