

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLEB BLIDA 1

FACULTE DE MEDCINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

THEME

*« Quinolones et Fluoroquinolones »
Etat des lieux de la résistance au CHU Blida
Unité Frantz-Fanon*

THESE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie

Présenté par :

- Mlle. AROUDJ Hakima
- Mlle. ALI M'BAREK Roufaïda

Soutenu le : 20 Juillet 2022

Devant le jury :

Présidente :	Prof. AYACHI N.	Professeur en Ph. Galénique	Univ. Blida 1
Examinatrice :	Dr. OUCIF Gh.	MAA en Microbiologie	Univ. Blida 1
Promotrice:	Dr. BENAMARA M.	MAA en Microbiologie	Univ. Blida1

Année : 2021 / 2022

Remerciements :

- Tout d'abord on Remercie **DIEU** le tout puissant de nous avoir donné la force, l'audace pour dépasser toutes les difficultés et la patience d'accomplir ce modeste travail.
- En second lieu, nous tenons à remercier notre promotrice **Dr BENAMARA Mounia**, pour sa disponibilité, sa tolérance, sa orientation et ses conseils précieux.
- Nous désirons également remercier toute l'équipe du laboratoire central du CHU Blida, à leur tête **le Professeur ABDI Samia** et tous les intervenants professionnels qui nous ont aidés à assurer la partie pratique de ce mémoire.
- A Notre Maitre et Présidente de Jury **Professeur AYACHI Nabila** et notre examinatrice **Dr OUCIF Ghania** on vous remercie infiniment d'avoir accepté d'évaluer notre travail et aussi pour votre disponibilité, On vous exprime par ces quelques mots notre profond respect et notre reconnaissance.
- Enfin, nous aimerions témoigner notre gratitude à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de cette thèse.

Dédicaces

Hakima

A Allah

Tout puissant Qui m'a inspiré Qui m'a guidé dans le bon chemin, Je vous dois ce que je suis devenue. Louanges et remerciements Pour votre clémence et miséricorde.

A Mes très chers parents

Aucune phrase, aucun mot ne saurait exprimer à sa juste valeur le respect et l'amour que je vous porte. Vous m'avez entouré d'une grande affection,

Sans vos prières, votre générosité et votre dévouement, je n'aurais pu surmonter le stress de ces longues années d'étude.

A travers ce modeste travail, je vous remercie et prie Dieu le tout puissant qu'il vous garde en bonne santé.

A Ma grand mère

Ces quelques lignes ne sauraient exprimer toute l'affection et tout l'amour que je vous dois. Que dieu vous préserve et vous accorde santé et prospérité.

A mes frères et mes sœurs :

Omar, Mustapha, Rabah, Hamza, Hamida, Nora, KHeira, J'ai beaucoup de chance de vous avoir à mes cotés, et je vous souhaite beaucoup de bonheur et de réussite.

A tous les membres de ma grande famille : ils n'ont épargné aucun effort pour m'aider et me soutenir.

A ma chère camarade ROUFAIDA avec qui j'ai passé les plus beaux jours de ma vie...des jours inoubliables pleins de couleurs et de rire.

A mes très chers amis et collègues

Houria, Chaima, Nouara, Asma, Khadidja, Amina, Romaiissa et Fairouz.

Pour leurs soutiens et leurs encouragements.

Et à toute ma promotion de département de pharmacie Blida

A tous ceux qui me sont très chers et que j'ai omis de citer

DEDICACE

ROUFAIDA

Je dédie ce travaille

À mes très chers parents, mes sources d'inspiration et de motivation, ALI M'BAREK Mohamed et TAIBI Naima, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur soutien et leurs prières. Puisse Allah leur accorder santé, bonheur, prospérité et longue vie.

À MON CHER FRÈRE : IBRAHIM, pour son soutien et son encouragement...

À MES SOEURS ADORÉES: ZAHRA, NOUREL HOUDA ET CHOROUK, Vous étiez toujours à mes cotés, merci pour votre présence, votre amour et votre encouragement, vous êtes mes beaux exemples d'honnêteté, sincérité, générosités et pleins d'autres belles qualités sachez que je vous aime très fort et que votre bonheur fait le mien.

À MES BEAUX FRÈRES : SIDALI ET IBRAHIM.

À MON NEVEU CHIHAB et MES NIÈCES BELKISS, JOURY et SABA.

À TOUTE LA FAMILLE ALI M'BAREK ET LA FAMILLE TAIBI.

À MA CHERE CAMARADE HAKIMA, qui m'accompagne dans les péripéties et les moments de ma vie.

À tous mes AMIS et COLÈGUES Pour leurs soutiens et leurs encouragements.

À tous ceux qui me sont très chers et que j'ai omis de citer

Résumé

Résumé

Introduction: les quinolones et les fluoroquinolones sont des antibiotiques intéressants en thérapie humaine et plus particulièrement les fluoroquinolones car ce sont des molécules à large spectre que l'on peut administrer par voie orale.

Objectifs : le but de notre étude est de déterminer les taux de résistances aux quinolones et fluoroquinolones des principales bactéries incriminées en pathologies humaines, et leurs places dans le traitement des infections urinaires et les infections à BMR.

Matériel et méthodes: Etude rétrospective, sur une période de deux ans (2020 - 2021), portant sur l'ensemble des souches isolées chez les malades hospitalisés et externes. Les prélèvements ont été analysés au laboratoire de bactériologie du Centre Hospitalier Frantz Fanon Blida.

Résultats: Les entérobactéries étaient les bactéries les plus fréquentes sur l'ensemble des souches isolées. Nous avons noté une augmentation prédominante des taux de résistance d'*Escherichia coli* et de *Klebsiella pneumoniae*. Pendant la période d'étude, nous avons observé des taux de résistance élevés aux principales quinolones et fluoroquinolones (Acide nalidixique, ciprofloxacine). Les taux de résistance des entérocoques sont augmentés de façon linéaire pendant les deux ans pour les principales fluoroquinolones testées (Ciprofloxacine et Lévofloxacine), ainsi les taux de résistance sont augmentés pour les *Staphylococcus aureus* et les résultats de résistance dans des infections urinaires et des infections à BMR étaient alarmants.

Conclusion: L'émergence des nouveaux mécanismes de résistance constitue une vraie menace concernant l'efficacité des quinolones et les fluoroquinolones.

Les taux de résistance des souches : Entérobactéries (surtout *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*), Entérocoques (*Enterococcus faecium* et *Enterococcus faecalis*), les *Staphylococcus aureus* (surtout *SASM* et *SARM*) et les BMR isolées au laboratoire de centre hospitalier aux Fluoroquinolones ont significativement augmenté entre 2020 et 2021. Ce phénomène expose à des difficultés de prise en charge thérapeutique. Il s'avère donc impératif, de mettre en place un système de surveillance de la résistance aux ces antibiotiques pour contrôler le phénomène.

La présente étude appuyée sur des données statistiques confirme le caractère inquiétant de la dissémination de la résistance aux quinolones et fluoroquinolones chez les entérobactéries, les *Staphylococcus aureus*, les entérocoques et les BMR. Une meilleure connaissance de l'épidémiologie de la résistance permettra d'améliorer la prise en charge thérapeutique des patients tout en réduisant la prescription d'antibiotiques à large spectre.

Cela ne pourra se faire que grâce à une surveillance continue et régulière

Mots clés : Antibiotiques, Quinolones, Fluoroquinolones, Résistance, Bactérie, Entérobactéries, Entérocoques, *Staphylococcus aureus*, BMR.

Abstract

Introduction: quinolons and fluoroquinolones are antibiotics of interest in human therapy and more particularly fluoroquinolones, as they are broad spectrum molecules that can be administered orally.

Objectives: the purpose of our study is to determine the levels of resistance to quinolones and fluoroquinolones of the main bacteria implicated in human pathologies, and their place in the treatment of urinary tract infections and BMR infections.

Materials and methods: Retrospective study, over a period of two years (2020 - 2021), covering all strains isolated from inpatients and outpatients. The samples were analyzed at the bacteriology laboratory of Center Hospital Frantz Fanon Blida.

Results: Enterobacteriaceae were the most common bacteria in all isolated strains. We observed a predominant increase in resistance rates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* during the study period, we observed high resistance rates to the major quinolones and fluoroquinolones (nalidixic acid, ciprofloxacin). Enterococcal resistance rates were linearly increased over two years for the major fluoroquinolones tested (Ciprofloxacin and Levofloxacin), and resistance rates are increased for *staphylococcus aureus* and resistance results in urinary tract infections and MRB infections were alarming.

Conclusion: The evolution of the resistance of bacteria to quinolones and fluoroquinolones is a real phenomenon. It exposes to difficulties in the therapeutic management of infections. The current control of this phenomenon is a real emergency and requires the involvement of the public authorities. Specific resistance testing tests should be set up in our laboratories in order to demonstrate the different resistance phenotypes, resistance rates and the best therapy.

Keywords: Antibiotics, Quinolones, Fluoroquinolones, Resistance, Bacteria, Enterobacteria, Enterococci, *Staphylococcus aureus*, BMR.

ملخص:

مقدمة: تمثل المضادات الحيوية ذات الصلة بالعلاج البشري ولا سيما الكينولونيون و الفليوروكينولون لأنها جزيئات ذات علاج واسع يمكن استخدامها عن طريق الفم.

الأهداف: الهدف من دراستنا هو تحديد معدلات المقاومة الكينولونيون و الفليوروكينولون من البكتيريا المسؤولة عن الأمراض البشرية ووضعها في علاج الالتهابات البولية والأمراض التي تصيب بسبب البكتيريا متعددة المقاومة.

المعدات والأساليب: دراسة استعراضية عن جميع السلالات المعزولة بين المرضى الداخليين والخارجيين على مدى سنتين (2020-2021). وقد تم تحليل العينات في مختبر الميكروبيولوجيا في مستشفى فرنس فانون البلدية.

النتائج: البكتيريا المعوية هي أكثر البكتيريا شيوعا في كل السلالات المعزولة وقد لاحظنا زيادة ملحوظة في معدلات مقاومة إيشيريشيا كولي وكليبسيلا ذات الرئة. وخلال فترة الدراسة شهدنا مستويات عالية من المقاومة الكينولونيون والفليوروكينولون (حامض الناليديكسيك، السيبروفلوكساسين). كما أن معدلات مقاومة المكورات المعوية تزيد بشكل خطي على مدى السنتين بالنسبة الفليوروكينولون سيبروفلوكساسين وليفلوكساسين). كما ترتفع معدلات المقاومة بالنسبة للمكورات العنقودية الذهبية و البكتيريا متعددة المقاومة.

الخلاصة: إن تطور مقاومة البكتيريا الكينولونيون و الفليوروكينولون ظاهرة حقيقية. كما أنه يواجه صعوبات في توفير الرعاية الطبية للالتهابات. إن السيطرة الحالية على هذه الظاهرة تشكل ضرورة ملحة وتتطلب مشاركة الحكومة. و يجب إجراء اختبارات محددة في المختبرات من أجل تسليط الضوء على الأنماط الظاهرية المختلفة من المقاومة ومعدلات المقاومة والرعاية الصحية.

الكلمات الرئيسية: مضادات حيوية، الكينولونيون، الفليوروكينولون ، مقاومة، بكتريا، البكتيريا المعوية، المكورات المعوية، المكورات العنقودية الذهبية.

Liste des figures

Liste des figures

Chapitre I

Figure 1: Structure de base des quinolones.....	2
Figure 2 : Structure chimique de l'acide nalidixique et de la chloroquine.....	3
Figure 3: La première génération des quinolones.....	4
Figure 4 : Quinolones analogues approuvées par la FDA.....	5
Figure 5 : La structure chimique de l'acide nalidixique.....	6

Chapitre II

Figure 6 : La structure chimique de Nadifloxacin.....	7
Figure 7 : La structure chimique de Norfloxacin.....	7
Figure 8 : La structure chimique de Ciprofloxacine.....	8
Figure 9 : La structure chimique d'Ofloxacin.....	8
Figure 10: La structure chimique de Pefloxacine.....	9
Figure 11 : La structure chimique de Gatifloxacine.....	9
Figure 12 : La structure chimique de lévofloxacine.....	10
Figure 13 : La structure chimique de Moxifloxacine.....	10
Figure 14 : La structure chimique de la Finafloxacine.....	11
Figure 15 : La structure chimique de Délafloxacine.....	11
Figure 16 : La structure chimique de la Besifloxacine.....	12
Figure 17 : Les relations structure-activité (RSA) observées des substitutions de noyau de quinolone.....	16
Figure 18 : Relations structure-activité (RSA) des fluoroquinolones.....	19

Chapitre III

Figure 19 : Structure générale des fluoroquinolones.....	23
Figure 20 : Mécanisme d'action des fluoroquinolones antibactériennes.....	25
Figure 21 : Réactions effectuées par topoisomérases IV et de l'ADN gyrase.....	27
Figure 22: Effet des quinolones sur l'ADN gyrase et la topoisomérase IV.....	28
Figure 23 : La liaison entre l'ADN, la topoisomérase et les fluoroquinolones.....	29
Figure 24 : Modèle de létalité de la quinolone.....	31
Figure 25 : Contributions des quinolones à la résistance aux antibiotiques.....	35

Figure 26 : Mécanismes de résistance aux quinolones et fluoroquinolones.....	36
--	----

Chapitre IV

Figure 27 : Aperçu des paramètres pharmacocinétiques-pharmacodynamiques (PK/PD) des fluoroquinolones.....	43
Figure 28 : Les principaux collyres de la Norfloxacin commercialisés en Algérie.....	46
Figure 29 : Ciloxan.....	46
Figure 30 : Les principaux collyres de l Ofloxacin commercialisés en Algérie.....	46
Figure 31 : Gatifloxacin gel et Tymer collyre principaux représentants ophtalmologique commercialisées en Algérie.....	47
Figure 32 : Norfloxal.....	47
Figure 33 : Les principales formes per os d'ofloxacin commercialisée en Algérie...	47
Figure 34 : Les principales formes per os de la ciprofloxacin commercialisée en Algérie.....	48
Figure 35 : Les principales formes per os de la levofloxacin commercialisée en Algérie.....	49
Figure 36 : Avelox.....	49
Figure 37 : Gemixine.....	50
Figure 38 : Les principales formes injectables de la ciprofloxacin commercialisée en Algérie.....	50
Figure 39 : Oflo 200.....	50
Figure 40 : Levofloxacin Razes.....	51
Figure 41 : Otocine, la forme auriculaire de la ciprofloxacin commercialisée en Algérie	51
Figure 42 : Nadixa, la forme commerciale de nadifloxacin en Algérie.....	51
Figure 43 : Relation structure-toxicité des quinolones.....	67

Chapitre VI

Figure 44 : La résistance totale des principales entérobactéries à l'Acide nalidixique	83
Figure 45 : La résistance des principales entérobactéries à l'Acide nalidixique chez les hospitaliers.....	85
Figure 46 : La résistance des principales entérobactéries à la ciprofloxacin.....	88
Figure 47: La résistance globale des bactéries non fermentaires à la Ciprofloxacin.	91
Figure 48 : La résistance des bactéries non fermentaires à la ciprofloxacin isolées chez les patients hospitaliers.....	92
Figure 49 : La résistance globale des bactéries non fermentaires à LévoFloxacine.....	94
Figure 50 : La résistance à la lévoFloxacine des bactéries non fermentaires chez les hospitaliers.....	95

Figure 51 : La résistance globale des <i>Staphylococcus aureus</i> à la Ciprofloxacine.....	97
Figure 52 : La résistance des <i>Staphylococcus aureus</i> à la ciprofloxacine chez les hospitaliers.....	98
Figure 53 : La résistance globale des SARM et SASM à la Ciprofloxacine.....	100
Figure 54 : La résistance globale des <i>Staphylococcus aureus</i> à la Lévofloxacine.....	101
Figure 55 : La résistance des <i>Staphylococcus aureus</i> à la Lévofloxacine chez les hospitaliers.....	102
Figure 56 : La résistance globale des SARM et SASM à la levofloxacine.....	104
Figure 57 : La résistance globale des <i>Staphylococcus aureus</i> à l'Ofloxacine	105
Figure 58 : La résistance des <i>Staphylococcus aureus</i> à l'Ofloxacine chez les hospitaliers.....	106
Figure 59 : La résistance globale des SARM et SASM à la l'ofloxacine.....	108
Figure 60: Pourcentage de souches résistantes à l'acide nalidixique isolées dans les urines.....	111
Figure 61: Pourcentage des Entérobactéries résistantes à la ciprofloxacine au sein des souches résistantes à l'ertapénème.....	115
Figure 62: Pourcentage des Entérobactéries résistantes à la ciprofloxacine au sein des souches résistantes aux C3G.....	116
Figure 63 : Pourcentage d'<i>Acinetobacter baumannii</i> résistantes à la ciprofloxacine et à la lévofloxacine au sein des souches résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G)	117
Figure 64 : Pourcentage d'<i>Acinetobacter baumannii</i> résistantes à la ciprofloxacine et à la lévofloxacine au sein des souches résistantes à l'Imipénème.....	118

Liste des tableaux

Liste des tableaux

Chapitre II

Tableau 1 : Les représentants de la classe des QN antibactériens et leur approbation....	13
Tableau 2 : Aperçu de développement des générations des quinolones.....	20

Chapitre IV

Tableau 3 : Évolution des antibiotiques quinolones et fluoroquinolones dans la pharmacocinétique et la pharmacodynamie.....	44
Tableau 4 : Recommandations de traitement pour les infections des voies urinaires....	53
Tableau 5: L'utilisation suggérée des fluoroquinolones les plus utilisées chez les enfants	60
Tableau 6: Les effets indésirables des quinolones et la fréquence observée chez différents agents.....	63

Chapitre VI

Tableau 7: Résistance globale des entérobactéries aux quinolones et aux fluoroquinolones.....	80
Tableau 8 : Résistance globale des entérobactéries aux quinolones et aux fluoroquinolones.....	81
Tableau 9: La résistance globale des principales entérobactéries à l'Acide nalidixique	82
Tableau 10 : La résistance des principales entérobactéries à l'Acide nalidixique chez les hospitaliers.....	84
Tableau 11: La résistance des principales entérobactéries à l'Acide nalidixique chez les externes.....	86
Tableau 12 : La résistance des principales entérobactéries à la ciprofloxacine.....	87
Tableau 13 : Résistance des principales entérobactéries à la ciprofloxacine chez les hospitaliers et chez les externes en 2020.....	89
Tableau 14: Résistance des principales entérobactéries à la ciprofloxacine chez les hospitaliers et chez les externes en 2021.....	89
Tableau 15: La résistance globale des bactéries non fermentaires à la ciprofloxacine...	90
Tableau 16 : La résistance des bactéries non fermentaires à la ciprofloxacine isolées chez les patients hospitaliers.....	92

Tableau 17: La résistance à la ciprofloxacine des bactéries non fermentaires chez les externes.....	93
Tableau 18 : La résistance globale des bactéries non fermentaires à Lévofloxacine.....	94
Tableau 19: La résistance à la lévofloxacine des bactéries non fermentaires chez les hospitaliers	95
Tableau 20 : La résistance des bactéries non fermentaires à la lévofloxacine chez les externe.....	96
Tableau 21: résistance globale des <i>Staphylococcus aureus</i> à la Ciprofloxacine.....	97
Tableau 22: La résistance des <i>Staphylococcus aureus</i> à la ciprofloxacine chez les hospitaliers.....	98
Tableau 23 : La résistance <i>Staphylococcus aureus</i> à la ciprofloxacine chez les externes..	99
Tableau 24 : La résistance globale des <i>SARM</i> et <i>SASM</i> à la Ciprofloxacine.....	100
Tableau 25 : La résistance globale des <i>Staphylococcus aureus</i> à la Lévofloxacine.....	101
Tableau 26 : La résistance des <i>Staphylococcus aureus</i> à la Lévofloxacine chez les hospitaliers.....	102
Tableau 27 : La résistance des <i>Staphylococcus aureus</i> à la lévofloxacine chez les externes.....	103
Tableau 28 : La résistance globale des <i>SARM</i> et <i>SASM</i> à la levofloxacine.....	104
Tableau 29 : La résistance globale des <i>Staphylococcus aureus</i> à l'Ofloxacine.....	105
Tableau 30 : La résistance des <i>Staphylococcus aureus</i> à l'Ofloxacine chez les hospitaliers.....	106
Tableau 31 : La résistance globale des <i>Staphylococcus aureus</i> à la l'ofloxacine chez les externes.....	107
Tableau 32 : La résistance globale des <i>SARM</i> et <i>SASM</i> à la l'ofloxacine.....	108
Tableau 33 : La résistance globale des entérocoques à la Ciprofloxacine.....	109
Tableau 34 : La résistance globale des entérocoques à la Lévofloxacine.....	110
Tableau 35 : Nombre et pourcentage des souches résistants (R+I) à l'acide nalidixique isolées dans les urines.....	111

Tableau 36 : Nombre et pourcentage des souches résistants (R+I) à l'acide nalidixique isolées dans les urines chez les hospitaliers.....	112
Tableau 37: Nombre et pourcentage des souches résistants (R+I) à l'acide nalidixique isolées dans les urines chez les externes.....	112
Tableau 38 : Nombre et pourcentage des souches résistants (R+I) à la ciprofloxacine isolées dans les urines.....	113
Tableau 39 : Nombre et pourcentage des souches résistants (R+I) à la ciprofloxacine isolées dans les urines.....	113
Tableau 40: Nombre et pourcentage des souches résistants (R+I) à la ciprofloxacine isolées dans les urines.....	114
Tableau 41: Nombre et pourcentage des Entérobactéries résistantes à la ciprofloxacine au sein des souches résistantes à l'ertapénème.....	115
Tableau 42: Nombre et pourcentage des Entérobactéries résistantes à la ciprofloxacine au sein des souches résistantes aux C3G.....	116
Tableau 43 : Nombre et pourcentage d'<i>Acinetobacter baumannii</i> résistantes à la ciprofloxacine et à la lévofloxacine au sein des souches résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G).....	117
Tableau 44: Nombre et pourcentage <i>Acinetobacter baumannii</i> résistantes à la ciprofloxacine et à la lévofloxacine au sein des souches résistantes à l'Imipénème.....	118

Liste des abréviations

Liste des abréviations

A

ADN: Acide Désoxyribonucléique

AmpC: Ampicilline C

AN: Acide Nalidixique

ARN: Acide Ribonucléique

B

BPCO: Broncho-pneumopathie Chronique Obstructive

BLSE: Bactéries productrices de

Béta-Lactamases à Spectre Elargi

BMR: Bactérie Multi Résistant

C

CIP: Ciprofloxacine

CDC: Centers for Disease Control

CHU: Centre Hospitalo-Universitaire

CMI: Concentration Inhibitrice Minimale

CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute

Cmax: Concentration Maximale

CRAB : *Acinetobacter Baumannii*
Résistant aux Carbapénèmes

C3G: Céphalosporines de 3^{ème}
Génération

C. freundii: *Citrobacter freundii*

C. jejuni: *Citrobacter jejuni*

E

EBLSE: Entérobactéries productrices de
Béta-Lactamases à Spectre Elargi

E. cloacae : *Enterobacter cloacae*

E. coli: *Escherichia Coli*

ERC: Entérobactéries Résistantes
aux Carbapénèmes

ERO: Espèces Réactives d'Oxygène

EPA: Effet Post-Antibiotique

F

FQN: Fluoroquinolone

FDA: Food and Drug Administration

G

Gram - : Gram Négatif

Gram +: Gram Positif

I

IU: Infections Urinaires

IDSA: Infectious Diseases Society of
America

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de
Conversion

IV : Intra Veineuse

IN: Infection Nosocomiale

K _____

K. pneumoniae: *Klebsiella pneumoniae*

L _____

LCR : liquide céphalo-rachidien

LVX : Levofloxacin

M _____

LVX: Moxifloxacin

MFS: Principale Superfamille Facilitatrice

O _____

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

P _____

P. aeruginosa : *Pseudomonas aeruginosa*

P. mirabilis : *Proteus mirabilis*

PRPS: protéines pentapeptidiques répétées

PMQR: Résistance à la Quinolone à Médiation Plasmidique

PK: Pharmacocinétiques

PO : Per Os

PD : pharmacodynamiques

PAA: American Academy of Pediatrics

P. aeruginosa: *Pseudomonas aeruginosa*

Q _____

QN: Quinolone

QT : Temps de Quincke

R _____

RSA : Relation Structure Activité

RND : Résistance-Nodulation-Division

S _____

SARM : *Staphylococcus aureus* Résistant à la Méthicilline

SASM : *Staphylococcus aureus* Sensible à la Méthicilline

S. marcescens : *Serratia marcescens*

S. aureus: *Staphylococcus aureus*

SNC : Système Nerveux Central

T _____

TB-MR : Tuberculose Multi Résistant

U _____

UV : Rayons Ultraviolets

UFC : Unité Formant Colonie

V _____

Vd: volume de Distribution

Glossaire

Glossaire

Activité antimicrobienne: est l'action de l'agent antimicrobien sur les différents microbes (bactéries, virus, mycètes...), soit il les tue ou bien ralentit leur croissance.

Activité intrinsèque : est la capacité d'un médicament à produire un effet une fois qu'il est lié au récepteur, elle varie de 0 à 1 et permet de définir des agonistes.

Agent cytotoxique : est un agent toxique pour les cellules et provoque leur destruction par un processus entraînant des lésions cellulaires.

Angiogenèse : est le processus de croissance des nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants.

Antibiogramme : est une technique de laboratoire visant à tester la sensibilité d'une souche bactérienne vis-à-vis d'un ou plusieurs antibiotiques supposés ou connus.

Antibiothérapie : est un traitement médicamenteux qui implique l'utilisation d'un ou plusieurs antibiotiques, elle peut être curative ou préventive.

Apoptose : est un processus physiologique de mort cellulaire programmée, nécessaire à la survie des organismes multicellulaires.

Arthralgie : est le terme médical utilisé pour désigner une douleur qui se situe au niveau des articulations.

Bactéries sauvages : se sont étroitement adaptées à leur environnement et à la compétition avec les autres espèces, elles ne sont donc a priori pas du tout adaptées à la fabrication de substances utiles à l'homme.

Biodisponibilité : correspond à la vitesse et l'importance du passage du principe actif dans la circulation générale, elle dépend de la forme galénique du médicament.

Biofilms bactériens : sont des amas structurés de cellules bactériennes enrobés d'une matrice polymérique et attachés à une surface, il protège les bactéries et leur permet de survivre dans des conditions environnementales hostiles.

Cancérigène : est un facteur provoquant, aggravant ou favorisant l'apparition d'un cancer, cela peut être un agent chimique ou physique.

Chalcone : est une énone aromatique qui est le noyau d'une classe chimique au rôle important en biologie « les chalcones ». Elle est constituée d'une molécule de prop-2-énoal ou acroléine liée à chaque extrémité à un groupe phényle.

Conjonctivite : est une inflammation de la conjonctive, d'origine infectieuse, virale, parasitaire, allergique ou irritative.

Corticothérapie : désigne un traitement à base des corticoïdes ; des molécules de synthèse qui reproduisent les effets des hormones stéroïdiennes produites par les glandes surrénales.

Diffusion passive : est le passage d'un ion ou d'une molécule à travers une membrane sans apport d'énergie.

Effet bactéricide : est l'effet de tuer les bactéries.

Effet bactériostatique : est l'effet de ralentir la multiplication des bactéries.

Elvitegravir : est une molécule de la classe des anti intégrases destinée à combattre le VIH, il s'agit d'un inhibiteur de transfert de brins.

Infection communautaire : est une infection survenant en dehors d'un établissement de santé, elle est contractée dans la collectivité ou l'environnement.

Infection nosocomiale : est une infection contractée au cours d'un séjour dans un établissement de santé (Hôpital, clinique...), elle est acquise par un patient admis pour une raison autre que cette infection.

Interaction hydrophobe : est le regroupement des molécules non polaires et peu polaires qui ont très peu d'affinité pour l'eau.

Génotoxicité : est une toxicité qui s'exerce par des agents physiques, chimiques ou biologiques sur le matériel génétique des cellules pouvant conduire à des mutations.

Mélange racémique : est un mélange en proportions identiques des énantiomères lévogyres et dextrogyres d'une molécule chirale.

Métalloprotéine : terme associé aux protéines qui comportent un ou plusieurs cofacteurs métalliques, ces derniers peuvent être un ion directement lié aux chaînes latérales des acides aminés de la protéine ou peut être coordonnée à un ligand non protéinique telle que la porphyrine des hémoprotéines.

Mucoviscidose : est une maladie qui touche principalement les poumons mais aussi le système digestif et reproducteur, elle est liée à une anomalie du gène codant pour la protéine CFTR porté par le chromosome 7.

Neutropénie : est un trouble hématologique caractérisé par un taux anormalement faible de certains globules blancs dans le sang ; les polynucléaires neutrophiles.

Otite : est une inflammation aiguë ou chronique de l'oreille, qui est le plus souvent d'origine infectieuse.

Pharmacovigilance : selon l'OMS, c'est la science et les activités relatives à la détection, l'évaluation, la compréhension et à la prévention des effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments.

Photo toxicité : est une réaction cutanée causée par l'interaction entre certaines substances et les effets de la lumière (solaire, rayons UV), cela endommage les cellules.

Spectre d'activité : est la liste des bactéries sur lesquelles l'antibiotique est actif, il est dit large lorsque l'antibiotique agit à la fois sur des bactéries à Gram+ et à Gram-, et étroit lorsqu'il n'est actif que sur l'un de ces deux types.

Sinusite : est une inflammation des sinus, elle peut être d'origine bactérienne ou virale et se manifeste souvent par une congestion nasale et une sensation douloureuse à la palpation.

Tendon d'Achille : est un tendon très puissant, situé au talon et prolongé par la masse musculaire du mollet, il permet au pied de se plier, il est donc fondamental à la marche.

Térogénicité : est un effet indésirable potentiel de certains médicaments, c'est la capacité de ces médicaments à provoquer des anomalies ou des déformations fœtales.

Traitement empirique : est un traitement basé sur l'expérience et l'observation et, plus spécifiquement, un traitement commencé sur la base d'une « supposition éclairée » clinique en l'absence d'informations complètes ou parfaites.

Table des matières

Table des matières

Introduction

Revue de la littérature

Chapitre I : Définitions et généralités

1.1. Définition des antibiotiques.....	1
1.2. Définition des quinolones.....	2
1.3. Découverte des quinolones.....	3
1.4. Développement des quinolones.....	4

Chapitre II : Les quinolones :

Classification

Spectre d'action

Relation structure-activité

2.1. Classification des quinolones selon la structure chimique.....	6
2.1.1 Première génération (naphthyridone)	6
2.1.2. Deuxième génération (fluoroquinolones)	7
2.1.3. Troisième génération.....	9
2.1.4. Quatrième génération.....	10
2.2. Spectre d'action des quinolones.....	14
2.2.1. Première génération.....	14
2.2.2. Deuxième génération.....	14
2.2.3. Troisième génération.....	15
2.2.4. Quatrième génération.....	15
2.3. Relation structure-activité des quinolones antibactériennes.....	16
2.3.1. Position 1.....	16

2.3.2. Position 2	17
2.3.3. Position 3 et 4	17
2.3.4. Position 5	17
2.3.5. Position 6	17
2.3.6. Position 7	17
2.3.7. Position 8	18

Chapitre III : Les fluoroquinolones"

Mécanisme d'action

Antibiorésistance

3.1. Définition des fluoroquinolones	23
3.2. Modes d'action des fluoroquinolones à l'échelon moléculaire	25
3.2.1 Pénétration	25
3.2.2. La cible moléculaire	26
3.2.2.1 L'ADN gyrase	26
3.2.2.2. Topoisomérase IV	26
3.2.2.3. Le rôle des topoisomérases	27
3.2.3. Mécanisme d'action des fluoroquinolones	28
3.2.4. Les Propriétés bactériologiques des fluoroquinolones	30
3.2.4.1. Mort lente	32
3.2.4.1.1. Bloc de réplication et de transcription	32
3.2.4.1.2. L'Inhibition de l'ADN et synthèse de l'ARN	32
3.2.4.2. Décès rapide	33

3.2.4.2.1. Traitement de la gyrase empoisonnée à la quinolone.....	33
3.2.4.2.2. L'Activité nucléase et protéase.....	33
3.2.4.2.3. Dissociation des sous-unités de la gyrase.....	33
3.2.4.2.4. Fragmentation chromosomique.....	34
3.2.4.2.5. Formation d'espèces réactives d'oxygène (ERO)	34
3.3. Mécanisme de résistance aux fluoroquinolones au niveau moléculaire....	35
3.3.1. Mutations dans l'ADN gyrase et Topo I.....	36
3.3.2. Résistance à la quinolone à médiation plasmidique (PMQR).....	37
3.3.3. Modification du transport des médicaments.....	38

Chapitre IV : Les fluoroquinolones et la thérapie humaine

4.1. Les propriétés Pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des fluoroquinolones.....	40
4.1.1. La pharmacocinétique des fluoroquinolones	40
4.1.1.1. Absorption.....	40
4.1.1.2. Distribution.....	40
4.1.1.3. Métabolisation.....	41
4.1.1.4. Excrétion.....	42
4.1.2. La pharmacodynamie des fluoroquinolones	42
4.1.3. Effet post antibiotiques des fluoroquinolones.....	44
4.2. Formes galéniques des fluoroquinolones disponibles en Algérie	46
4.2.1. Les collyres, poudres ophtalmique et gel ophtalmique	46

4.2.1.1. Norfloxacin	46
4.2.1.2. Ciprofloxacin	46
4.2.1.3. Ofloxacin	46
4.2.1.4. Gatifloxacin	47
4.2.2. Comprimés	47
4.2.2.1. Norfloxacin	47
4.2.2.2. Ofloxacin	47
4.2.2.3. Ciprofloxacin	48.
4.2.2.4. Levofloxacin	49
4.2.2.5. Pefloxacin	49
4.2.2.6. Moxifloxacin :.....	49
4.2.2.7. Gemifloxacin	50
4.2.3. Solutions injectables	50
4.2.3.1. Ciprofloxacin	50
4.2.3.2. Ofloxacin	50
4.2.3.3. Levofloxacin	51
4.2.4. Solution auriculaire stérile	51
4.2.4.1. Ciprofloxacin	51
4.2.5. Crème dermique	51
4.2.5.1. Nadifloxacin	51
4.3. Indications des fluoroquinolones dans le traitement des infections communautaires	52

4.3.1. Les infections urinaires (IU).....	52
4.3.2. Les infections sexuellement transmissibles et gynécologiques.....	53
4.3.3. Les infections gastro-intestinales.....	54
4.3.4. Les infections ostéo-articulaires.....	54
4.3.5. Les infections broncho-pulmonaires.....	54
4.3.6. Les conjonctivites	55
4.3.7. Otite Externe, Otorrhée Associée Au Tube Tympanostomie.....	55
4.4. L'utilisation des fluoroquinolones chez l'enfant.....	56
4.4.1. Infections urinaires.....	56
4.4.2. Infections entériques	57
4.4.3. Conjonctivite aiguë.....	57
4.4.4. Otite Bactérienne Aiguë.....	57
4.4.5. Otite moyenne aiguë, sinusite et infections des voies respiratoires inférieures.....	58
4.4.6. Infections du système nerveux central.....	58
4.4.7. Prophylaxie chez les enfants neutropéniques.....	59
4.4.8. Tuberculose multi résistant (TB-MR).....	59
4.5. Les indications des fluoroquinolones chez la femme enceinte et allaitante.....	60
4.6. Les effets indésirables des fluoroquinolones.....	61
4.6.1. Les atteintes tendineuses.....	61
4.6.2. Un risque vasculaire et rétinien.....	62

4.6.3. Réactions cutanées (hypersensibilité, phototoxicité).....	62
4.7. Les interactions médicamenteuses des fluoroquinolones.....	64
4.7.1. Interactions médicament-aliments.....	64
4.7.2. Interactions médicament-médicament.....	64
4.8. La toxicité des fluoroquinolones.....	66
4.9. La place des fluoroquinolones dans le traitement des infections à bactéries multirésistantes BMR.....	68
4.9.1. Les bacilles à Gram négatif.....	68
4.9.1.1. Les Entérobactéries productrices de β-lactamase à spectre étendu E-BLSE.....	68
4.9.1.2. Les entérobactéries résistantes Aux C3G.....	69
4.9.1.3. Entérobactéries productrices d'AmpC β-Lactamase.....	70
4.9.1.4. Entérobactéries résistantes au carbapénèmes ERC.....	71
4.9.1.5. Acinetobacter baumannii résistant au carbapénèmes CRAB.....	72
4.9.1.6. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> multirésistant.....	72
4.9.1.7. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>.....	73
4.9.2. Les cocci à Gram négatif.....	74
4.9.2.1. <i>Neisseria gonorrhoeae</i> multirésistante.....	74
4.9.3. Les cocci à Gram positif.....	74
4.9.3.1. Le <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méthicilline ou SARM.....	74

Partie expérimentale

Chapitre V : Matériel et méthodes

5.1 Présentation de l'étude	76
5.1.1. Lieu, type et période d'étude	76
5.1.2. Objectifs de l'étude	76
5.2. Matériels de travail	76
5.2.1. Matériel biologique	76
5.2.1.1. Prélèvement	76
5.2.1.2. Souches de contrôle de qualité ATCC	76
5.2.1.3. Souches bactériennes constituant notre échantillonnage	77
5.2.2. Matériel non biologique	77
5.2.2.1. Définition de logiciel	77
5.2.2.2. Les principaux objectifs du logiciel	77
5.2.2.3. Le registre de laboratoire	78
5.3. Méthodologie de travail	78
5.3.1. Etude de la sensibilité aux antibiotiques	78
5.3.2. Critères d'inclusion	78
5.3.3. Recueil des données	79
5.3.4. Exploitation des données	79

Chapitre VI : Résultats

6. Résultats	80
6.1. Etat des lieux de la résistance aux quinolones et aux fluoroquinolones au CHU Blida	80

6.1.1. Résistance des entérobactéries aux quinolones et aux fluoroquinolones	
6.1.1.1. Résistance globale des entérobactéries aux quinolones et aux fluoroquinolones en 2020.....	80
6.1.1.2. Résistance globale des entérobactéries aux quinolones et aux fluoroquinolones en 2021.....	81
6.1.2. Résistance des principales entérobactéries d'intérêt en pathologie infectieuse humaine communautaire et hospitalière aux quinolones et aux fluoroquinolones.....	82
6.1.2.1. Résistance des principales entérobactéries d'intérêt en pathologie infectieuse humaine communautaire et hospitalière à l'Acide nalidixique....	82
6.1.2.1.1. La résistance totale des principales entérobactéries à l'Acide nalidixique.....	82
6.1.2.1.2. La résistance des principales entérobactéries à l'Acide nalidixique chez les hospitaliers.....	84
6.1.2.1.3. La résistance des principales entérobactéries à l'Acide nalidixique chez les externes.....	86
6.1.2.2. Résistance des principales entérobactéries d'intérêt en pathologie infectieuse humaine communautaire et hospitalière à la ciprofloxacine.....	87
6.1.2.2.1. La résistance globale des principales entérobactéries à la ciprofloxacine.....	87
6.1.2.2.2. Résistance des principales entérobactéries à la ciprofloxacine chez les hospitaliers et chez les externes.....	89
6.1.2. Résistance des bactéries non fermentaires aux fluoroquinolones.....	90
6.1.2.1. La résistance des bactéries non fermentaires à la ciprofloxacine.....	90
6.1.2.1.1. La résistance globale des bactéries non fermentaires à la ciprofloxacine.....	90

6.1.2.1.2. Résistance des bactéries non fermentaires à la ciprofloxacine isolées chez les patients hospitaliers.....	92
6.1.2.1.3. La résistance à la ciprofloxacine des bactéries non fermentaires chez les externes.....	93
6.1.2.2. La résistance des bactéries non fermentaires à la Lévofloxacine.....	94
6.1.2.2.1. La résistance globale des bactéries non fermentaires à Lévofloxacine.....	94
6.1.2.2.2. La résistance des bactéries non fermentaires à la lévofloxacine chez les hospitaliers.....	
6.1.2.2.3. La résistance des bactéries non fermentaires à la lévofloxacine chez les externes.....	95
6.1.3. Résistance des <i>Staphylococcus aureus</i> aux fluoroquinolones.....	97
6.1.3.1. La résistance des <i>Staphylococcus aureus</i> à la Ciprofloxacine.....	97
6.1.3.1.1. La résistance globale des <i>Staphylococcus aureus</i> à la Ciprofloxacine.....	97
6.1.3.1.2. La résistance des <i>Staphylococcus aureus</i> à la ciprofloxacine chez les hospitaliers.....	98
6.1.3.1.3. La résistance <i>Staphylococcus aureus</i> à la ciprofloxacine chez les externes.....	99
6.1.3.1.4. La résistance globale des SARM et SASM à la Ciprofloxacine ...	100
6.1.3.2. La résistance des <i>Staphylococcus aureus</i> à la Lévofloxacine.....	101
6.1.3.2.1. La résistance globale des <i>Staphylococcus aureus</i> à la Lévofloxacine.....	101
6.1.3.2.2. La résistance des <i>Staphylococcus aureus</i> à la Lévofloxacine chez les hospitaliers.....	102
6.1.3.2.3. La résistance des <i>Staphylococcus aureus</i> à la lévofloxacine chez les externes.....	103
6.1.3.2.4. La résistance globale des SARM et SASM à la levofloxacine.....	104

6.1.3.3. La résistance des <i>Staphylococcus aureus</i> à l'Ofloxacin.....	105
6.1.3.3.1. La résistance globale des <i>Staphylococcus aureus</i> à l'Ofloxacin...	105
6.1.3.3.2. La résistance des <i>Staphylococcus aureus</i> à l'Ofloxacin chez les hospitaliers.....	106
6.1.3.3.3. La résistance des <i>Staphylococcus aureus</i> à l'Ofloxacin chez les externes.....	107
6.1.3.3.4. La résistance globale des <i>SARM</i> et <i>SASM</i> à la l'ofloxacin.....	108
6.1.4. Résistance des entérocoques aux fluoroquinolones.....	109
6.1.4.1. La résistance des entérocoques à la Ciprofloxacine.....	109
6.1.4.1.1. La résistance globale des entérocoques à la Ciprofloxacine.....	109
6.1.4.2. La résistance des entérocoques à la Lévofloxacine.....	110
6.1.4.2.1. La résistance globale des entérocoques à la Lévofloxacine.....	110
6.2. Place des quinolones et fluoroquinolones dans le traitement des infections urinaires.....	111
6.2.1. Les infections urinaires.....	111
6.2.1.1. La résistance dans les infections urinaires à l'Acide nalidixique.....	111
6.2.1.1.1. La résistance globale dans les infections urinaires à l'Acide nalidixique.....	111
6.2.1.1.2. La résistance dans les infections urinaires à l'Acide nalidixique chez les hospitaliers.....	112
6.2.1.1.2. La résistance dans les infections urinaires à l'Acide nalidixique chez les externes.....	112
6.2.1.2. La résistance dans les infections urinaires à la Ciprofloxacine.....	113
6.2.1.2.1. La résistance globale dans les infections urinaires à la Ciprofloxacine.....	113
6.2.1.2.2. La résistance dans les infections urinaires à la Ciprofloxacine chez les hospitaliers.....	113

6.2.1.2.3. La résistance dans les infections urinaires à la Ciprofloxacine chez les externes.....	114
6.3. Les résistances des principales bactéries multirésistantes aux fluoroquinolones.....	115
6.3.1. Les entérobactéries résistantes à la ciprofloxacine au sein des souches résistantes à l'ertapénème.....	116
6.3.2. Entérobactéries résistantes à la ciprofloxacine au sein des souches résistantes aux céphalosporines de 3 ^{ème} génération (C3G)	116
6.3.3. <i>Acinetobacter baumannii</i> résistantes à la ciprofloxacine et à la lévofloxacine au sein des souches résistantes aux céphalosporines de 3 ^{ème} génération (C3G)	117
6.3.4. <i>Acinetobacter baumannii</i> résistantes à la ciprofloxacine et à la lévofloxacine au sein des souches résistantes à l'Imipénème.....	118

Chapitre VII : Discussions

7. Discussion.....	121
7.1. Résistance des entérobactéries aux quinolones et aux fluoroquinolones.....	121
7.2. Résistance des bactéries non fermentaires aux fluoroquinolones.....	122
7.3. Résistance des <i>Staphylococcus aureus</i> aux fluoroquinolones.....	121
7.4. Résistance des entérocoques aux fluoroquinolones.....	121
7.5. Place des quinolones et fluoroquinolones dans le traitement des infections urinaires.....	122
7.6. La place des fluoroquinolones dans le traitement des infections à BMR.....	123

7.6.1. Résistances aux fluoroquinolones au sein des souches des entérobactéries résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G).....	123
7.6.2. Résistances aux fluoroquinolones au sein des souches des entérobactéries résistantes aux à l'ertapéneme.....	123
7.6.3. Résistances aux fluoroquinolones au sein des souches <i>Acinetobacter baumannii</i> résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G).....	123
7.6.4. Résistances aux fluoroquinolones au sein des souches <i>Acinetobacter baumannii</i> résistantes à l'Imipenème.....	124
Conclusion.....	125
Recommandations.....	126
Références bibliographiques	
Annexe	

Revue de la littérature

Chapitre I: Définitions et généralités

1.1. Définition des antibiotiques

Les antibiotiques sont des substances chimiques qui possèdent une activité antibactérienne, cette activité se manifeste de manière spécifique par l'inhibition ou la modification de certains processus vitaux des microorganismes sans nuire à la personne ou à l'animal traité [1].

En fonction de la molécule, de sa concentration et du temps de contact avec les bactéries, les antibiotiques peuvent éliminer les bactéries (effet bactéricide), ou ralentir leurs croissances (effet bactériostatique) [1].

Les antibiotiques peuvent être classés selon plusieurs critères : l'origine, la nature chimique, le mécanisme d'action et le spectre d'action :

- ✓ Selon leur origine on distingue :
 - **Les antibiotiques d'origine naturelle** : qui sont fabriquées par des micro-organismes : des champignons ou d'autres bactéries [2].
 - **Les antibiotiques d'origine synthétiques** : qui sont issus soit de dérivés artificiels, ou d'origine semi-synthétique en modifiant en laboratoire des substances primitivement extraites de micro-organisme [3, 4].
- ✓ La nature chimique nous permet de classer les antibiotiques en familles : β lactamines, aminosides, tétracyclines, quinolones et fluoroquinolones... [2, 5].
- ✓ Selon le mode d'action : les antibiotiques peuvent agir sur de différents sites au sein de la bactérie : paroi, membrane cytoplasmique, synthèse des protéines, synthèse des acides nucléiques [6].
- ✓ Selon le spectre d'action : un spectre étroit ou large selon la liste des espèces des bactéries sur les quelles agit chaque antibiotiques [7].

1.2. Définition des quinolones

Les quinolones sont des antibiotiques obtenues par synthèse chimique, qui dérivent d'acides carboxyliques hétérocycliques diversement substitués, toutes les quinolones actuelles présentent une structure bi cyclique, cycle pyridine avec un azote en position 1, un carboxylate en position 3 et un carbonyle en position 4, ce cycle est accolé à un autre cycle aromatique variable: benzène, pyridine ou pyrimidine (Figure 1) [8, 9].

Cette large classe d'antibactérien comprend de l'acide nalidixique découvert en 1962 et utilisé chez l'homme dès l'année suivante, et d'autres molécules apparentées: la rosoxacin, l'acide oxolinique, acide Piromidique et la cinoxacin, les prochaines générations des quinolones sont appelées communément les fluoroquinolones car tous contiennent un atome de fluor en position 6 [10, 11].

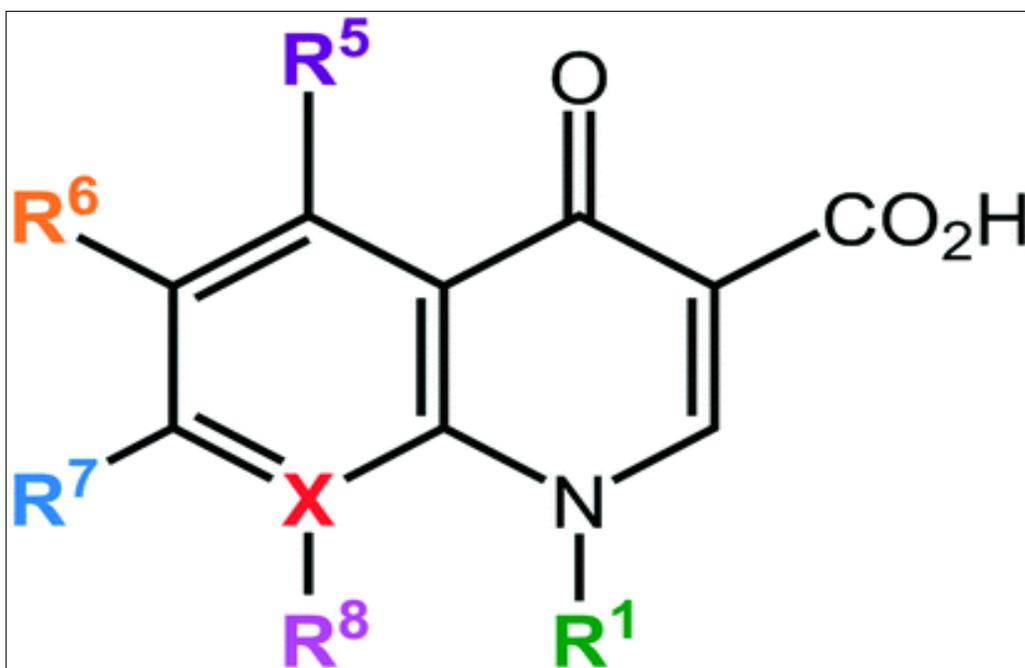


Figure 1: Structure de base des quinolones, Il y a 6 positions importantes à modifier pour améliorer l'activité du médicament : R1, R5, R6, R7, R8 et X. X = C définit les quinolones, X = N définit les naphthyridones [12]

1.3. Découverte des quinolones

La découverte des quinolones était en 1945 quand George Lesher et ses collaborateurs ont découvert le potentiel bactéricide de la 7-chloro-quinoléine, une impureté de synthèse et de purification d'un agent antipaludéen : la chloroquine, ce potentiel antimicrobien a été le plus largement rapporté de toutes les activités biologiques du groupe du **noyau de 1,8 naphtyridine**, et l'activité a été signalée pour la première fois en 1962 pour l'acide nalidixique (AN), (**acide 1-éthyl-7-méthyl- 4-oxo [1,8] naphtyridine-3-carboxylique**) (Figure 2) [13].

L'acide nalidixique était la première quinolone utilisée en thérapie humaine avec une excellente activité contre les bactéries à Gram négatif incluant les entérobactéries mais sans activité sur les *Pseudomonas aeruginosa* [14]. Il présente une faible activité contre les bactéries à Gram positif tel que les staphylocoques et les streptocoques [15].

L'acide nalidixique a également démontré une demi-vie sérique courte et une élimination rénale rapide limitant son utilisation au traitement des infections des voies urinaires (IVU) [16].

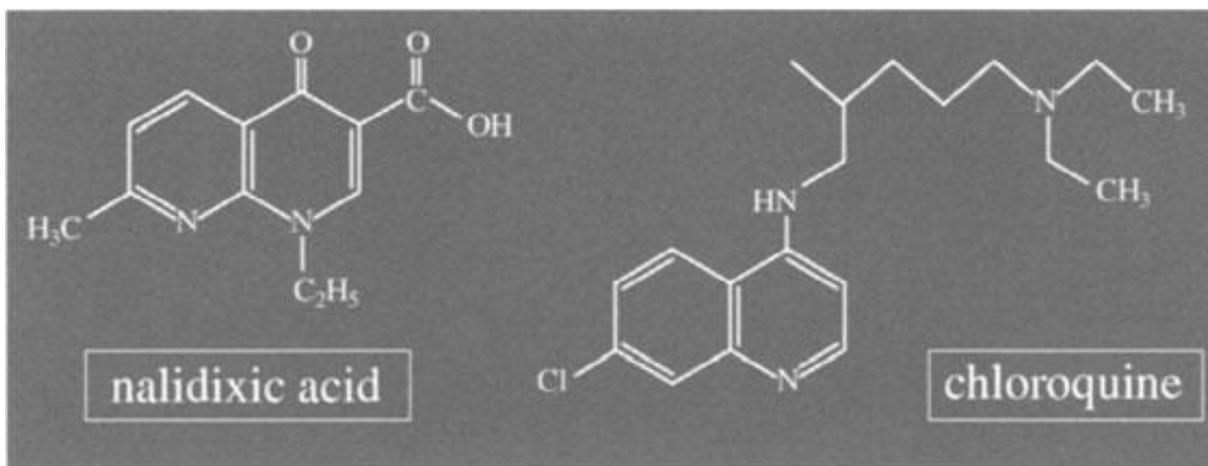


Figure 2 : Structure chimique de l'acide nalidixique et de la chloroquine. [14].

1.4. Développement des quinolones

Cette découverte a conduit à de nouveaux analogues telque : la rosoxacine, l'acide oxolinique, acide Piromidique et la cinoxacine qui sont avérés actifs contre la plupart des organismes à Gram négatif (Figure 3) [25] ; leur utilisation était limitée aux infections urinaires et ils n'ont pas atteint une part de marché significative [15].

Le développement de l'acide pipémidique avec l'ajout d'une chaîne latérale de 7-pipérazine à la fin des années 1960 a permis une meilleure pénétration de la paroi cellulaire bactérienne, conférant une meilleure activité contre *Pseudomonas aeruginosa* ainsi que certaines bactéries à Gram positif [16]. Une autre modification précoce qui a été l'ajout d'un groupe de fluor à la position 6 qui donnait de la fluméquine [8]. Elle est introduite pour la première fois au début des années 1970 [17].

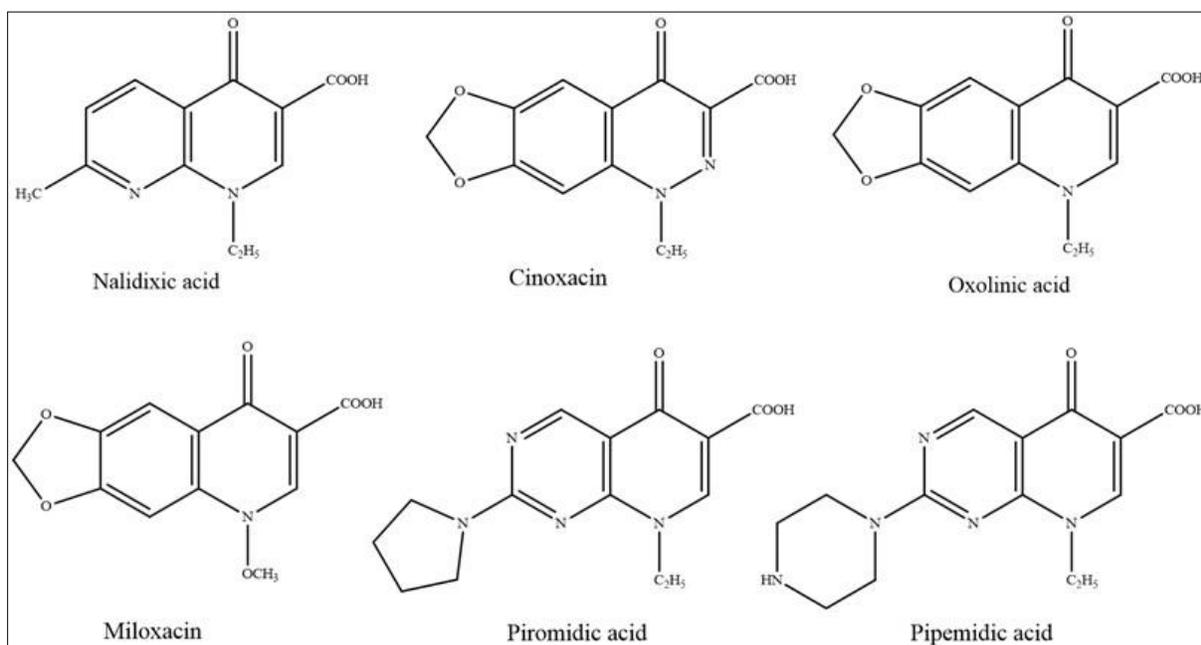


Figure 3: La première génération des quinolones [2].

La Fluméquine était le premier composé avec un atome de **Fluor** [8]. Après une brève utilisation en clinique, elle été abandonnée en raison de sa toxicité oculaire [12]. Cette optimisation s'est avérée être précieuse pour les prochaines générations des quinolones antibactériennes qui sont appelées communément « **les fluoroquinolones** » [13]. Ils sont

synthétisées avec des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques supérieures et un spectre d'action étendu, actifs à la fois sur les bactéries à gram négatives dont *Pseudomonas aeruginosa*, pour le traitement des infections sévères ou résistantes depuis leur approbation par U.S Food and Drug Administration FDA en 1976 (Figure 4). Les premiers dérivés des FQNs comprend à la fois des représentants à usage humain (Ciprofloxacine, Norfloxacine, Ofloxacine) et à usage vétérinaire (Enrofloxacine) [15, 18].

La 3^{ème} génération inclut des représentants plus précieux sous forme de Levofloxacine (L-énantiomère de l'Ofloxacine) et la Gatifloxacine, qui ont présenté une augmentation de l'activité contre les bactéries à gram positif (streptocoques), une augmentation de demi-vie sérique, de la pénétration tissulaire. En raison de l'effet secondaire grave (hypoglycémie), la Gatifloxacine est utilisée uniquement par voie topique sous forme de gouttes ophtalmiques [12, 19].

La 4^{ème} génération des QNs ont en outre une activité acquise contre les bactéries anaérobies [20], parmi les représentants de cette génération la Gemifloxacine, Moxifloxacine et la Delafloxacine qui a été approuvé récemment par l'U.S FDA en 2017 (Figure 4) [21, 22, 23].

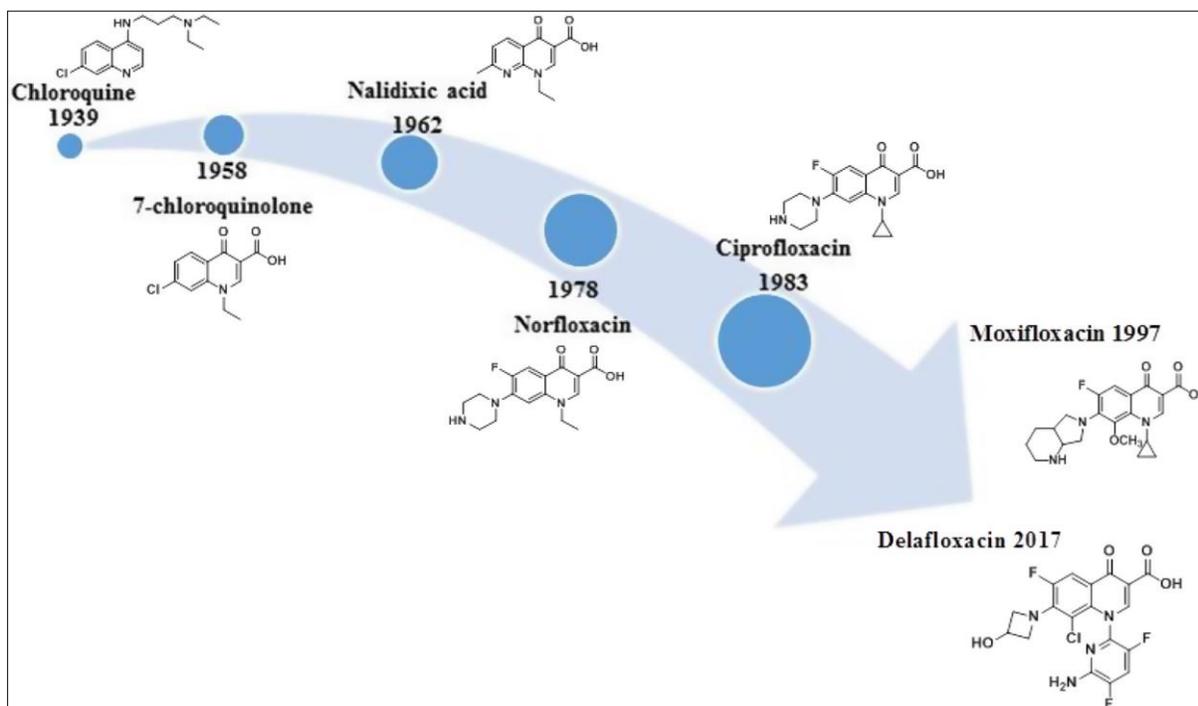


Figure 4 : Quinolones analogues approuvées par la FDA [24].

**Chapitre II : "Les
quinolones"
Classification
Spectre d'action
Relation structure-
activité**

2.1. Classification des quinolones selon la structure chimique

Les quinolones sont issues de deux groupes majeurs : les quinolones et les naphthyridones, qui peuvent être identifiés par la position (X) : Un atome de carbone en position X définit les quinolones, tandis qu'un atome d'azote en position X définit les naphthyridones [13].

Les quinolones sont classées selon plusieurs critères, cependant la classification fréquemment utilisée est la classification en générations basée sur la structure et le spectre d'action [12,13].

Les quinolones sont habituellement classées en première, seconde, troisième et quatrième génération :

2.1.1 Première génération : (naphthyridone)

- **Acide nalidixique** : La première molécule des quinolones, à utilisation limitée en raison du spectre d'activité étroit, de faibles concentrations sériques atteintes, la concentration inhibitrice élevée requise et de plusieurs effets indésirables (Figure 5) [12, 13, 26].

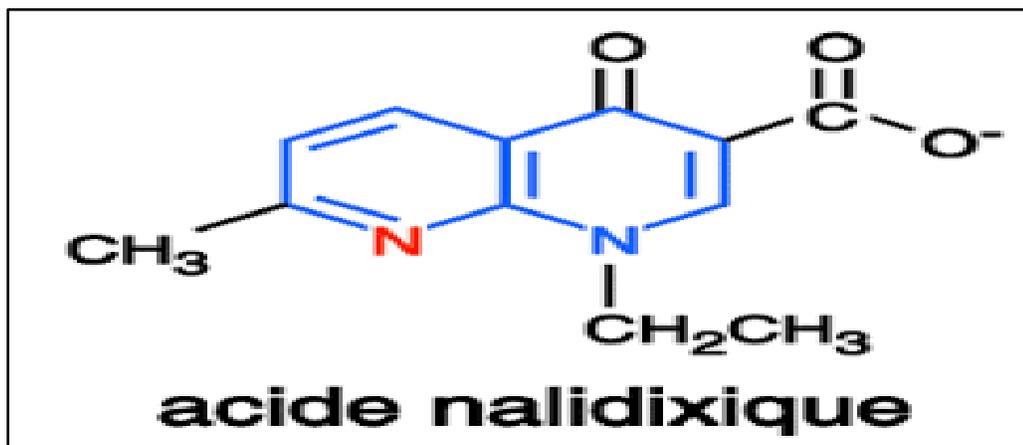


Figure 5 : La structure chimique de l'acide nalidixique [13].

2.1.2. Deuxième génération : (fluoroquinolones)

- **Nadifloxacin** : La nadifloxacin est la première FQN approuvée pour un usage dermatologique, étant classée en deuxième génération. La nadifloxacin a été initialement approuvée pour le traitement de l'acné vulgaire, puis pour d'autres infections cutanées (1998) [27, 28]. La nadifloxacin est une FQN tricyclique très semblable à l'ofloxacin [29, 30] (Figure 6). La modification essentielle est le remplacement dans la position C8 de la fraction méthyl-pipérazine de la structure Ofloxacin avec une fraction 4-hydroxypipéridine [30, 31].

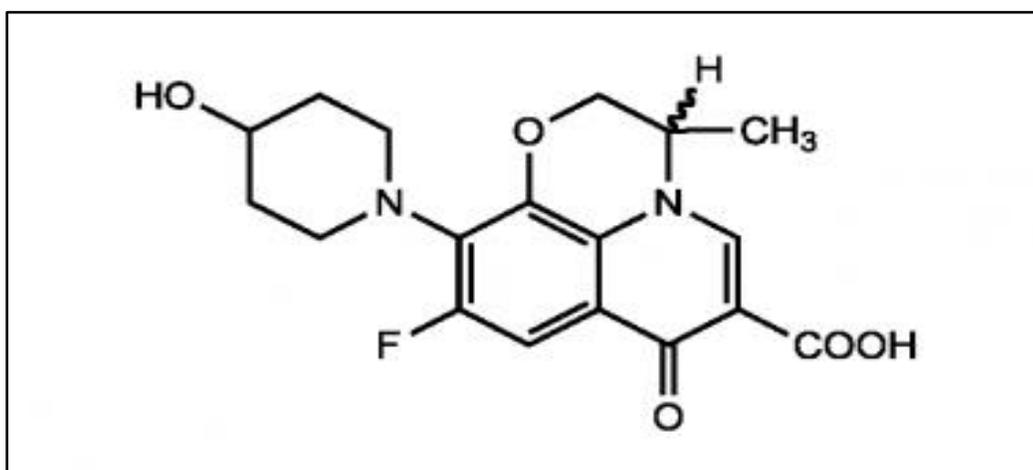


Figure 6 : La structure chimique de Nadifloxacin [17].

- **Norfloxacin** : Un cycle pipérazine en position C7 et un atome de fluor en position C6 augmente l'activité contre les Gram négatif, *Mycoplasma pneumoniae* et *Chlamydia pneumoniae* par inhibition de mécanisme d'efflux (Figure 7) [13, 32].

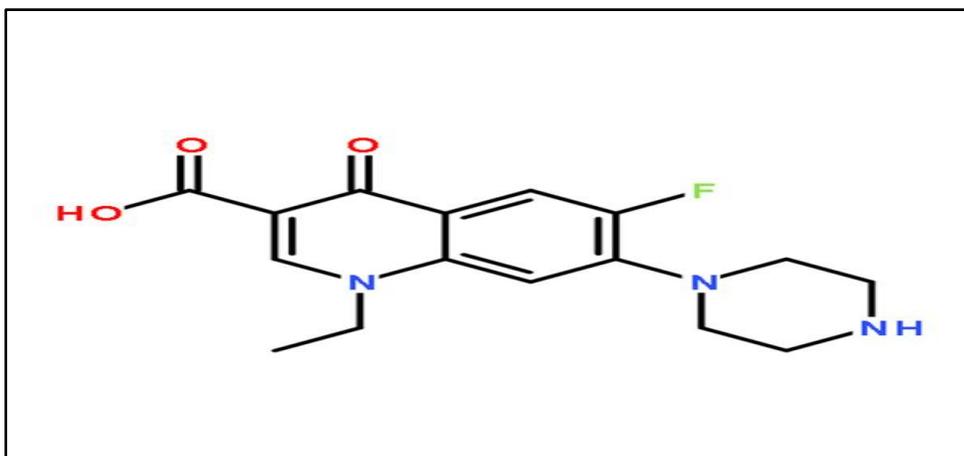


Figure 7 : La structure chimique de Norfloxacin [17].

- **Ciprofloxacine** : L'addition d'un cycle pipérazine en position C7, un atome de fluor en position C6 et un cyclopropyle en position N1 qui améliore l'activité globale (Figure 8). Cette molécule a une puissante activité sur les bactéries Gram négatif, *Mycoplasme pneumoniae* et *Chlamydia pneumoniae* [12, 13, 32].

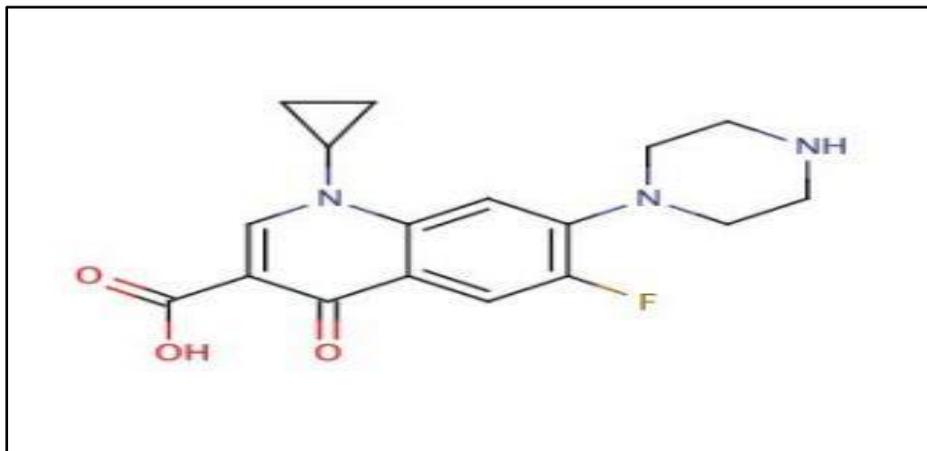


Figure 8 : La structure chimique de Ciprofloxacine [13].

- **Ofloxacin** : (L-isomère = levofloxacin) Un groupe méthyl pipérazine en position C7 donne à la molécule une activité contre les bactéries Gram positif tandis que le groupe -OCH₂ en position C8 augmente l'activité. L'isomère L est le composé actif (Figure 9) [12,13].

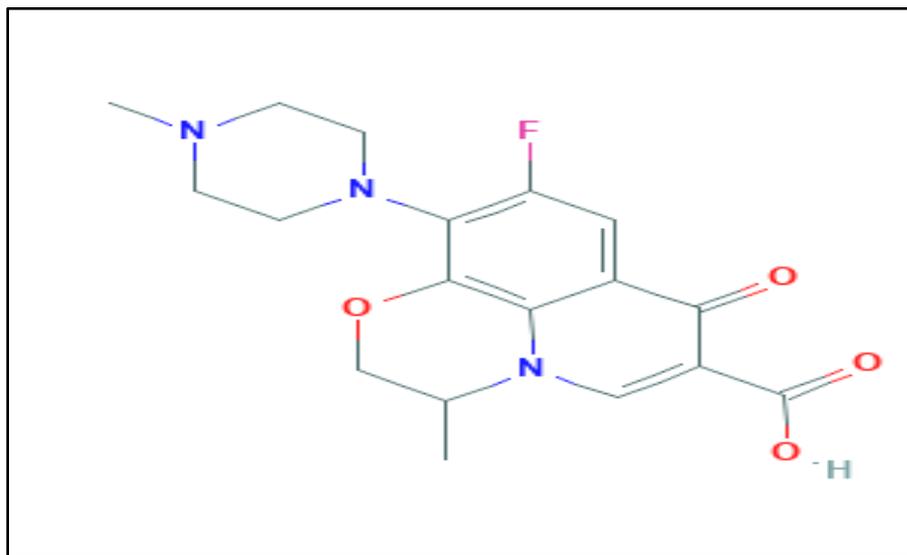


Figure 9 : La structure chimique d'Ofloxacin [17].

- **Pefloxacin** : La pefloxacin est une quinolone qui est la 4-oxo-1,4-dihydroquinoléine qui est substituée aux positions 1, 3, 6 et 7 par des groupes éthyle, carboxy, fluor et 4-méthylpipérazin-1-yle, respectivement (Figure 10) [13].

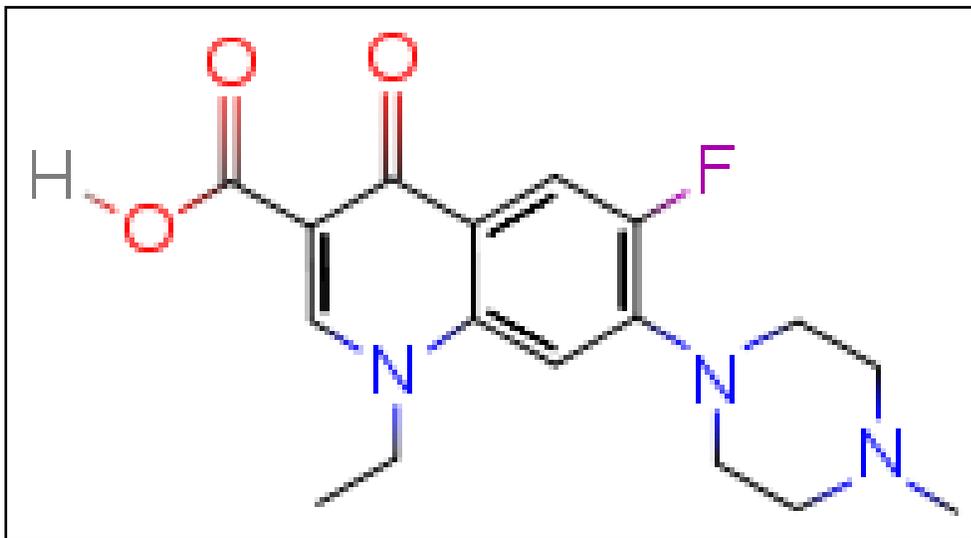


Figure 10: La structure chimique de Pefloxacin [13].

2.1.3. Troisième génération :

- **Gatifloxacin** : L'ajout d'un groupe méthyl pipérazine à la position C7, un groupe méthoxy en position C8 et un cyclopropyle à la position N1 (Figure 11) [13].

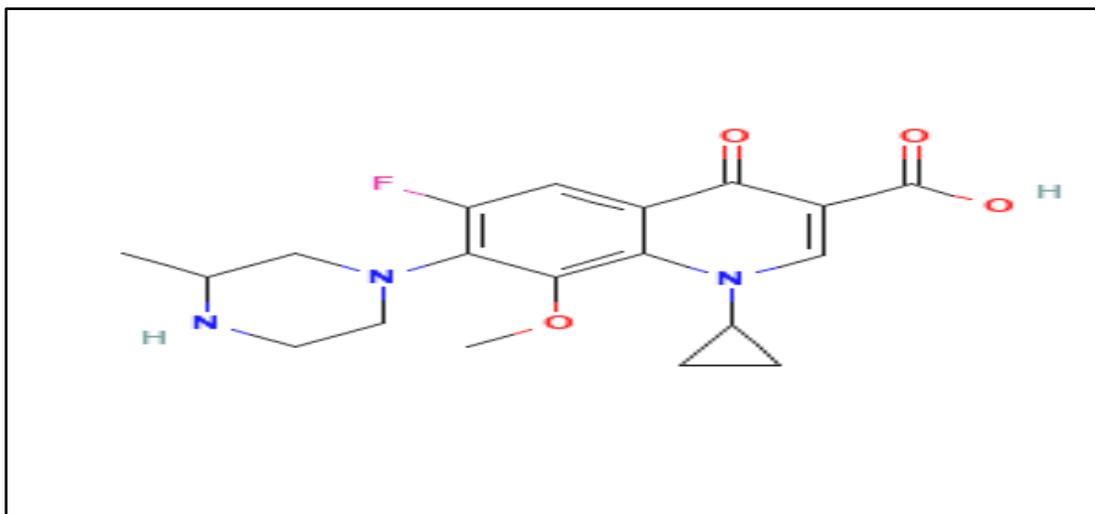


Figure 11 : La structure chimique de Gatifloxacin [17].

- **Lévofloxacine** : Comme toutes les fluoroquinolone, la lévofloxacine est une acide quinolone carboxylique fluorée. Il s agit d'une molécule chirale et l'énantiomère pur du médicament racémique ofloxacine (Figure 12) [33,34].

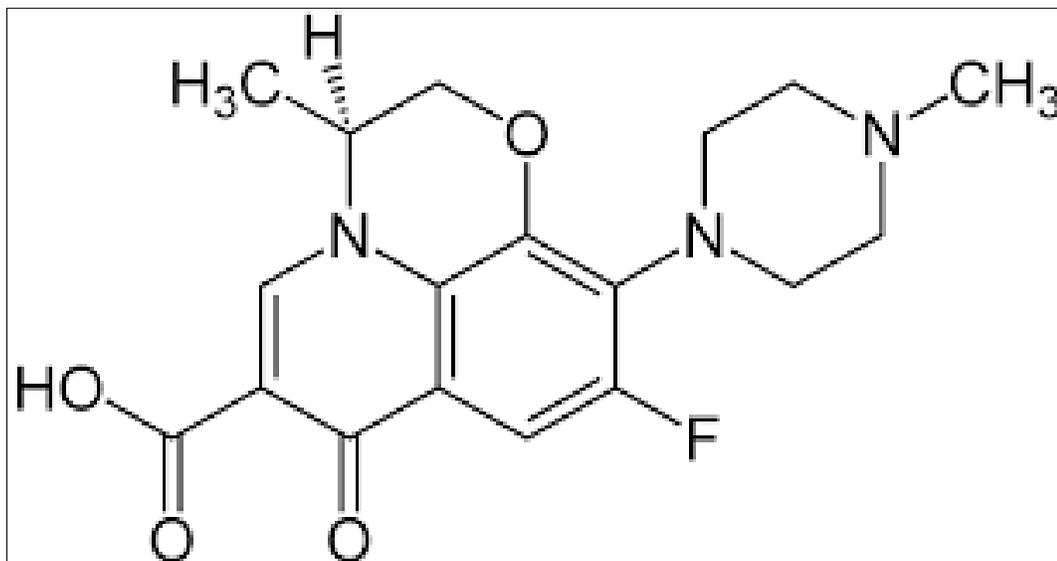


Figure 12 : La structure chimique de Lévofloxacine [17].

2.1.4. Quatrième génération :

- **Moxifloxacine** : l'ajout d'un groupe azabicyclo à la position C7, -OCH₃ à la position C8 et un cyclopropyle en position N1 (Figure 13) [13].

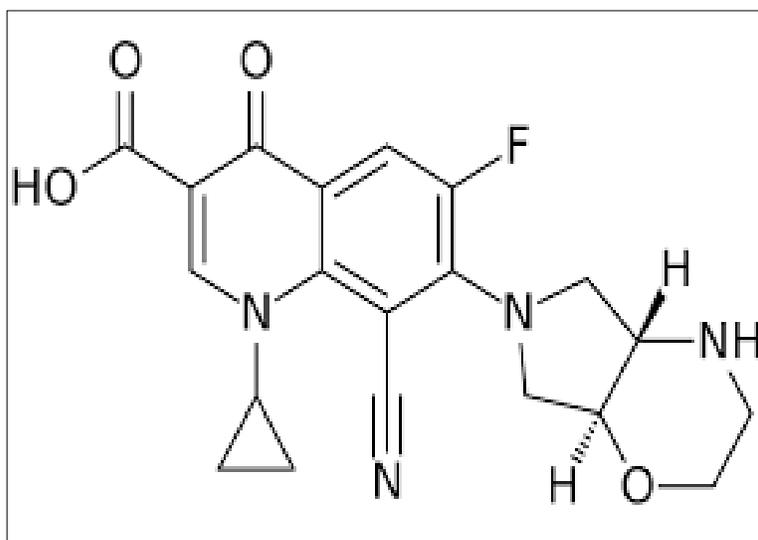


Figure 13 : La structure chimique de Moxifloxacine [17].

- **Finafloxacin** : un dérivé des fluoroquinolone avec un substituant 8-cyano et un fragment 7-pyrrolo-oxazinyle (Figure 14) [35].

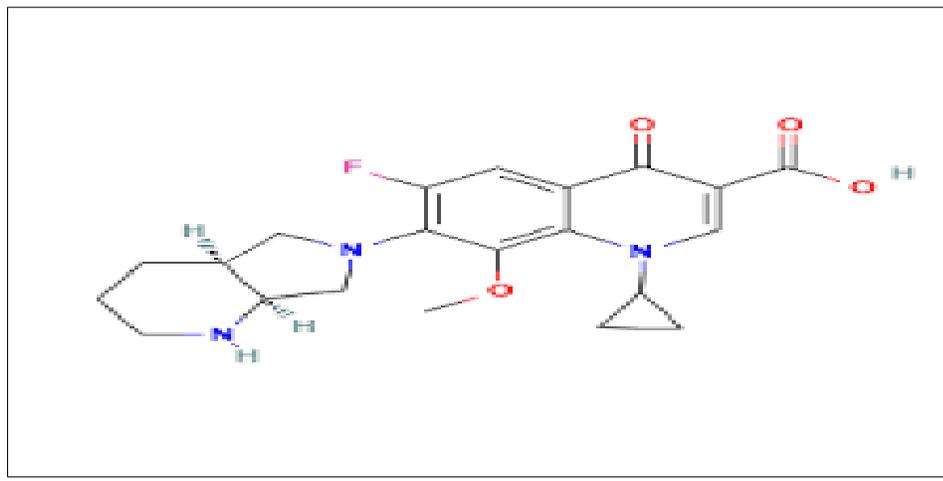


Figure 14 : La structure chimique de la Finafloxacin [17].

- **Délafloracin** : La délafloracin est une FQN récemment approuvée avec une structure chimique anionique, de la quatrième génération (Figure 15) [36,37]. La délafloracin diffère des autres FQN par le substituant 3-hydroxy azétidinyle à le poste C7. De plus, en position N1, la délafloracin a un 6-amino-3,5-difluoropyridinyle qui agrandit considérablement la surface moléculaire de la molécule, ce groupe est responsable de l'activité contre les bactéries Gram positif [38, 39]. Le fragment 3-hydroxy azétidinyle en position C7 confère des propriétés acides et, par conséquent, la délafloracin se comporte comme un acide faible [38, 39].

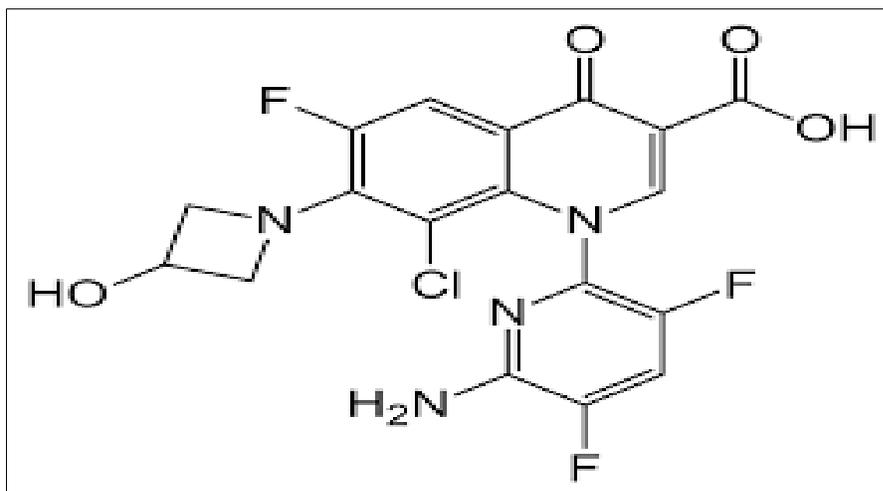


Figure 15 : La structure chimique de Délafloracin [17].

- **Bésifloxacine** : La Bésifloxacine est un chloro-fluoroquinolone inclus dans la quatrième génération (Figure 16) [12]. La substitution à la position N1 dans la structure FQN est essentielle pour son action antimicrobienne. Il a été démontré que le substituant en position N1 contrôle l'activité bactérienne (puissance) et certaines propriétés pharmacocinétiques, comme l'augmentation du volume de distribution et la biodisponibilité [3]. Il a été considéré que le fragment cyclopropyle de la position N1 du noyau QN confère une activité à la Bésifloxacine contre les bactéries aérobies [13].

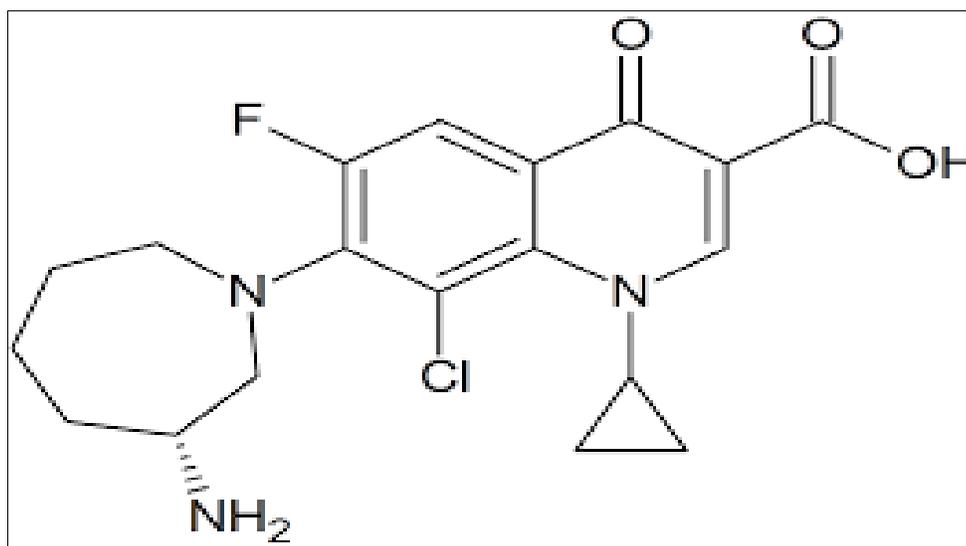


Figure 16 : La structure chimique de la Besifloxacine [17].

- La classification des quinolones et fluoroquinolones par génération, selon son usage (humaine / vétérinaire) et son statut (Approuvée par FDA / Retiré de marché) sont rassemblées dans le tableau ci-dessous (Tableau 1) :

Tableau 1 : Les représentants de la classe des QN antibactériens et leur approbation.

Génération	QN	Utilisation et statut	Références
1 ^{ère}	acide Nalidixique	Humain et vétérinaire	[14,15]
1 ^{ère}	acide Oxolinique	Retiré du marché	[14,15]
1 ^{ère}	acide Piromidique	Retiré du marché	[14,15]
1 ^{ère}	Cinoxacine	Retiré du marché	[14]
1 ^{ère}	Flumequine	Vétérinaire	[14,15]
1 ^{ère}	acide Pipemidique	Retiré du marché	[14]
2 ^{ème}	Norofloxacin	Approuvé par la FDA en 1989	[14]
2 ^{ème}	Pefloxacin	Approuvé en France depuis 1985	[14,17]
2 ^{ème}	Enoxacin	Retiré du marché	[3,14, 15]
2 ^{ème}	Fleroxacin	Retiré du marché	[14,15, 18]
2 ^{ème}	Ofloxacin	Approuvé par la FDA en 1990	[14,15]
2 ^{ème}	Temafloxacin	Approuvé par la FDA en 1992	[8,18, 19]
2 ^{ème}	Lomefloxacin	Approuvé par la FDA en 1992	[3]
2 ^{ème}	Tosufloxacin	Vétérinaire	[8,15, 20]
2 ^{ème}	Ciprofloxacin	Humain et vétérinaire	[14,15]
3 ^{ème}	Enrofloxacin	Vétérinaire	[14,15, 21]
3 ^{ème}	Sparfloxacin	Approuvé par la FDA en 1996	[3,14, 15]
4 ^{ème}	Prulifloxacin	Approuvé seulement en Japon	[14,22, 23]
3 ^{ème}	Orbifloxacin	Vétérinaire	[14,24]
2 ^{ème}	Nadifloxacin	Approuvé en Japon en 1993	[25,27]
3 ^{ème}	Grepafloxacin	Retiré du marché	[3,15]
3 ^{ème}	Clinafloxacin	Retiré du marché	[3,14]
3 ^{ème}	Danofloxacin	Vétérinaire	[14,15, 28]
4 ^{ème}	Trovafoxacin	Retiré du marché	[3,14, 15]
3 ^{ème}	Levofloxacin	Approuvé par la FDA en 1996	[14,15, 29]
2 ^{ème}	Sarafloxacin	Retiré du marché	[14,15, 30, 31]
3 ^{ème}	Balofloxacin	Approuvé par la FDA en 2001	[23,32]
3 ^{ème}	Marbofloxacin	Vétérinaire	[14,15, 33]
4 ^{ème}	Moxifloxacin	Approuvé par la FDA en 1999	[3,29, 34]
2 ^{ème}	Difloxacin	Vétérinaire	[14]
3 ^{ème}	Pradofloxacin	Vétérinaire	[35,36]
4 ^{ème}	Delafloxacin	Approuvé par la FDA en 2017	[37,24]
3 ^{ème}	Gatifloxacin	Approuvé par la FDA en 2003	[3,23, 43, 44]
4 ^{ème}	Gemifloxacin	Retiré du marché	[3,25, 29, 45]
4 ^{ème}	Besifloxacin	Approuvé par la FDA en 2009	[46]
4 ^{ème}	Finafloxacin	Approuvé par la FDA en 2017	[42,47, 50]
4 ^{ème}	Garinofloxacin	Retiré du marché	[3,21, 51, 52]
4 ^{ème}	Nemonoxacin	Approuvé par la FDA en 2006	[53,54]
4 ^{ème}	Zabofloxacin	Approuvé par la FDA en 2015	[55,56]
4 ^{ème}	Sitafoxacin	Approuvé par la FDA en 2012	[57,59]

2.2. Spectre d'action des quinolones :

Les quinolones sont des antibiotiques à large spectre, que possèdent une activité sur les bactéries à Gram négatif, certaines bactéries à Gram positif, et certains anaérobies. Cependant chacune d'entre elles possède un spectre d'activité particulier :

2.2.1. Première génération :

Les quinolones de 1^{ère} génération (l'acide nalidixique) se caractérisent par un spectre d'activité étroit. Elles sont principalement actives sur les bactéries à Gram négatif, en particulier sur les entérobactéries, à l'exception de *Pseudomonas aeruginosa* [40].

Les FQs de première génération ne sont pas actives sur les germes Gram positif. Elles sont peu actives sur les streptocoques et *Listeria spp* [12,13].

S. aureus a acquis un niveau de résistance qui empêche l'usage pratique de ces molécules. Les FQs de première génération ne sont pas actives contre les germes anaérobies [12,41].

2.2.2. Deuxième génération :

Les FQs de la deuxième génération : la ciprofloxacine, l'Énoxacin et la Norfloxacine ont un spectre d'activité plus large que celles de la première génération [12], couvrant les germes Gram négatif, Gram positif et les anaérobies. Elles présentent une activité intrinsèque beaucoup plus élevée vis-à-vis des germes Gram (+) et sont donc utiles dans la plupart des infections, avec toutefois une efficacité limitée (CMI élevée) sur les streptocoques et sur certains *S. aureus* multi-résistants rendant impossible l'utilisation clinique de la molécule pour ces deux indications [12,41].

L'énoxacin, la norfloxacine et la ciprofloxacine, qui ont pu inhiber tous les organismes Gram négatif, y compris les espèces de *Pseudomonas aeruginosa* [42]

La Levofloxacine et Loméfloxacine ont une activité contre les Gram négatif, certaines bactéries à Gram positif et les *Staphylococcus aureus*. [12,43]

De plus la levofloxacine a une activité contre les *Enterobacteriaceae* et la *Streptococcus pneumoniae* Résistant à la pénicilline [35]

La nadifloxacinine s'est avérée efficace contre les bactéries à Gram positif (y compris les SARM et les staphylocoques à coagulase négative), les bactéries aérobies à Gram négatif et les bactéries anaérobies [28].

Une activité antibactérienne supérieure de la nadifloxacinine a été rapportée par comparaison avec la ciprofloxacine, la clindamycine et l'érythromycine contre *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline (SASM) et SARM [44].

La pefloxacine a une bonne activité antibactérienne contre les Gram négatif, dont la plupart espèces d'*Enterobacteriaceae* et *Haemophilus*, *Neisseria* et *Legionella*.

Il y a aucune différence entre l'activité de pefloxacine et son métabolite, contre *N. gonorrhoeae* et *H. influenzae*. Elle est plus active que la nortloxacine contre *Moraxella catarrhalis*, la pefloxacine est moins active que la ciprofloxacine contre *Pseudomonas aeruginosa*.

La pefloxacine présente un large spectre d'activité contre un grand nombre de Gram négatif et positif [42].

2.2.3. Troisième génération :

Les FQs de la troisième génération : Sparfloxacine, Grepafloxacine, Clinafloxacine et Gatifloxacine conservent l'activité de la deuxième génération, de plus couvrent une activité contre les bactéries sensibles et résistantes à la pénicilline et *S. pneumoniae* [12,13,41].

La Gatifloxacine a un Large spectre incluant les *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus sp* et les pathogènes à Gram négatif [12,13].

2.2.4. Quatrième génération :

Le spectre d'activité des composés de quatrième génération (Moxifloxacine, Gemifloxacine, Trovafloxacine et Garenoxacinine) couvre tous les critères de la troisième génération (Gram -, Gram+, anaérobies, bactéries sensibles et résistants à la pénicilline, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus*) avec l'augmentation de l'activité contre les organismes anaérobies [38,39].

La Delafloxacine couvre une activité contre les Gram positive (plus les *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline) et les Gram négative pathogènes [37].

La Besifloxacin et la Finafloxacin possèdent une activité contre :

Les *Streptococcus pneumoniae*, les *Staphylococcus epidermidis*, les *Staphylococcus aureus*, les *Haemophilus influenza*, les *Moraxella catarrhalis*, et les *Corynebacterium sp* et hyper active contre les *Pseudomonas aeruginosa* et les *Staphylococcus aureus* [45].

2.3. Relation structure-activité des quinolones antibactériennes

Il est très important d'indiquer la structure pharmacophore qui est essentiel pour maintenir l'activité antibactérienne (Figure 17) :

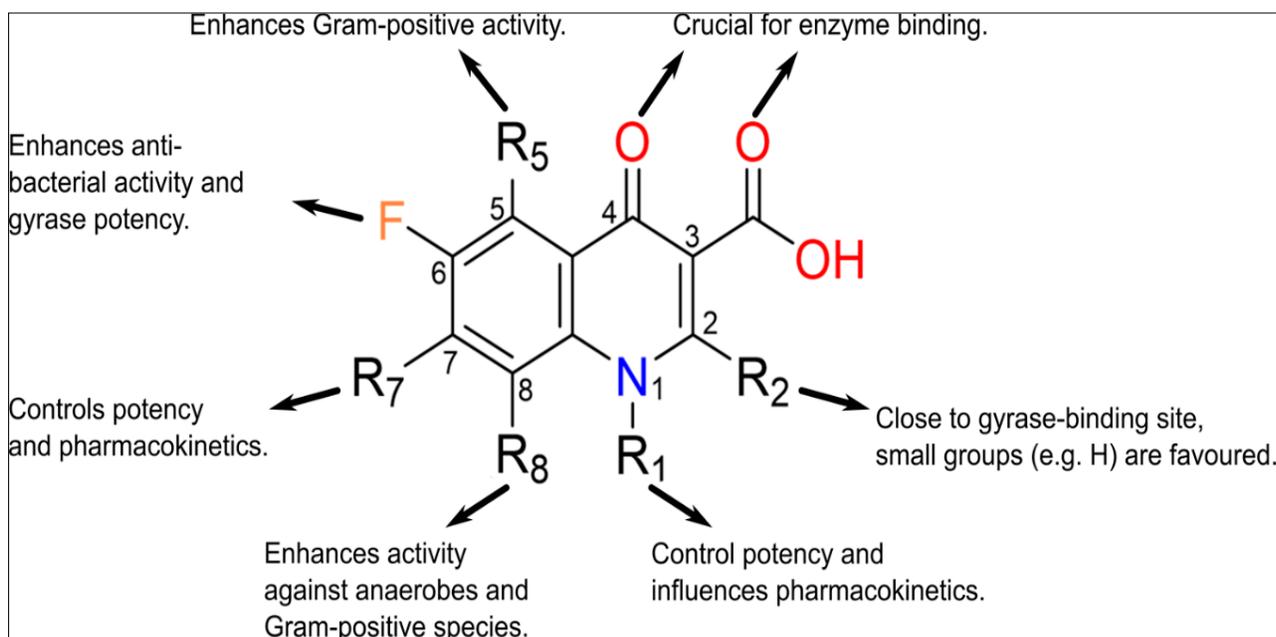


Figure 17 : Les relations structure-activité (RSA) observées des substitutions de noyau de quinolone [46].

2.3.1. Position 1

La position 1 fait partie du complexe de liaison enzyme-ADN et a une interaction hydrophobe avec le grand bosquet d'ADN [47]. Une fraction cyclopropylique est maintenant considérée comme la modification la plus puissante ici, suivie de la fraction 2,4-difluorophényl qui est favorisée contre les bactéries anaérobies [48].

2.3.2. Position 2

La position 2 est très proche du site de liaison de l'ADN gyrase (ou topoisomérase IV). On croit donc que tout substituant encombrant peut inhiber l'accès à la gyrase d'ADN et se traduit par un niveau inférieur d'activité microbiologique. Seul le soufre, incorporé dans un petit anneau, a pu remplacer l'hydrogène à la position 2. Pour accomplir ceci chercheurs ont reconfiguré les positions 3 et 4 [49,50].

2.3.3. Position 3 et 4

Les positions 3 et 4 sont considérées comme essentiels pour se lier à l'ADN clivé ou perturbé. Par conséquent, les groupes 3-carboxylate et 4-carbonyl sont considérés comme essentiels à l'activité antimicrobienne [51].

2.3.4. Position 5

Les substituants à la position 5 du noyau quinolone de base semblent avoir la capacité de modifier la configuration stérique globale (structure planaire) de la molécule. On pense que les changements à cette position influent sur l'activité; un groupe amino, hydroxyle ou méthyle peut augmenter de façon marquée l'activité in vitro contre les bactéries Gram-positif. Il a été constaté que le groupe méthyle améliore l'action contre les bactéries Gram-positif mais pas Gram-négatif; halogénure et substituant méthoxy ont tendance à diminuer l'activité [49,52, 63].

2.3.5. Position 6

L'ajout de fluor dans la position 6 améliore nettement l'activité antimicrobienne par rapport aux agents quinolones originaux et donne naissance aux composés fluoroquinolones actuellement largement utilisés et cliniquement efficaces [53].

2.3.6. Position 7

Un substituant tétrahydroisoquinoléine au C-7 semble être un ajout des plus utiles pour les 6-amino-agents, augmentant l'activité in vitro n'importe où de 4 à plus de 100 fois, par rapport à la Ciprofloxacine [52, 55]. Le substituant à la position 7 est considéré comme celui qui interagit

directement avec l'ADN gyrase ou topoisomérase IV [55]. Les substituants optimaux à cette position se sont avérés être des groupes qui contiennent, au minimum, un hétérocycle azoté à cinq ou six membres [49], les plus communes sont les aminopyrrolidines et les pipérazines. Le placement d'une aminopyrrolidine peut améliorer l'activité Gram-positif, tandis qu'une pipérazine augmente généralement la puissance contre *Pseudomonas spp.* Alkylation de l'hétérocycle à cinq ou six membres (pyrrolidines ou pipérazines) améliore également l'activité contre les bactéries à Gram positif [56]. Une observation importante est que l'encombrement accru à la position 7 semble conférer une protection contre les protéines exportatrices d'efflux des bactéries, et diminue la probabilité de résistance bactérienne dans les souches bactériennes de type sauvage. En vrac ici augmente également l'activité anti-anaérobie. [57,51].

2.3.7. Position 8

La position 8 est considérée comme ayant une incidence sur la configuration globale de la stérilité moléculaire, semblable à la position 5 [56]. Par conséquent, les changements apportés ici peuvent avoir une incidence sur l'affinité de la cible, probablement en modifiant l'accès des médicaments aux sites de liaison enzymatique ou d'ADN. L'insertion d'un halogène libre (F ou Cl) à cette position améliore l'activité contre les anaérobies [49,52]. Les substituants halogènes, ainsi que les groupes méthyl ou méthoxy augmentent également l'activité in vitro contre les cocci Gram positif, aux pneumocoques et aux anaérobies et assure un ciblage simultanée des topoisomérase II et IV, réduisant ainsi la possibilité de développement des mutant résistant aux fluoroquinolones [56,60,61,62]. Fait intéressant, les quinolones à huit substitués présentent également des activités bactériostatiques et mortelles accrues contre les mutants GyrA des espèces *Escherichia coli* et *Mycobacterium. Sp* [58]. Un simple hydrogène comme dans la ciprofloxacine ou même un anneau fusionné (par exemple, l'ofloxacine, la levofloxacine) ont toutes deux un pont de benzoxazine entre (C-8 et N-1) conduit généralement à une forte activité contre la topoisomérase IV, avec peu d'activité cliniquement utile contre la gyrase d'ADN. Il a également été démontré que le 8^{ème} substituant optimal combiné à un ajout volumineux à la position C-7 réduit sensiblement le développement de la résistance au fluoroquinolone chez les *Staphylococcus aureus* [59].

✓ Quelle que soit la structure placée sur les différents sites, les substituants aux positions 1, 6, 7 et 8 continuent d'être les déterminants clés de l'activité biologique globale dans les composés en cours de développement [54].

L'évolution de la relation structure-activité des fluoroquinolones peut être résumée dans la figure 18:

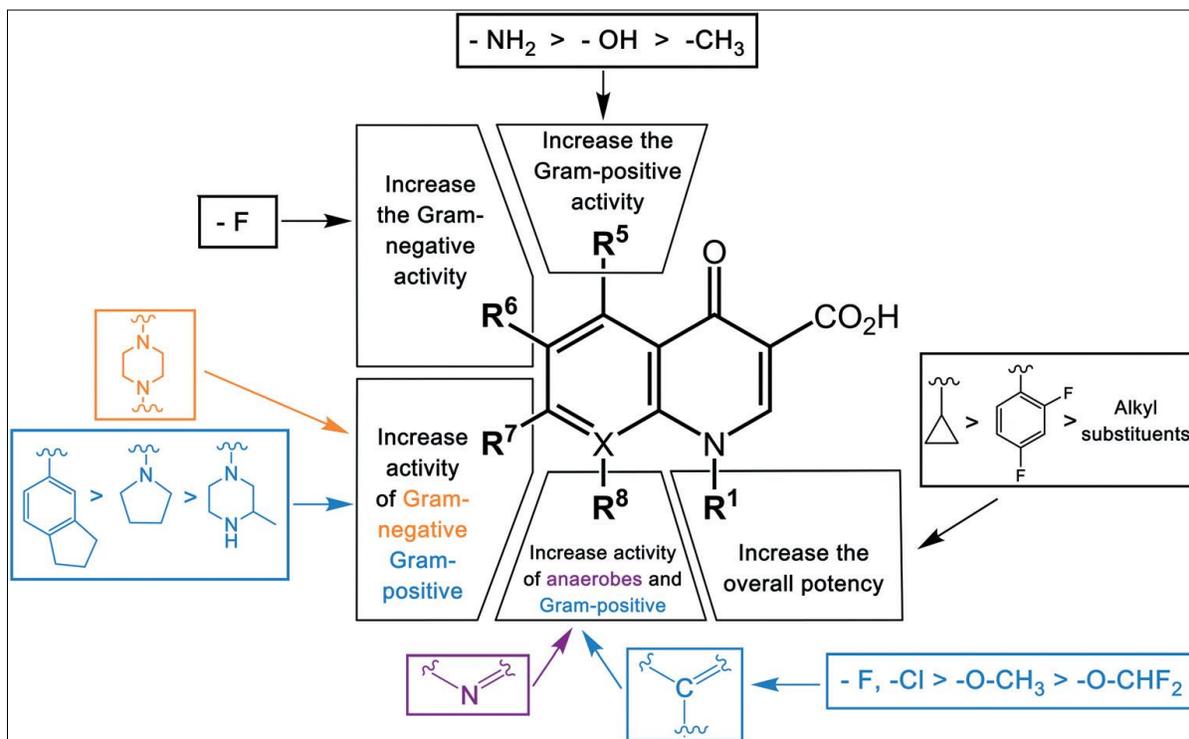
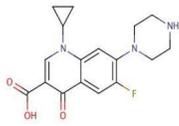
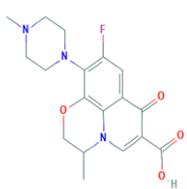
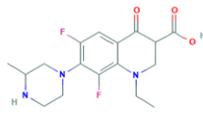


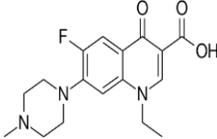
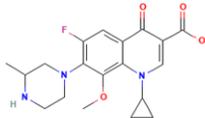
Figure 18 : Relations structure-activité (RSA) des fluoroquinolones.

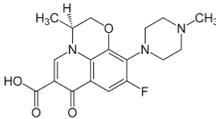
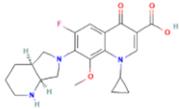
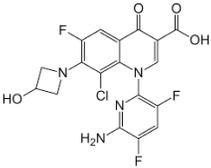
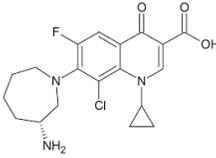
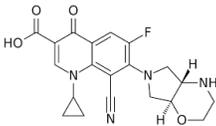
L'activité antibactérienne des quinolones est améliorée par des modifications de différents substituants dans différentes positions. La couleur des groupes correspond au type d'activités. [12].

- La classification des quinolones et fluoroquinolones par génération, selon son spectre d'action et par développement de relation structure-Activité est présentée dans le tableau ci-dessous (Tableau 2) :

Tableau 2 : Aperçu de développement des générations des quinolones.

Génération	Molécules	Structures	Spectre d'action	Modifications structurelles	Relation structure-Activité
1 ^{ère}	Acide nalidixique	 acide nalidixique	Bactéries gram négatif (à l'exception de pseudomonas)	N en position X8 (naphthyridone)	Première molécule des quinolones
2 ^{ème}	Norfloxacine		Tout les bactéries Gram négatif + <i>Chlamydia pneumoniae</i>	(1)L'addition d'un pipérazine en position C7 et (2)L'addition d'un fluor en position C6	(1)Améliore la biodisponibilité et l'activité contre les Gram négatif (inhibe le mécanisme d'efflux)
	Ciprofloxacine		+ <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	(1)L'addition d'un pipérazine en position C7 , (2)L'addition d'un fluor en position C6 ,et (3) un cyclopropyle en position N1	(1) Améliore l'activité contre les gram négatif (2) Augmente la puissance
	Ofloxacine (L-isomère = levofloxacine)		Tout les bactéries Gram négatif et certains bactéries Gram positif (y compris <i>staphylococcus aureus</i> , à l'exception <i>streptococcus pneumoniae</i>) Et certains organismes atypiques	(1)L'addition d'un méthyl pipérazine en position C7, et (2) Un méthoxy en position C8	(1) Augmente l'activité anti-Gram positif (2) Augmente l'activité anti-Gram positif , pénétration dans le tissu et le demi-vie (3)L'isomère L est 4 fois plus actif

	<p>Nadifloxacin</p>		<p>Efficace contre les bactéries à Gram positif (y compris le SARM et les staphylocoques à coagulase négative), les bactéries aérobies à Gram négatif et les bactéries anaérobies.</p> <p>Enterobacteriaceae . Certains agents pathogènes atypiques , Certains pathogènes à Gram positif (y compris <i>Streptococcus pneumoniae</i>), activité modérée sur <i>Staphylococcus aureus</i></p>	<p>(1) En position C8 un Fraction 4 hydroxypiperidine</p>	<p>(1) légère augmentation du caractère hydrophile de la nadifloxacin et augmentation des propriétés acides.</p>
	<p>Pefloxacin</p>		<p>Conserve l'activité de médicaments de 2^{ème} génération , une activité couvre les Gram positif (sensible à la pénicilline et résistant à la pénicilline) et améliore l'activité contre les</p>	<p>(1) L'ajout d'un méthyl piperazine en C7 , (2) un méthoxy en C8 et (3) un cyclopropyle en N1</p>	<p>(1) Améliore l'activité anti-Gram positif et surmonte les inconvénients physiques</p> <p>(2) Augmente l'activité anti-Gram positif , la pénétration dans les tissus et le demi vie</p> <p>(3) Améliore la puissance du drogue</p>
<p>3^{ème}</p>	<p>Gatifloxacin</p>				

	Lévofloxacin		<p>pathogènes atypiques entérobactéries ,Atypique pathogènes, Résistant à la pénicilline <i>Streptococcus pneumoniae</i>.</p>		
4 ème	Moxifloxacin		<p>Couvre toutes Les activités de médicament de la troisième génération et une hyper activité contre les anaérobies</p>		
	Délafloracin		<p>Gram positif (dont SARM) et Pathogènes à Gram négatif</p>		(1)Améliore l'activité anti-Gram-positif mais peut entraîner une baisse de solubilité dans l'eau et par voie orale la biodisponibilité
	Besifloxacin		<p>Pneumonie à streptocoque, <i>Staphylococcus epidermidis</i>, <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Haemophilus influenza</i>, <i>Moraxella catarrhalis</i>, <i>Corynebacterium spp.</i></p>	<p>1) l'addition d'un azabicyclo en C7 ,</p> <p>(2) un méthoxy en C8 et un cyclopropyle en N1</p>	(2)Améliore l'activité anti-Gram positif , la pénétration et le demi vie
	Finafloxacin		<p>Activité à large spectre (très actif contre <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et <i>Staphylococcus doré</i>)</p>		(3)Améliore la puissance de la drogue

Chapitre III : " Les fluoroquinolones"

Mécanisme d'action et résistance

3.1. Définition des fluoroquinolones

Les fluoroquinolones sont des antibiotiques qui viennent des quinolones, d'où la nomination « quinolones de deuxième génération ». Ce sont des antibiotiques de synthèse, qui présente toutes une structure de base commune (Figure 19) :

- Le noyau de base commun est composé de deux cycles aromatiques liés, d'un azote en position un (1), d'une bi liaison en 2 – 3.
- Il présente aussi des composants : un carboxyle en position 3, une cétone en position 4 et un atome de fluor en position 6.
- Les 3 emplacements 2, 3 et 4 ne peuvent être modifiés sans perte plus au moins importante de l'activité biologique.

Le développement de cette classe repose sur la modification du noyau par l'ajout de différents composants en position 1, 7 et 8 ce qui module le spectre d'activité, les effets secondaires et la pharmacocinétique [64]

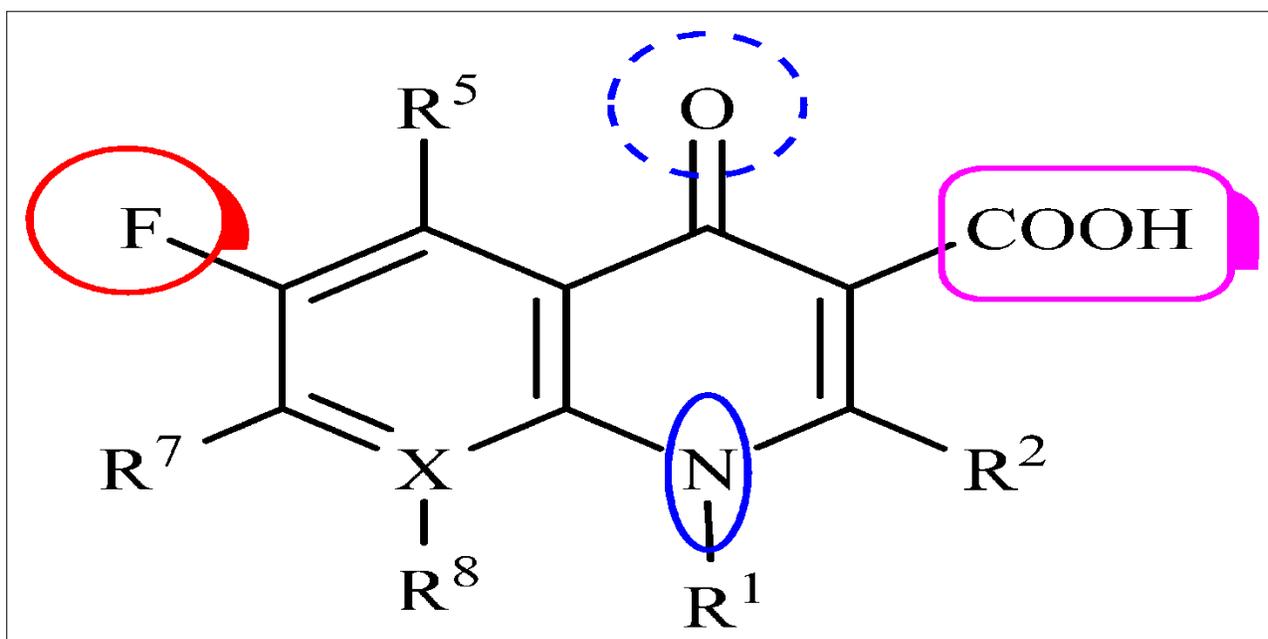


Figure 19 : Structure générale des fluoroquinolones, en utilisant le schéma de numérotation accepté pour les positions sur la molécule. Les radicaux R1, R2, R5, R7 et R8 indiquent les positions possibles pour la modification structurelle; X correspond généralement à un atome de C ou de N [65].

- ❖ Les fluoroquinolones présentent une activité antibactérienne certes, néanmoins présentent d'autres activités notamment :

✓ **L'activité anticancéreuse**

Les progrès récents et les perspectives d'avenir des agents en tant que médicaments dans le domaine de la chimiothérapie ont guidé de nombreux chercheurs à entreprendre leur activité anticancéreuse [66, 67]. Les dérivés du chalcone naturel et synthétique sont prometteurs pour les agents cytotoxiques [68, 69], puisqu'ils peuvent inhiber la prolifération cellulaire du cancer, induire l'apoptose dans divers types de cellules et avoir un effet notable contre la cancérogénèse cutanée [71]. La cytotoxication des dérivés du chalcone est attribuée à leur capacité à inhiber la polymérisation des tubules [70], l'inhibition de l'angiogenèse, l'induction de l'apoptose, l'activité anti-œstrogénique et la résistance multi médicamenteuse ou la combinaison de ces mécanismes [69].

✓ **L'activité antivirale**

Les composés de type quinolone jouent un rôle important dans cette classe car ils ont montré une bonne activité contre l'étape de transfert du brin d'ADN viral médiée par les enzymes intégrases. [72] Plus récemment, les dérivés antibiotiques de la quinolone se sont avérés puissants contre l'étape de transfert de brin de l'activité de l'intégrase et l'utilisation du médicament **Elvitegravir** (dérivé de quinolone) a été approuvée pour cette indication [73]. De plus, l'échafaudage de la quinolone a également montré une interaction avec la transcriptase inverse virale, ce qui en fait une structure prometteuse pour le développement de mécanismes doubles [74], ou uniquement contre la rétro-transcriptase virale [75].

✓ **L'activité antifongique**

Il a également été démontré que les quinolones agissent contre les infections fongiques, soit par leur effet synergique avec d'autres médicaments antifongiques [76, 77], soit en tant que médicaments hybrides, une superposition combinant la Ciprofloxacine en tant que fraction 4-oxo-quinoléine et un dérivé du Fluconazole, un antifongique, lié à la position 7 du noyau quinolone. Cette position est connue pour permettre une diversité chimique et la possibilité d'une optimisation associée à un large spectre et à de bonnes propriétés pharmacocinétiques, comme l'ont rapporté plusieurs auteurs [76, 78, 79].

3.2. Modes d'action des fluoroquinolones à l'échelon moléculaire

Les fluoroquinolones sont une classe d'antibiotiques exerçant leur activité bactéricide via l'inhibition directe de la synthèse de l'ADN en inhibant l'activité de deux topoisomérases bactériennes essentielles de type II : l'ADN gyrase et la topoisomérase IV qui sont des enzymes essentielles impliqués dans les processus cellulaires clés, notamment la modulation du surenroulement chromosomique nécessaire à la synthèse, à la transcription et à la division cellulaire de l'ADN (Figure 20) [80].

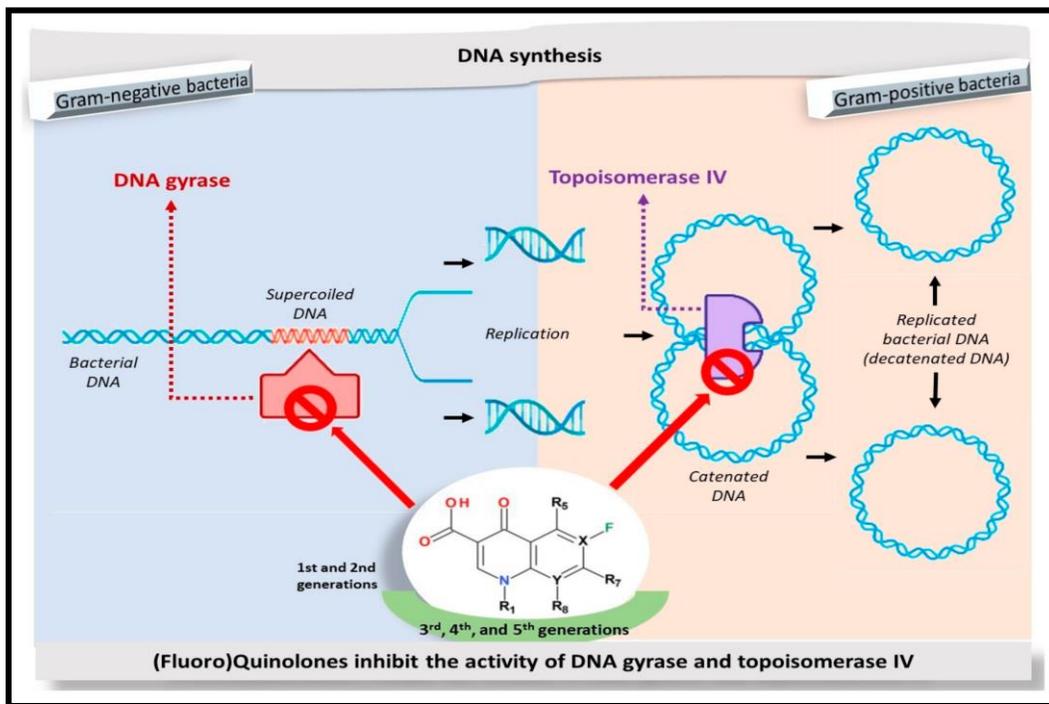


Figure 20 : Mécanisme d'action des fluoroquinolones antibactériennes [13].

3.2.1 Pénétration

Les fluoroquinolones pénètrent par diffusion passive pour les bactéries à Gram positif, qui ne possèdent pas de membrane externe, et ayant une couche épaisse de peptidoglycane.

La pénétration intra-bactérienne des bactéries à Gram négatif se fait par deux voies :

- ❖ **La première voie** : c'est voie des porines pour les fluoroquinolones de petite taille et hydrophiles, cette perméabilité aux fluoroquinolones est non variable et ca dépend des types de porines présents dans les différentes espèces bactériennes.
- ❖ **La deuxième voie** : appartient aux lipopolysaccharides pour les fluoroquinolones hydrophobes par la chélation du magnésium. La concentration de fluoroquinolone dans les cellules bactériennes est due à la perméabilité de la paroi bactérienne et de l'action des systèmes de pompes d'efflux qui rejettent par un système de transport actif l'antibiotique au travers de la membrane cytoplasmique, de la paroi bactérienne et de la membrane externe [64].

3.2.2. La cible moléculaire

Une fois arrivé dans le cytoplasme, les fluoroquinolones vont empêcher de manière sélective la réplication de l'ADN bactérien. Les FQs ciblent deux enzymes qui appartiennent à la famille des topoisomérases II et qui interviens dans la synthèse de l'ADN bactérien : l'ADN-gyrase et la topoisomérase IV [81].

3.2.2.1 L'ADN gyrase

L'ADN gyrase est une enzyme topoisomérase hétérotétramériques de type II qui introduit des torsions superhéliçoidales négatives dans la double hélice d'ADN bactérien en amont de la fourche de réplication, catalysant ainsi la séparation des chromosomes filles, Cette activité est essentielle pour l'initiation de la réplication de l'ADN et permet la liaison des protéines d'initiation, c'est la seule gyrase qui peut introduire un surenroulement négatif. L'ADN gyrase est composée de deux sous-unités monomériques GyrA et deux GyrB (A2B2) [81-83].

3.2.2.2. Topoisomérase IV

La Topoisomérase IV est une enzyme bactérienne de type II qui utilise l'hydrolyse de l'ATP pour décaténer les produits de réplication [83], détendre (bien que moins efficacement) le surenroulement positif et négatif et les nœuds d'ADN. La topoisomérase IV (C2E2) est composée

de quatre sous-unités monomères homologues, dont deux sont de type ParC (GrlA chez *Staphylococcus aureus*) et deux ParE (Grl B chez *Staphylococcus aureus*) [84].

3.2.2.3. Le rôle des topoisomérases

La Topoisomérase IV montre quelques différences structurelles de la AND gyrase; contrairement à la gyrase, il est incapable d'introduire des surenroulements négatifs dans l'ADN [85], Topoisomérase IV est également environ 100 fois plus active à la décaténation in vivo que la gyrase de l'ADN [86]. Bien que la Topoisomérase IV, et non la gyrase, soit responsable de la décaténation in vivo, les mutants de la gyrase ont du mal à décaténer leurs chromosomes. Cette découverte implique que la compaction de l'ADN par la gyrase est nécessaire pour l'action du topo IV [87], et en effet, l'un des rôles de la gyrase peut être considéré comme une caténane d'ADN surenroulée pour en faire de meilleurs substrats pour le topo IV [88]. Il semble que malgré leurs similitudes de séquence, la gyrase et le topoisomérase IV ont des rôles cellulaires tout à fait distincts [86, 87]. La Topoisomérase IV a le rôle prédominant dans la décaténation, tandis que la gyrase est la seule enzyme surenroulant (Figure 21) [88, 89].

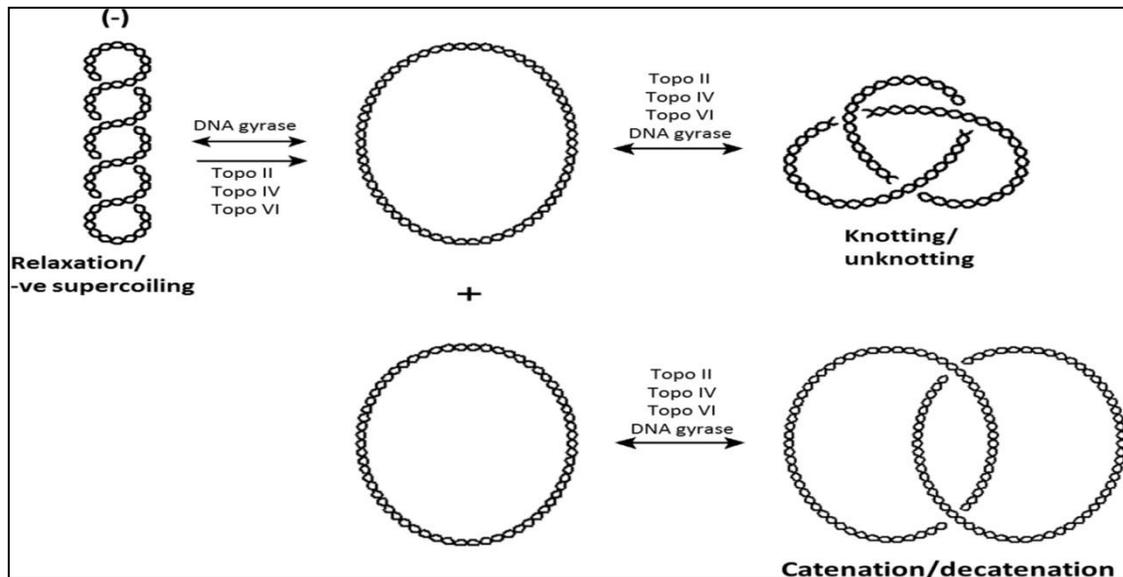


Figure 21 : Réactions effectuées par topoisomérases IV et de l'ADN gyrase [81].

La Topoisomérase IV joue également un rôle majeur dans la ségrégation chromosomique après répllication de l'ADN à l'aide de protéines motrices et des composants cytosquelettiques [90, 91].

En général, l'ADN gyrase est plus sensible à l'activité des fluoroquinolones chez les bactéries Gram négatives, tandis que la topoisomérase IV est plus sensible chez les bactéries à Gram positif. IL existe des exceptions à cette règle existent, y compris, notamment, pour *Streptococcus pneumoniae*, où l'activité contre la gyrA plutôt que ParC semble être la plus importante. Les mycobactéries ne possèdent que l'ADN gyrase, et l'activité de la fluoroquinolone se fait donc par interaction avec cette seule enzyme [87].

3.2.3. Mécanisme d'action des fluoroquinolones

Les quinolones inhibent le surenroulement et la relaxation de l'ADN en se liant à la gyrase et à l'ADN et la stabilisation du complexe gyrase-ADN-clivé (Figure 22) [92, 93]. Ceci est également vrai pour la topoisomérase IV, qui est la cible principale chez un certain nombre d'espèces à Gram positif [94, 95]. Cependant, cela dépend souvent de la quinolone spécifique, et il a été démontré que certaines quinolones ciblent les deux enzymes de façon égale [96-99].

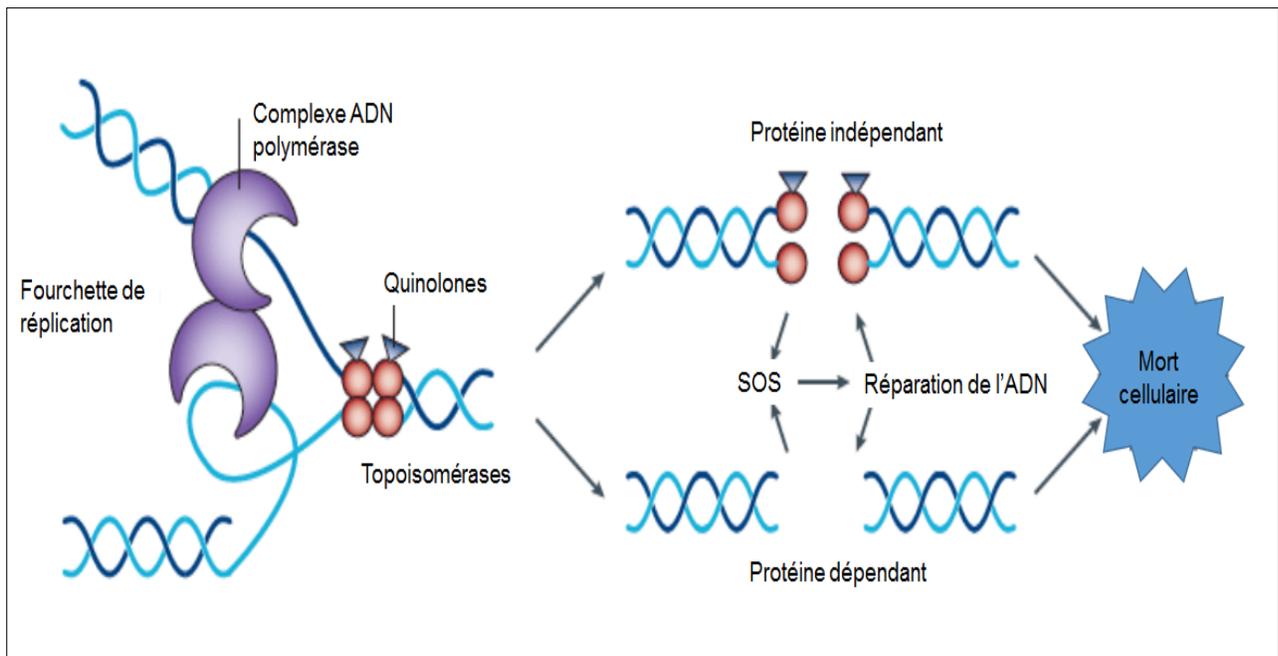


Figure 22: Effet des quinolones sur l'ADN gyrase et la topoisomérase IV [92].

Les structures cristallines publiées en 2009 et 2010 indiquent un modèle convaincant susceptible de représenter le principe et le mode de liaison le plus stable [100,101]. Dans ce modèle, on constate que le médicament est intercalé entre des bases d'ADN au site de clivage de l'ADN ; l'intercalation de quinolones dans l'ADN a été proposée à partir de travaux antérieurs. Le modèle d'intercalation représente une explication maintenant bien établie de la liaison FQ, dans laquelle le médicament se lie à la région de porte de l'ADN de l'enzyme tout en intercalant partiellement dans l'ADN du substrat (Figure 23).

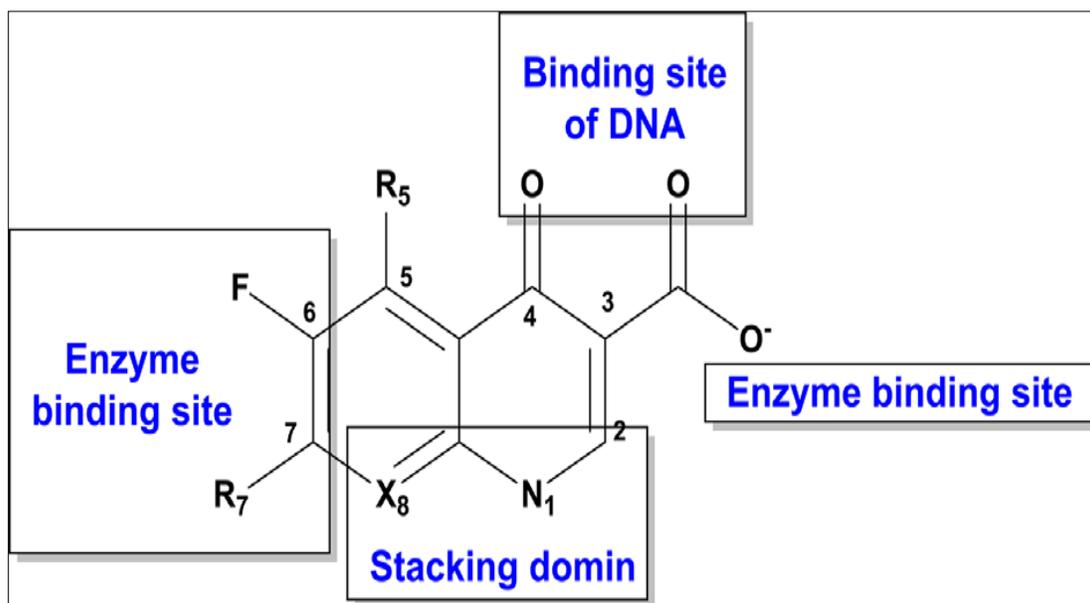


Figure 23 : La liaison entre l'ADN, la topoisomérase et les fluoroquinolones [17].

Il semble que les médicaments puissent tirer partie de la structure modifiée de l'ADN au site de clivage pour intercaler entre les bases d'ADN aux sites de rupture. Dans les structures de cristaux de rayons X, une molécule FQ a été trouvée pour intercaler entre les bases à chaque rupture d'ADN, induisant un pli. Le substituant C-7 de la FQ dépasse de la ADN légèrement, évitant des conflits défavorables avec les bases d'ADN de chaque côté. Ce modèle aussi explique l'action accrue des fluoroquinolones sur les quinolones de première génération, où le substituant fluoré perturbe probablement l'équilibre électronique de la structure partiellement aromatique et renforce les interactions pi-empilage avec les bases d'ADN [102]. Les substituant carbonyles en C-3 et C-4 contribuent un contact essentiels et sous-tendent la formation d'un pont ionique eau-métal. On a constaté que ce pont d'ions eau-métal assurait la médiation des interactions entre

le médicament et l'enzyme cible; il s'agit d'un ion Mg^{2+} non catalytique dans un complexe octaédrique avec quatre molécules d'eau et les oxygènes carbonyles C-3/C-4 de la fluoroquinolone utilisée. Deux de ces ligands d'eau interagissent avec les résidus enzymatiques, S83 et D87, en GyrA, complétant le pont. Interactions entre la position 466 dans GyrB et 7 l'anneau C-7 de la FQ est également important pour la fixation du composé [103-105]. Ces interactions entre les quinolones et le complexe topoisomérase-ADN emprisonnent la topoisomérase sur l'ADN, ce qui rend l'enzyme incapable de surenroulé ou de détendre l'ADN. Ce complexe topoisomérase-ADN-quinolone transforme également l'enzyme en une protéine toxique qui bloque la réplication [106, 107], et le mécanisme de transcription [108], ce qui peut causer des ruptures létales à double brin [95, 108, 109].

3.2.4. Les Propriétés bactériologiques des fluoroquinolones

Les quinolones tuent les bactéries lentement ou rapidement, selon leur concentration. À des concentrations qui sont deux fois plus élevées que la concentration minimale inhibitrice (CMI), les bactéries sont tuées après un traitement à la quinolone pendant la nuit, tandis qu'à des concentrations 5 à 10 fois plus élevées que la CMI, les bactéries meurent après quelques heures d'exposition à la quinolone [110,111]. La lenteur ou la rapidité des tueries n'est pas bien comprise. Nous savons que le premier stade de la létalité de la quinolone est la liaison de la quinolone à un complexe topoisomérase-ADN-clivage. Les complexes de clivage contiennent de l'ADN brisé qui ne peut pas être réensemencé par la même topoisomérase si la quinolone est présente. Cependant, les complexes de clivage et leurs cassures « cachées » d'ADN sont réversibles, il doit donc y avoir d'autres événements qui causent la mort bactérienne [112]. Selon que le complexe de clivage est traité, on pense que la mort bactérienne peut survenir dans deux cas:

- **Le complexe de clivage n'est pas traité** : la réplication et la transcription de l'ADN sont bloquées, conduisant finalement à la mort cellulaire : **mort lente** (Figure 24).
- **Le complexe de clivage est traité** : (soit en supprimant la gyrase de l'ADN avec une protéine inconnue ou parce que les sous-unités de la gyrase se dissocient) et l'ADN brisé n'est pas réparé, il provoque la fragmentation chromosomique, qui tue rapidement la cellule : **mort rapide** (Figure 24).

La présence d'ADN brisé et, peut-être, les complexes de clivage provoquent également l'accumulation des espèces réactives d'oxygène intracellulaires (ROS), ce qui peut conduire à plus de ruptures d'ADN. Les dommages à l'ADN induits par la quinolone peuvent être réparés (au moins en partie), ce qui peut avoir des conséquences importantes pour la survie de la cellule à la quinolone (Figure 24) [113,114].

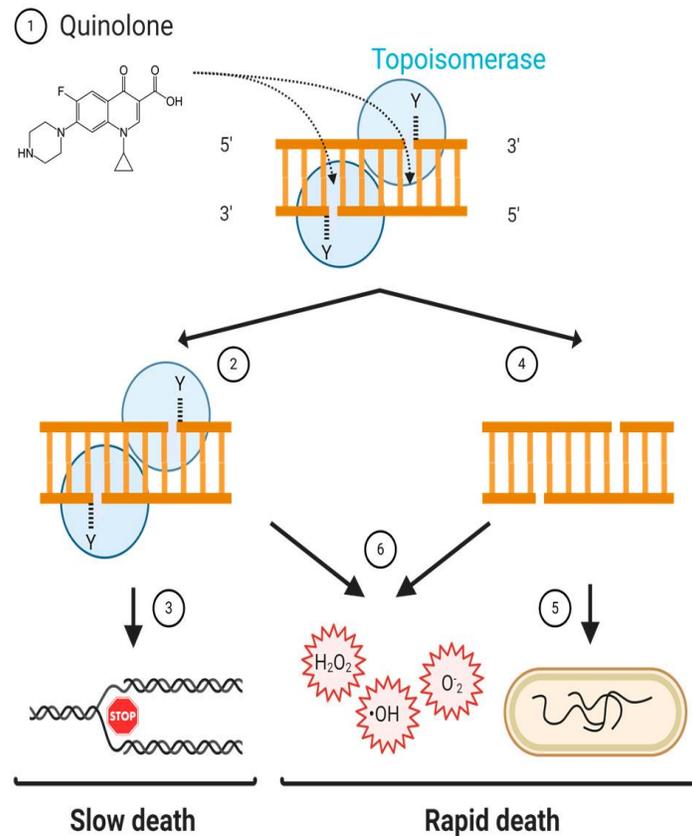


Figure 24 : Modèle de létalité de la quinolone [46].

(1) Les quinolones stabilisent le complexe de clivage topoisomérase-ADN dans lequel il y a une rupture double-brin. (2) Si le complexe de clivage n'est pas résolu, (3) la réplication et la transcription sont impossibles, ce qui entraîne une mort lente des cellules bactériennes. (4) Si la topoisomérase est enlevée, la rupture du double brin est libre, et si elle n'est pas réparée (5), elle mène à la fragmentation du chromosome, qui provoque la mort rapide des cellules bactériennes. (6) Le complexe de clivage stabilisé, ou l'élimination de la topoisomérase du complexe de clivage, pourrait conduire à l'accumulation d'espèces réactives d'oxygène (ROS) qui peuvent causer la mort cellulaire bactérienne rapide [46].

3.2.4.1. Mort lente

3.2.4.1.1. Bloc de réplication et de transcription

À de faibles concentrations, les quinolones bloquent la réplication et la transcription en inhibant la gyrase et le topo IV, qui sont des enzymes essentielles lors de la réplication et de la transcription [115,116]. La progression de fourche de réplication provoque des surenroulements positifs à accumuler en avant de la fourche [117,88], ces surenroulements positifs doivent être résolus, car une accumulation provoquera une grande quantité de contraintes de torsion qui peut bloquer la réplication [118]. Les principaux composants de la machinerie de réplication et de transcription, les polymérase d'ADN et d'ARN [107,108], sont bloqués par des complexes gyrase-quinolone-ADN, et le même arrive aux fourches de réplication [119]. Cependant, l'arrêt de la réplication avait peu et il est donc peu probable qu'elle soit la cause de la mort provoquée par la quinolone. En fait, la mort provoquée par la quinolone était corrélée à la libération de cassures d'ADN provenant de complexes gyrase-clivage [112]. Ces ruptures mortelles d'ADN ne proviennent pas du blocage de la réplication mais se produisent après que la gyrase piégée est retirée de l'ADN [120,121].

3.2.4.1.2. L'Inhibition de l'ADN et synthèse de l'ARN

La principale conséquence de l'arrêt des fourches de réplication et des bulles de transcription est l'inhibition de la synthèse de l'ADN et de l'ARN. Les taux de synthèse de l'ADN et de l'ARN diminuent rapidement en présence de quinolones [106,112,122], ce qui correspond à l'inhibition de la croissance. Toutefois, l'inhibition de la synthèse de l'ADN induite par la quinolone est réversible, c'est-à-dire que la synthèse de l'ADN reprend après le retrait du médicament, de sorte que, comme l'inhibition de la réplication, il est peu probable qu'elle cause la mort cellulaire [123]. Néanmoins, il a été proposé que la mort lente de la quinolone (qui se produit lorsque les bactéries reçoivent de longs traitements à la quinolone à deux fois la CMI) puisse être causée par des événements secondaires stimulés par l'inhibition de la réplication [124].

3.2.4.2. Décès rapide

3.2.4.2.1. Traitement de la gyrase empoisonnée à la quinolone

Cette létalité apparaît surtout lorsque les sous-unités de gyrase empoisonnées à la quinolone se dissocient ou sont retirées de l'ADN [109], en principe, les complexes gyrase-clivage pourraient être éliminés par une protéine (p. ex., une nucléase qui se fend à côté du lien gyrase-ADN, une protéase qui traite la topoisomérase ou une protéine qui rompt spécifiquement le lien entre la gyrase et l'ADN) ou par la dissociation des sous-unités gyrases. Pour les quinolones de première génération qui appartiennent à la voie dépendante de la synthèse des protéines, on s'attend à ce que la dite protéine soit nécessaire pour être mortelle. Alors que les FQs comme la ciprofloxacine, qui sont létales indépendamment de la synthèse protéique continue, pourraient être létaux en raison de la dissociation des sous-unités gyrases [46].

3.2.4.2.2. L'Activité nucléase et protéase

Chen et al. Ont d'abord suggéré qu'il existe une protéine bactérienne (ou des protéines) qui peut libérer la gyrase empoisonnée de l'ADN. Cette suggestion était fondée sur l'observation que la première génération des quinolones n'était pas mortelle si la synthèse des protéines était inhibée. Cela signifie que la létalité des quinolones de première génération dépend de la présence d'une protéine qui enlève la gyrase de l'ADN et qui libère les ruptures létales à double brin [112].

3.2.4.2.3. Dissociation des sous-unités de la gyrase

lorsque Chen et al ont découvert que les quinolones de deuxième génération, comme la ciprofloxacine, tuaient les bactéries dans l'absence de synthèse protéique, ils ont émis l'hypothèse que cela se produisait par la dissociation des sous-unités de gyrase, en quelque sorte sans l'aide d'une autre protéine, dissocier et laisser l'ADN, les ruptures mortelles à double brin seraient exposées. Malik et al ont testé cette hypothèse en utilisant un mutant GyrA qui avait vraisemblablement une interface GyrA-GyrA instable, et ils ont confirmé l'hypothèse de dissociation des sous unités [109].

3.2.4.2.4. Fragmentation chromosomique

Une fragmentation chromosomique a été observée dans des cellules exposées à de fortes concentrations de gatifloxacine, de ciprofloxacine ou de l'acide oxolinique en mesurant la sédimentation de l'ADN [109], ou en visualisant la fragmentation des nucléoïdes au microscope. [125] Comme la fragmentation des chromosomes est une caractéristique de la mort cellulaire, il est probable que c'est une cause directe et rapide de destruction bactérienne [126].

3.2.4.2.5. Formation d'espèces réactives d'oxygène (ERO)

Les espèces d'oxygène réactives intracellulaires (ERO) dont de sous-produits naturels du métabolisme aérobie, comme le peroxyde (H_2O_2), le radical superoxyde (O_2^-) et les radicaux hydroxyles (OH^\cdot). Les FQs bactéricides augmentent les niveaux de ERO en perturbant la membrane, qui provoque l'activation du cycle de Krebs [128], où il y'aura formation des cofacteurs réduits qui vont par la suite réduit l' H_2O_2 en OH, ce qui peut endommager l'ADN en oxydant les bases d'ADN, créant des paires de base aberrantes, conduisant souvent à des mutations. Plusieurs groupes ont montré une corrélation entre la létalité de la quinolone et l'accumulation d'ERO, Dwyer et al. [129], Hong et al. [130] ont constaté que tous les types de quinolones étaient mortels en raison de l'accumulation d'ERO. Néanmoins, il a été démontré que les ERO peuvent convertir les ruptures d'ADN monocaténaire en ruptures bicaténares [131] et que l'accumulation d'ERO peut s'auto-amplifier, il est donc possible que les ERO causent suffisamment de dommages à l'ADN pour tuer la cellule [127].

3.3. Mécanisme de résistance aux fluoroquinolones au niveau moléculaire :

La résistance aux fluoroquinolones est un problème de santé majeur, elle est liée à la surconsommation des FQS chez l'homme et l'animal [12].

Cette résistance croissante menace l'efficacité contre une série de maladies, et les efforts scientifiques se sont concentrés sur la compréhension des mécanismes de résistance et de différentes manières de lutter contre les infections bactériennes [46].

Les mécanismes de résistance sont classés en deux différentes catégories, basées sur les mutations des gènes bactériens (mutation dans les gènes codant pour les cibles ADN gyrase et topoisomérase IV) ou autres altérations génomiques qui affectent l'accumulation d'antibiotiques versus acquisition de gènes de résistance provenant d'autres sources [12,132].

Les mécanismes comprennent la régulation à la hausse des pompes d'efflux, une capacité réduite à absorber le médicament, résistance à médiation plasmidique ou mutations réelles dans les gènes gyrase ou topo IV (Figure 25) [12,132, 46].

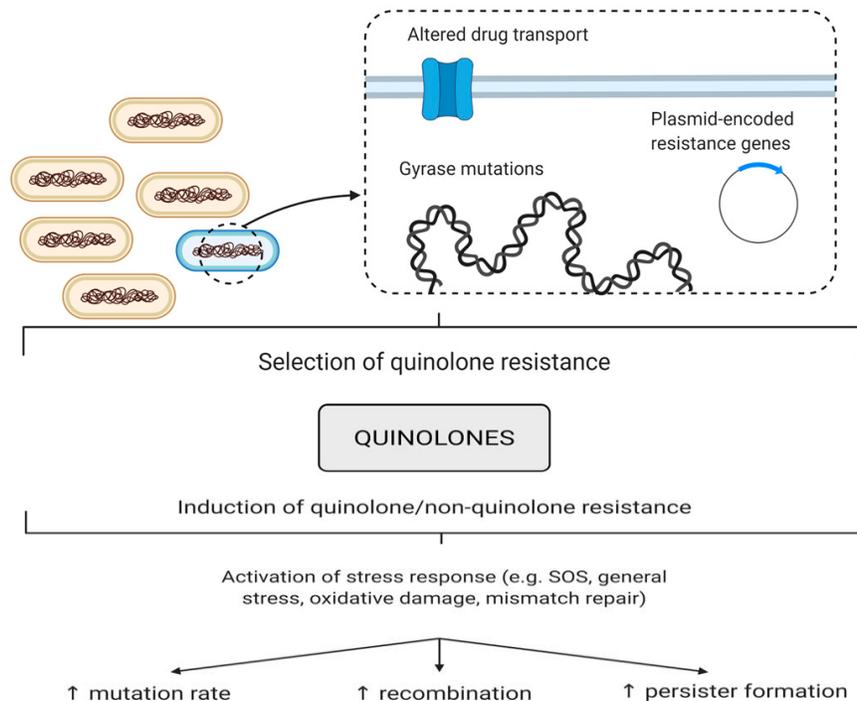


Figure 25 : Contributions des quinolones à la résistance aux antibiotiques [66].

3.3.1. Mutations dans l'ADN gyrase et Topo IV :

Les mutations de la gyrase et du topo IV qui confèrent une résistance aux quinolones se retrouvent souvent dans une région appelée région déterminant la résistance aux quinolones (**QRDR**) (figure), qui se situe entre les acides aminés 67 et 106 dans **GyrA** (numérotation *E. coli*) ou 63 et 102 dans **ParC** [46]. Il y a aussi un **QRDR** trouvé dans **GyrB** entre les acides aminés 426 et 447 et en **ParE** entre les acides aminés 420 et 441, avec les deux plus les mutations courantes trouvées sont **D426N** et **L447E** (numérotation *E. coli*) [132,46]. Cependant, le plus des mutations prévalentes de résistance aux quinolones sont trouvées dans **GyrA**. Ces mutations se regroupent près de l'actif site tyrosines à l'interface dimère. En raison de leurs interactions spécifiques avec la quinolone par le pont eau-ions métalliques (Figure 26) [132,46].

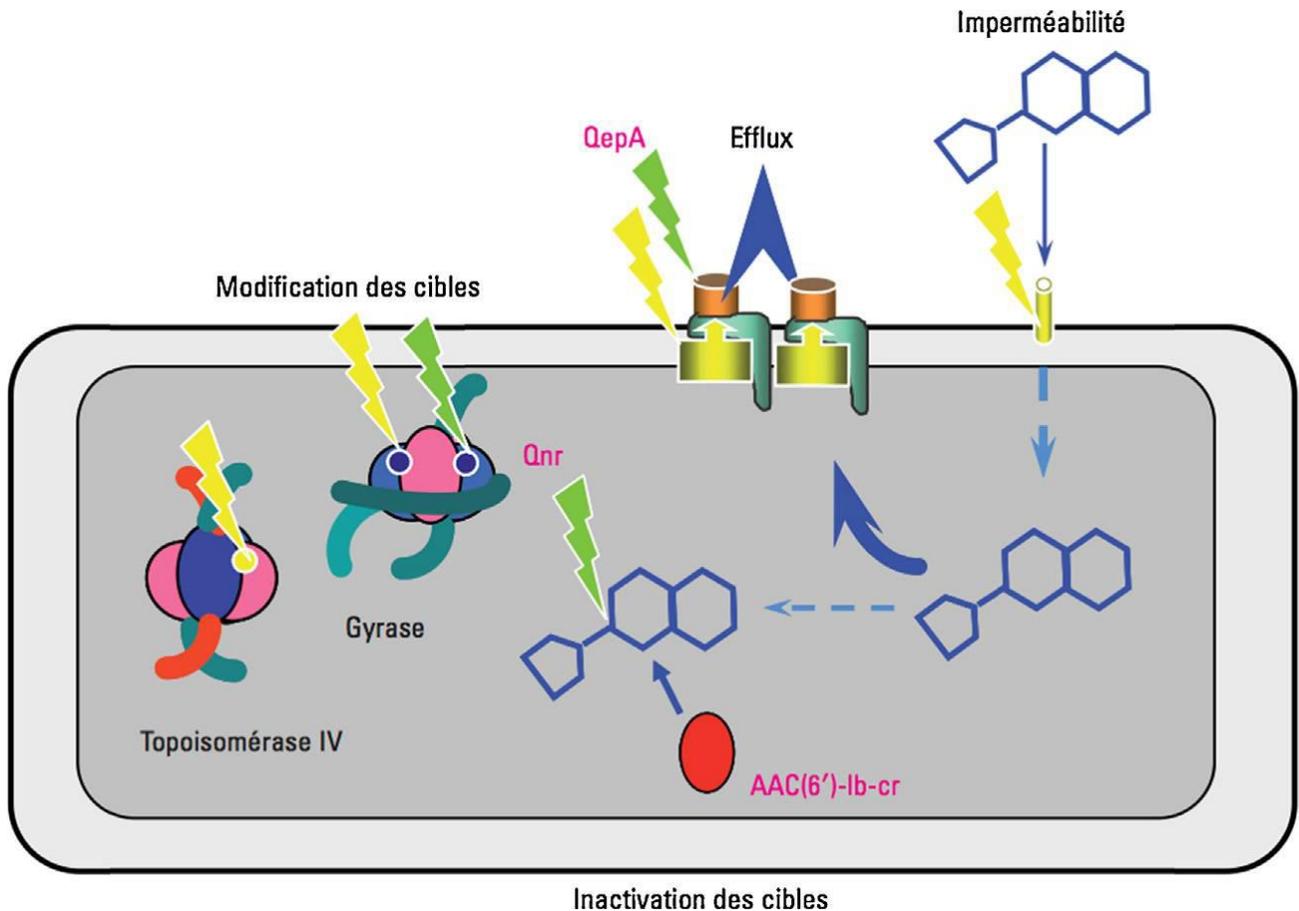


Figure 26 : Mécanismes de résistance aux quinolones et fluoroquinolones [136].

En noir : les mécanismes chromosomiques (modification des cibles, efflux, imperméabilité).

En rose : les mécanismes plasmidiques (Qnr, QepA, AAC(6₋)-Ib-cr). Adapté de E. Cambau et T. Guillard [136].

Les résidus les plus souvent mutés dans les souches résistantes à la ciprofloxacine sont la sérine et l'acide aspartique / acide glutamique sur l'hélice IV dans **GyrA/ParC** [43,67]. Conférer de la résistance des mutations en dehors du **QRDR** traditionnel ont également été identifiées. Par exemple, une mutation **A51V** entraîne une multiplication par six de la résistance à la ciprofloxacine [67]. De plus, il y a eu des rapports de la diminution de l'expression génique de topo IV chez *Staphylococcus aureus*, augmentant sa CMI à la Prémafloxacine et à la ciprofloxacine de deux à huit fois. Cela s'est avéré être causé par une mutation ponctuelle dans le promoteur du gène **grlB (parE)**, qui a réduit l'expression du gène, conférant une augmentation de CMI [67].

3.3.2. Résistance à la quinolone à médiation plasmidique (PMQR) :

Au début de l'histoire des quinolones, il a été rapporté qu'elles étaient capables d'éliminer les plasmides des bactéries [67], suggérant qu'elles étaient peu susceptibles d'être sujettes à une résistance à médiation plasmidique. La résistance médiée aux plasmides a maintenant été découverte. Le premier gène plasmidique trouvé pour introduire une protection bactérienne contre les FQ a été nommé **QnrA**, qui a été suivi par l'isolement de plusieurs gènes apparentés, y compris **GerB** et **Qnrs** [135,136]. Chaque gène code pour une protéine **Qnr** différente, et **QnrA** a été le premier de ces gènes. **QnrA** a été attribué à une famille de protéines connues sous le nom de protéines pentapeptidiques répétées (**PRPS**), en raison de leur série de répétitions en tandem de cinq acides aminés sur la séquence totale de 218 acides aminés. **PRPS** supplémentaires, y compris **MfpA** et **McbG**, ont également été montrés pour aider à la résistance aux FQs. **MfpA** a été la première des protéines à produire une structure cristalline réussie, et cela a révélé une forme 3D qui semblait imiter la structure de l'ADN [12,46] Une structure en forme d'hélice a également été observée avec d'autres **PRPS**, telles que les protéines **Qnr** (par exemple : **AhQnr** d'*Aeromonas hydrophila* [46]. **McbG** a été initialement découvert pour protéger *E. coli* gyrase contre la microcine B17, une toxine peptidique antibactérienne naturelle produite par les entérobactéries. Ces bactéries produisent **McbG** pour défendre leur propre gyrase lors de la production de la toxine cristalline réussie, et cela a révélé une forme 3D qui semblait imiter la structure de l'ADN (Figure 26) [12,46]

Les **PRP** (et des protéines de résistance similaires codées par un plasmide) ont probablement évolué en tant que mécanismes de défense contre les menaces naturelles, telles que les bactéries concurrentes. La structure du **PRP** suggère que leur principale fonction est d'imiter l'ADN lorsqu'il se lie de manière compétitive aux enzymes dépendantes de l'ADN, empêchant ainsi la liaison des inhibiteurs. Les efforts de recherche actuels visent à révéler les mécanismes moléculaires de protection par les **PRP**, les données actuelles indiquant qu'une variation subtile de la séquence peut entraîner des différences fonctionnelles. Par exemple, tous les **PRP** ne peuvent pas protéger la gyrase ou le topo IV contre les FQ, à l'inverse, **Qnr** ne peut pas protéger contre la Microcine B17 (Figure 26) [46,133].

Un deuxième mécanisme PMQR a été mis en évidence avec la détection de l'AAC (60)-protéine mutante **Ib-cr**. **CA(60)-Ib-cr** est une enzyme aminoglycoside 6'-N-acétyltransférase contenant deux mutations ponctuelles, **W102R** et **D179Y**, qui introduisent la capacité d'acétyler (et donc de désactiver) certains FQ [46,132]. Le **D179Y** on pense que l'altération aide à des interactions favorables d'empilement de pi pendant la liaison enzyme-FQ, et la on pense que la mutation **W102R** positionne le FQ, peut-être par le biais de liaisons hydrogène avec le **C-3/C-4** et l'atome d'oxygène. L'acétylation se produit au niveau de l'azote aminé du cycle pipérazine dans la deuxième génération FQ et peuvent avoir un impact sur la liaison avec l'enzyme cible (Figure 26) [46].

3.3.3. Modification du transport des médicaments

D'autres mutations chromosomiques identifiées qui confèrent une résistance aux quinolones comprennent celles impliquées avec l'absorption du médicament, la régulation à la hausse des pompes d'efflux (figure) et dans les régulons qui contrôlent l'expression de celles-ci. Chez les bactéries à Gram négatif, des modifications de la membrane bactérienne soit structurellement par la réduction du nombre de porines (via **OmpA** et **OmpX**) dans la membrane cellulaire ou par l'altération des porines elles-mêmes ont été rapportés [46,132]. En outre, la surexpression de diverses pompes d'efflux (également trouvées chez les espèces à Gram positif) peut entraîner une augmentation résistance [46]. L'efflux décrit le processus par lequel les bactéries sont capables d'expulser des composés (tels que des antibiotiques) utilisant des protéines de transport actives appelées pompes à efflux. Les modifications à les gènes d'efflux peuvent provenir à la fois de

mutations chromosomiques et via des plasmides, qui impliquent généralement modifications des protéines régulatrices et dé-répression des systèmes d'efflux [46,132]. La portée des pompes d'efflux les membranes des espèces Gram négatif et Gram positif, et la surexpression de ces protéines abaisse la concentration cytoplasmique des médicaments retenus dans la cellule. Les effets d'efflux peuvent causer résistance de bas niveau seule mais présente un avantage pour la sélection évolutive de haute résistance souches. Ces pompes à efflux peuvent être classées en cinq familles, celles qui sont les plus pertinentes pour la résistance aux FQ est la principale superfamille facilitatrice (**MFS**) chez les espèces à Gram négatif et positif et la superfamille résistance-nodulation-division (**RND**) chez les espèces à Gram négatif (Figure 26) [132,134].

Les pompes à efflux peuvent avoir une gamme de spécificités de substrat. Par exemple, les systèmes d'efflux FQ ont tendance à être large et capable de transporter de nombreux médicaments et composés toxiques. Cela signifie que, souvent, des mutations dans ces pompes à efflux peuvent entraîner une résistance aux FQ et à d'autres médicaments en même temps (résistance croisée) [12,132]. De nombreuses souches résistantes aux FQ portant de telles mutations d'efflux sont généralement résistant à plusieurs médicaments. Deux exemples de mutants d'efflux à base de plasmide qui induisent une résistance aux FQ sont **oqxAB** et **qepA**, isolés respectivement d'échantillons animaux et cliniques [46]. De nombreux chromosomiques des mutants d'efflux ont également été détectés, notamment **norA**, **norB** et **norC**, dans les souches de *Staphylococcus aureus* (Figure 26) [46].

Les pompes correspondantes sont des transporteurs multi drogues, bien qu'elles présentent une certaine spécificité vis-à-vis la structure de FQ qu'ils lient. **NorA** ne transporte que les FQ les plus hydrophiles (comme la Norfloxacin et ciprofloxacin), tandis que **NorB** et **NorC** transportent la Norfloxacin, la ciprofloxacin et les moins hydrophiles composés (tels que la Moxifloxacin et la Levofloxacin) [46]. Fait intéressant, la surexpression de **NorA** provoque non seulement une faible résistance, mais augmente également l'évolutivité de la résistance à la ciprofloxacin chez *les Staphylococcus aureus*. Chez *E. coli*, la surexpression des pompes d'efflux est souvent liée à des mutations de **MarRA**, les régulateurs **SoxRS** et **Rob**, qui interviennent dans la régulation de ces pompes à efflux, ainsi que de nombreux autres voies dans la cellule [46,134].

Chapitre IV : Les fluoroquinolones et la thérapie humaine

4.1. Les propriétés Pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des fluoroquinolones

4.1.1. La pharmacocinétique des fluoroquinolones

4.1.1.1. Absorption :

Les fluoroquinolones sont bien absorbés après l'administration orale, atteignant presque les concentrations obtenues par voie intraveineuse, ce qui permet une transition précoce de la thérapie intraveineuse à la thérapie orale [15]. Le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale après l'administration orale se situe principalement entre 1 et 2 heures [137]. Le taux d'absorption est plus lent chez les enfants atteints de mucoviscidose, habituellement avec une biodisponibilité inchangée [138]. Les produits laitiers, les antiacides et les vitamines contenant des cations divalents comme le fer, le calcium et le magnésium diminuent l'absorption de toutes les fluoroquinolones. Par conséquent, les produits laitiers devraient être évités 1 heure avant l'ingestion de fluoroquinolone et devraient être administrés 2 heures avant ou 4 heures après l'ingestion d'antiacides et de vitamines. Des concentrations sériques plus élevées sont habituellement mesurées après l'ingestion de comprimés comparativement aux formulations de sirop, en particulier les formulations liquides de comprimés écrasés [139].

La biodisponibilité après administration orale est la plus faible pour la Norfloxacin (30 % à 50 %), habituellement modérée à élevée pour la ciprofloxacine (50 % à 80 %) et très élevée pour la Moxifloxacine, l'Ofloxacine et la Lévofloxacine (généralement >95 %). La biodisponibilité après inhalation est très variable (40 à 70 %) [140].

4.1.1.2. Distribution

Le volume de distribution (Vd) d'un médicament est défini comme l'espace théorique disponible pour sa distribution. Il est calculé en divisant la quantité de médicament administrée par la concentration plasmatique maximale. Des valeurs élevées de Vd (>1 litre/kg) indiquent une pénétration extravasculaire [138].

En général, les fluoroquinolones ont des volumes de distribution relativement importants, généralement de l'ordre de 2 à 3 L/kg, (les enfants atteints de mucoviscidose ont un volume de distribution plus élevé pour les fluoroquinolones que les témoins en bonne santé, ce qui suggère une distribution étendue et des concentrations élevées dans les divers compartiments tissulaires dans divers tissus (p. ex., sinus, poumons et brûlures infectées) et les sécrétions (p. ex. bile et urine) qui dépassent les concentrations sériques. À l'exception de la Lévofoxacine et de la Norfloxacin [140]. Les concentrations des fluoroquinolones dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) sont, comme on pouvait s'y attendre, faibles, ce qui signifie que ces agents ne sont pas utilisés comme traitement de première intention pour le traitement de la méningite [141], et le Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) recommande de ne pas signaler les résultats de susceptibilité pour les fluoroquinolones sur les isolats bactériens récupérés du LCR [142].

La liaison aux protéines des fluoroquinolones couramment utilisées varie d'environ 20 % pour la gatifloxacin à 70 % pour la Trovafloxacin. Une liaison protéique relativement faible peut contribuer à la Vd élevée observée dans les fluoroquinolones. Toutefois, comme la Vd n'est qu'une constante de proportionnalité entre la dose administrée et la concentration sérique observée, elle est d'une utilité limitée pour prédire les concentrations de fluoroquinolone dans des compartiments spécifiques de tissus ou de fluides. Par conséquent, il faut tenir compte des concentrations tissulaires de médicaments pour déterminer l'activité antibiotique dans certaines infections tissulaires [143].

4.1.1.3. Métabolisation

La métabolisation est un processus de développement et dépend de l'ontogenèse des enzymes hépatiques. Il est également influencé par différents facteurs de maladie. Pour les fluoroquinolones, la Norfloxacin est principalement métabolisée, représentant 30 % de la dose totale administrée. La Moxifloxacin est métabolisée par une réaction de type 2 dans la bile. La Ciprofloxacin est partiellement métabolisée. Il n'y a pas de métabolisation significative de la Lévofoxacin et de l'Ofloxacin (<5%) [140].

4.1.1.4. Excrétion

La demi-vie d'élimination des fluoroquinolones varie de 1,5 à 16 heures, et la plupart sont administrées toutes les 12 à 24 heures. La majorité des fluoroquinolones sont excrétées par voie rénale, ce qui entraîne des concentrations urinaires élevées avec l'Ofloxacin et la Lévofoxacin exclusivement éliminées par le rein, à l'exception de la Moxifloxacin, qui est excrétée par voie hépatique [144]. La clairance est faible pour les nouveau-nés, augmente jusqu'à la sixième année de vie et est affectée par différents processus de maladie tels que la fièvre. Une clairance accrue des fluoroquinolones a été signalée chez les enfants par rapport aux adultes. De plus, les fluoroquinolones sont éliminées plus rapidement chez les patients atteints de mucoviscidose. Chez les enfants souffrant d'insuffisance rénale, des intervalles de dosage prolongés et une dose quotidienne totale réduite sont recommandés si le taux de filtration glomérulaire diminue à moins de 50 ml/min/1,73 m² [140].

4.1.2. La pharmacodynamie des fluoroquinolones

La pharmacodynamie est l'étude de la relation entre les concentrations de médicaments dans l'organisme et l'activité bactéricide. Les concentrations de médicaments dans l'organisme sont représentées dans la plupart des études par les concentrations sériques. De même, l'efficacité des antibiotiques est habituellement signalée sous forme de concentrations inhibitrices minimales (CMI), trois paramètres - concentration maximale par rapport à la CMI (C_{max}/CMI), superficie sous la courbe par rapport à la CMI (AUC/CMI) et temps supérieur à la CMI ($T > CMI$), sont couramment utilisés [141].

Les fluoroquinolones présentent une destruction bactérienne dépendante de la concentration, et l'activité bactéricide est plus élevée lorsque la concentration sérique du médicament augmente à 30 fois la concentration minimale inhibitrice (CMI) [141]. De plus, les fluoroquinolones sont caractérisées par un effet post antibiotique prolongé, ce qui indique un temps prolongé pour reprendre la croissance bactérienne après son exposition. Habituellement, leurs actions pharmacodynamiques sont décrites par la zone sous la courbe divisée par la concentration inhibitrice minimale (AUC/CMI) (Figure 27) [140].

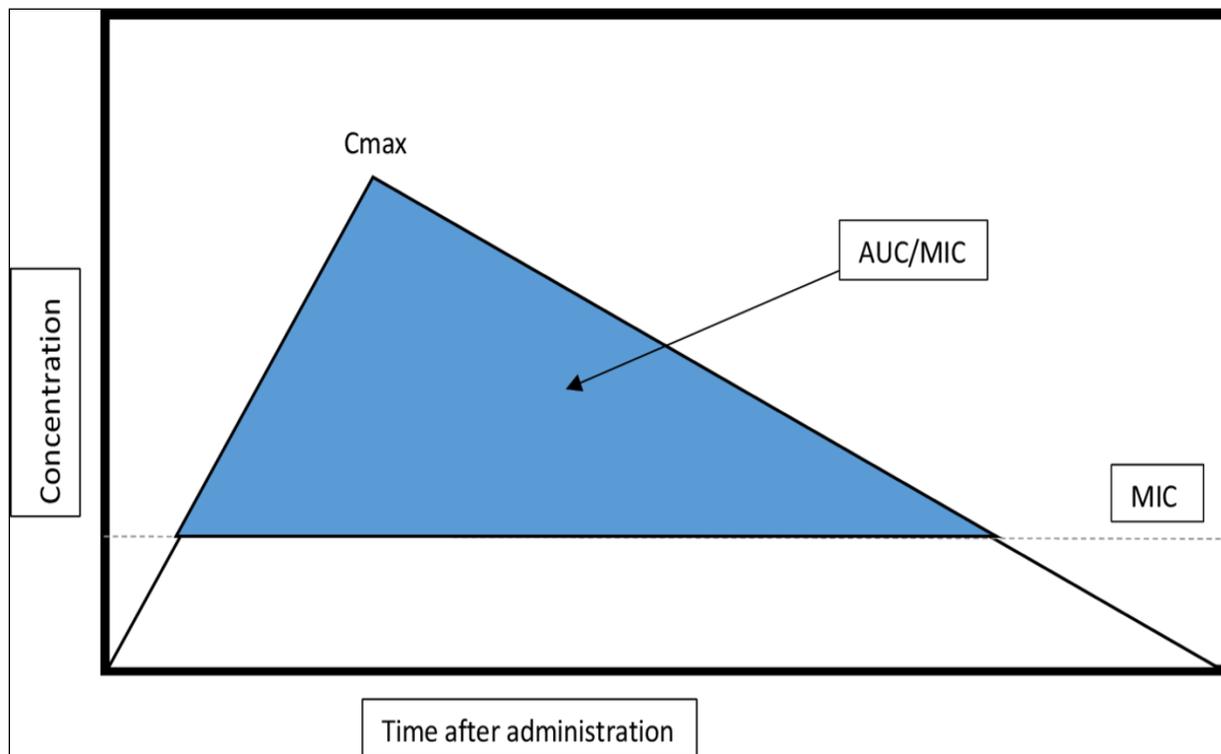


Figure 27 : Aperçu des paramètres pharmacocinétiques-pharmacodynamiques (PK/PD) des fluoroquinolones. AUC : zone sous la courbe; Cmax : concentration maximale; MIC : concentration inhibitrice minimale [140].

Cependant, certaines études ont révélé que la concentration maximale de fluoroquinolones divisée par la concentration inhibitrice minimale (C_{max}/MIC) prédit le mieux les résultats cliniques, mais que C_{max}/CMI et AUC/CMI étaient fortement corrélées [143,144]. Cependant, des cibles AUC/CMI de plus de 100 sont habituellement nécessaires pour les bactéries Gram-négatives, tandis que des points de rupture inférieurs, généralement autour de 30, sont nécessaires pour les bactéries Gram-positives [145].

- Les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des antibiotiques quinolones et fluoroquinolones sont structurés dans le tableau ci-dessous (Tableau 3) :

Tableau 3: Évolution des antibiotiques quinolones et fluoroquinolones dans la pharmacocinétique et la pharmacodynamie [146,147].

Quinolone	Dose(g) (fréquence par jour)	C _{max} (mg.L ⁻¹)	AUC (mg.h.L ⁻¹)	Demi- vie (h)	Liaison protéique (%)	voie d'élimination
Acide nalidixique	1 (×4)	Variable	Variable	1.5	90	Rénale
Enoxacine	0.6 (×1)	3.7	29	2	60	Rénale
Norfloxacin	0.4 (×2)	1.5	10	3	15	Rénale /Hépatique
Ciprofloxacine	0.75 (× 2)	3.5	30	4	40	Rénale /Entérale
Ofloxacin	0.4 ×2)	4.8	64	6	40	Rénale
Loméfloxacine	0.4 (×1)	2.8	26	8	10	Rénale
Sparfloxacine	0.4 (×1)	1.0	20	18	40	Rénale
Grepafloxacine	0.4 (×1)	1.4	14	14	50	Hépatique
Clinafloxacine	0.2 (×1)	1.6	18	6	40	Rénale
Gatifloxacine	0.4 (×1)	3.8	33	12	20	Rénale
Moxifloxacine	0.4 (×1)	3.1	30	13	50	Hépatique
Gemifloxacine	0.32 (×1)	1.0	9	7	60	Rénale
Trovafloracine	0.3 (×1)	2.5	40	12	85	Hépatique
Garenoxacine	0.4 (×1)	5.8	59	15	87	Rénale et autre

4.1.3. Effet post antibiotiques des fluoroquinolones

Le terme « effet post-antibiotique » (EPA) désigne la suppression persistante de la croissance bactérienne après une exposition limitée à un antibiotique. L'EPA est calculée par l'équation suivante :

$$EPA = T - C$$

Où **T** : est le temps requis pour que le nombre de UFC dans une culture d'essai augmente de 1 log₁₀ au-dessus du nombre observé immédiatement après l'élimination du médicament,

C : est le temps nécessaire pour que le nombre d'UFC dans une culture témoin non traitée augmente de 1 log₁₀ au-dessus du compte observé immédiatement après la même procédure utilisée dans la culture d'essai pour l'élimination des drogues [148].

L'élimination de médicament se fait par dilution, inactivation, lavage ou filtration, plus la durée de l'EPA est longue, moins il est probable que la repousse bactérienne survienne pendant les périodes où les concentrations d'antibiotiques sont inadéquates. L'étendue de l'EPA aide à déterminer le schéma posologique [149].

Les fluoroquinolones ont une EPA de longue durée, qui est une caractéristique typique des antibiotiques bactéricides dépendants de la concentration. L'EPA de chaque agent varie grandement selon le type et la CMI des agents pathogènes, la taille de l'inoculum, la concentration du médicament testée et d'autres facteurs, y compris la phase de croissance de l'organisme au moment de l'exposition, l'agitation mécanique de la culture, le type de milieu, le pH et la température moyenne [150].

Il y a des inconvénients à mesurer la durée de l'EPA. Une limitation considérable est que les bactéries ne sont exposées qu'une seule fois à une concentration fixe d'un agent antimicrobien d'essai pendant une courte période de temps. En revanche, dans un contexte clinique, les agents antimicrobiens sont utilisés plusieurs fois. De plus, les concentrations devraient demeurer au-dessus de la CMI pendant une période relativement plus longue que la période d'exposition aux antibiotiques pour les tests d'EPA. En outre, la concentration devrait diminuer continuellement tout au long de l'intervalle de dosage. Ces faits donnent à penser que les tests conventionnels peuvent surestimer l'EPA par rapport à l'EPA dans une situation clinique où les concentrations changent continuellement [144].

L'EPA est généralement reconnue comme un facteur important dans l'élaboration d'un régime médicamenteux. Cependant, une fois qu'un schéma posologique (en particulier l'intervalle de dosage) a été établi et démontré comme étant efficace dans des essais cliniques bien conçus, l'examen ou la discussion de l'EPA en pratique clinique est sans importance. En d'autres termes, un schéma posologique établi devrait déjà incorporer les effets du médicament sur les bactéries qui incluent l'EPA. [143]

4.2. Formes galéniques des fluoroquinolones disponibles en Algérie :

4.2.1. Les collyres, poudres ophtalmique et gel ophtalmique :

4.2.1.1. Norfloxacin

- Noms commerciaux : Apiflox / Chibroxine / Floxamed [149].

Dosage : 0.3%

Classe thérapeutique : ophtalmologie

Classe pharmacologique : anti-infectieux locaux



Figure 28 : Les principaux collyres de la Norfloxacin commercialisés en Algérie [150].

4.2.1.2. Ciprofloxacine

- Noms commerciaux : Ciloxan / Ciprotek [149].

Dosage : 0.3%

Classe thérapeutique : ophtalmologie

Classe pharmacologique : anti-infectieux locaux



Figure 29 : Ciloxan[150].

4.2.1.3. Ofloxacin :

- Noms commerciaux : Coronol / Dexaflox / Floxedol / Optiflox [149].

Dosage : 0.3%

Classe thérapeutique : Ophtalmologie

Classe pharmacologique : Anti- infectieux locaux



Figure 30 : Les principaux collyres de l Ofloxacin

4.2.1.4. Gatifloxaciné :

- Noms commerciaux : Gatifloxaciné GL / Tymer [149].

Dosage : 0.3%

Classe thérapeutique : Ophtalmologie

Classe pharmacologique : Anti- infectieux locaux



Figure 31 : Gatifloxaciné gel et Tymer collyre principaux représentants ophtalmologique commercialisées en Algérie [150].

4.2.2. Comprimés :**4.2.2.1. Norfloxaciné :**

- Noms commerciaux : Norfloxal / Urobacid [149].

Dosage : 400 MG

Classe thérapeutique : infectiologie

Classe pharmacologique : quinolones



Figure 32 : Norfloxal [150].

4.2.2.2. Ofloxaciné :

- Noms commerciaux : Zanocin / Oflax /Oflacin / Novecin /Menefloks [149].

Dosage : 200 MG /400 MG

Classe thérapeutique : infectiologie

Classe pharmacologique : quinolones



Figure 33 : Les principales formes per os de L'ofloxaciné commercialisée en Algérie [150].

4.2.2.3. Ciprofloxaciné :

- Noms commerciaux : Ciprodar / Cipro / Ciprofloxaciné beker / Ciprofloxaciné winthrop / Ciprofloxal / Ciprolon /Ciprotek / Flocine / Loxand / Meflox / Ozaflox / Proflox / Quinox / Quinox LP [149].

Dosage : 250MG/500MG/750MG/1G

Classe thérapeutique : infectiologie

Classe pharmacologique : quinolones



Figure 34 : Les principales formes per os de la ciprofloxaciné commercialisée en Algérie [150].

4.2.2.4. Levofloxaciné :

- Noms commerciaux : Levoflox / Matador 250 / Matador 500 / Matador 750 / Tavanic [149].

Dosage : 250 MG /500 MG /750 MG

Classe thérapeutique : infectiologie

Classe pharmacologique : quinolones



Figure 35 : Les principales formes per os de la levofloxaciné commercialisée en Algérie [150].

4.2.2.5. Pefloxaciné :

- Nom commerciaux : Pefloquin /Peflox [149].

Dosage : 400MG

Classe thérapeutique : infectiologie

Classe pharmacologique : quinolones

4.2.2.6. Moxifloxaciné :

- Noms commerciaux : Avelox [149].

Dosage : 400MG

Classe thérapeutique : infectiologie

Classe pharmacologique : quinolones



Figure 36 : Avelox[150].

4.2.2.7. Gemifloxaciné :

- Noms commerciaux : Factive / Gemixine [149].

Dosage : 320MG

Classe thérapeutique : infectiologie

Classe pharmacologique : quinolones



www.pharmnet-dz.com

Figure 37 : Gemixine [150].

4.2.3. Solutions injectables :**4.2.3.1. Ciprofloxaciné :**

- Noms commerciaux : Ciprofloxaciné Razés / Ciprolon / Indpro [149].

Dosage : 2MG/ML

Classe thérapeutique : infectiologie

Classe pharmacologique : quinolones



Figure 38 : Les principales formes injectables de la ciprofloxaciné commercialisée en Algérie [150].

4.2.3.2. Ofloxaciné :

- Noms commerciaux : Oflo 200 / Ofloxaciné Mylan [149].

Dosage : 5MG/ML

Classe thérapeutique : infectiologie

Classe pharmacologique : quinolones



Figure 39 : Oflo 200 [150].

4.2.3.3. Levofloxaciné :

- Noms commerciaux : Levofloxaciné Razés [149].

Dosage : 5MG/ML

Classe thérapeutique : infectiologie

Classe pharmacologique : quinolones



Figure 40 : Levofloxaciné Razés [150].

4.2.4. Solution auriculaire stérile :**4.2.4.1. Ciprofloxacine :**

- Noms commerciaux : Otocine [149].

Dosage : 2MG/1ML

Classe thérapeutique : otologie

Classe pharmacologique :

Anti-infectieux sans corticoïdes



Figure 41 : Otocine, la forme auriculaire de la ciprofloxacine commercialisée en Algérie [150].

4.2.5. Crème dermique :**4.2.5.1. Nadifloxacine :**

- Noms commerciaux : Nadixa [149].

Dosage : 0.01%

Classe thérapeutique : dermatologie

Classe pharmacologique :

Antibactériens locaux



Figure 42 : Nadixa, la forme commerciale de nadifloxacine en Algérie [150].

4.3. Indications des fluoroquinolones dans le traitement des infections communautaires:

Les fluoroquinolones sont prescrits dans le traitement de multiples infections ;

4.3.1. Les infections urinaires (IU)

En règle générale, les fluoroquinolones atteignent des niveaux urinaires élevés et ont une excellente activité dans le traitement de l'infection des voies urinaires et de la pyélonéphrite [151].

Des lignes directrices pour le traitement des infections urinaires (IVU) ont été publiées, et les fluoroquinolones ont été transférées à la deuxième ligne thérapeutique et ne doivent être utilisées que lorsqu'aucune autre option orale de traitement de la première ligne n'est disponible en raison d'un avertissement de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis selon lequel, les fluoroquinolones présentent un risque plus élevé de dommages collatéraux, un risque plus élevé d'infections subséquentes comme le *clostridium difficile*, une émergence de taux de résistance élevés et des effets plus graves sur la flore fécale et vaginale [152,153].

Un créneau particulier pour les FQs, lorsqu'une IVU ou une pyélonéphrite compliquée est causée par des bacilles à gram négatif résistants et que le traitement nécessiterait un antibiotique intraveineux d'une autre classe, si une QF orale est active contre l'agent pathogène résistant, il faut l'utiliser de façon préférentielle [151].

Lorsqu'on choisit un antibiotique pour les personnes âgées, il faut tenir compte des effets indésirables. Les fluoroquinolones doivent être utilisées avec prudence chez les personnes âgées et les immunodéprimés, car il existe un risque accru de tendinite et de rupture des tendons [154].

Les cliniciens devraient envisager une utilisation dans le cadre d'une sensibilité connue fondée sur des taux de résistance bactérienne, car une résistance plus élevée entraîne une diminution d'efficacité du traitement. Les antibiogrammes locaux, généralement disponibles dans les hôpitaux et autres institutions, sont utiles pour déterminer les profils de résistance et peuvent aider à guider la sélection des antibiotiques [153].

Les recommandations de traitement pour les infections urinaires sont montrées dans le tableau suivant (Tableau 4) [155-157].

Tableau 4 : Recommandations de traitement pour les infections des voies urinaires

Maladie	Traitement	Dose et durée	Effets indésirables
Cystite	Fluoroquinolones	La dose varie selon l'agent; régime 3jrs	Nausées, vomissements,
Infections urinaires simples	Ciprofloxacine	250 mg/2fois/jr, pour 3jrs	diarrhée, maux de tête, somnolence, insomnie, rupture de tendon, neuropathie
	Lévofloxacine	250ou500mg/jr, pendant 3 jours	
Pyélonéphrite	Ciprofloxacine	500 mg / 2fois/jr pour 5-7 jours	
	Ciprofloxacine LP		
	Lévofloxacine	1000mg/1fois/jr pour 5-7 jours 750mg/1fois/jr pour 5-7 jours	

4.3.2. Les infections sexuellement transmissibles et gynécologiques :

Les fluoroquinolones ne sont pas utilisés en première intention dans le traitement des infections sexuellement transmissibles IST, mais ils restent le meilleur traitement de deuxième intention d'urétrite et de cervicite causés par *Neisseria gonorrhoeae* et *Mycoplasma genitalium* et les recommandations sont comme suit :

Neisseria gonorrhoeae: ciprofloxacine 500 mg (dose unique) ou ofloxacine 400 mg (dose unique) traitement spécifique (basé sur l'organisme détecté et la sensibilité).

Mycoplasma genitalium: moxifloxacine 400 mg pendant 10 à 14 jours [158].

4.3.3. Les infections gastro-intestinales :

Les fluoroquinolones permettent une obtention, d'un succès clinique et microbiologique lors de leur utilisation dans le traitement des diarrhées infectieuses aiguës, fièvre typhoïde, salmonelloses invasives non typhoïdiques, shigellose et autres infections intra-abdominales [159].

4.3.4. Les infections ostéo-articulaires :

Dans lesquelles les fluoroquinolones sont parfois utilisées du fait de leur bonne diffusion osseuse [159].

Les infections à staphylocoque (ostéomyélite, ostéite chronique, arthrite, spondylodiscite ou sur prothèses) : sont traitées par l'Ofloxacin dans certaines circonstances (allergie) et en association. Lorsque *Pseudomonas aeruginosa* est en cause, la ciprofloxacine peut être associée à une céphalosporine ou à un carbapénème. Les durées de traitement sont souvent de plusieurs mois [159].

4.3.5. Les infections broncho-pulmonaires :

Les Surinfections des bronchopathies chroniques obstructives (BPCO), pneumopathies communautaires ou nosocomiales, infections associées à la mucoviscidose [159].

Bien qu'initialement approuvé par la FDA pour le traitement de la pneumonie et l'exacerbation de la bronchite aiguë chez l'adulte, le traitement par la Ciprofloxacine n'a par été uniformément efficace dans le traitement de pneumonie à pneumocoque chez l'adulte [28]. Les échecs sont probablement les résultats de l'augmentation du pneumocoque résistante à la ciprofloxacine et autres fluoroquinolones documentées depuis leur première approbation [160].

La Ciprofloxacine n'est actuellement pas considérée comme traitement approprié de la pneumonie communautaire chez l'adulte en raison de son profil de résistance [28].

Les fluoroquinolones ayant une activité accrue contre *Streptococcus pneumoniae* par rapport à la Ciprofloxacine (Lévofloxacine, Moxifloxacine, Gemifloxacine) ont été utilisés dans le médicamenteux contre la pneumonie communautaire chez les adultes [28].

Les fluoroquinolones montrées in vitro une action plus fréquente contre les pathogènes isolés dans les voies respiratoires : *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ainsi que *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, et *Legionella pneumophila* [16,162]

4.3.6. Les conjonctivites :

Bien que la plupart des cliniciens utilisent l'association polymyxine/triméthoprime solution ophtalmologique ou polymyxine/bacitracine pommade ophtalmique pour le traitement de la conjonctivite, un nombre important de fluoroquinolone sont approuvés par la FDA pour cette indication chez l'adulte et l'enfant plus de 12 mois, y compris Levofloxacin, Ofloxacin, Moxifloxacin, Gatifloxacin, Ciprofloxacin et Bésifloxacin [28].

Des études pharmacocinétiques sur le tissu conjonctival des biopsies conjonctivales ont été réalisées chez des volontaires adultes sains avec la Bésifloxacin, la Gatifloxacin et la Moxifloxacin [28]. Les 3 agents ont atteint leur concentration maximale après 15 minutes. Bien que les concentrations de médicaments ne soient qu'un indicateur d'efficacité clinique potentielle, l'utilité des agents à plus forte concentration est tempérée par l'observation d'une augmentation potentielle des effets indésirables oculaires, tels que des douleurs oculaires et une réépithélialisation cornéenne plus lente avec des agents spécifiques [28].

4.3.7. Otite Externe, Otorrhée Associée Au Tube Tympanostomie :

Il est à savoir que les préparations otiques contenant des aminosides souvent utilisées pour les infections de l'oreille causent une ototoxicité si la membrane tympanique n'était pas intacte [28].

Les préparations contenant des fluoroquinolones représentent une alternative plus sûre pour traiter à la fois l'otorrhée associée à la perforation de la membrane tympanique et otorrhée du tube de tympanostomie [28].

Une revue systématique de 13 méta-analyses a confirmé que les antibiotiques topiques étaient supérieurs au placebo et a noté un avantage important des quinolones par rapport aux agents non quinolones dans le taux de guérison microbiologique, les profils d'innocuité étaient semblables entre les groupes [160].

De même, Mösges et al ont examiné 12 études cliniques randomisées et contrôlées portant sur 2682 patients et ont conclu que le traitement par quinolone avait permis d'obtenir une meilleure guérison avec des taux d'éradication supérieur qu'une combinaison antibiotique-stéroïde ne contenant pas de fluoroquinolone [28].

Dans le cadre d'une étude multicentrique, randomisée et à groupes parallèles comparant des gouttes d'Ofloxacin une fois par jour à une suspension optique de néomycine sulfate/polymyxine B néomycine sulfate/hydrocortisone 4 fois par jours, le traitement par les fluoroquinolones a été bien toléré [28].

Finafloxacin sous forme suspension a été approuvée par la FDA en 2014 pour le traitement de l'otite externe aigue peut être causé par *P. aeruginosa* [163,164].

4.4. L'utilisation des fluoroquinolones chez l'enfant

Les fluoroquinolones sont des agents à large spectre qui devraient être utilisés de façon sélective chez un enfant ou un adolescent dans des situations cliniques particulières. De nombreuses données sur l'efficacité des FQs chez les enfants sont disponibles limitant leur utilisation en première intention seulement en cas de pyélonéphrite ou d'infections urinaires compliquées, ou lorsque les antibiotiques habituellement recommandés ne sont pas jugés appropriés selon les données sur la sensibilité aux médicaments, l'allergie ou les antécédents d'événements indésirables, il y a maintenant de nombreuses données dans la littérature concernant leur utilisation pour les enfants, en particulier pour le traitement des infections compliquées des voies urinaires, fièvre typhoïde, conjonctivite aigue, la prophylaxie chez les enfants neutropéniques, et tuberculose multi résistant [28,165,166].

4.4.1. Infections urinaires

Les fluoroquinolones peuvent être utilisées pour traiter une infection urinaire compliquée, mais leur utilisation est limitée chez les enfants, en raison des préoccupations concernant les dommages potentiels au cartilage fondées sur des études animales. Des données de sécurité plus récentes montrent que les réactions indésirables les plus fréquentes sont les troubles gastro-intestinaux et certaines arthralgies, mais aucun signe de dommages au cartilage. Ces

agents sont en général de bonne biodisponibilité et peuvent être administrés oralement [165,167,168].

4.4.2. Infections entériques

Les FQs ont été largement testés chez les enfants atteints de fièvre typhoïde, la Ciprofloxacine est la FQ la plus largement prescrite à la fois dans les études ouvertes et dans les essais cliniques au cours des quels les FQs ont été comparées avec le triméthoprim/sulfaméthoxazole. Dans la plupart des cas, tous les patients, même ceux qui ont été infectés par la bactérie BMR, *Salmonella enterica* serovar Typhi et par une maladie potentiellement mortelle, ont été guéris sans rechute [80].

4.4.3. Conjonctivite aiguë

Des FQs topiques ont été étudiées et approuvées par la FDA pour le traitement de la conjonctivite aiguë chez les enfants âgés de 12 mois, y compris la Levofloxacine, Moxifloxacine, Ciprofloxacine [169]. Des gouttes ophtalmiques de Bésifloxacine et de Moxifloxacine ont été comparées dans une étude sur des enfants âgés de 1 à 17ans atteints de conjonctivite bactérienne confirmée par culture. L'étude a montré que les deux médicaments étaient significativement plus efficaces que le placebo d'un point de vue clinique et microbiologique, sans différences substantielles entre eux [170].

4.4.4. Otite Bactérienne Aiguë

Des études cliniques de la Levofloxacine et de la Gatifloxacine ont été menées chez des enfants atteints d'otite moyenne récidivante ou persistante, mais chez ceux qui n'ont pas de simple otite moyenne bactérienne aiguë [171].

Une étude prospective, ouverte et non comparative de la Levofloxacine a été administrée à 205 enfants de 6 mois et plus, dont 80% étaient âgés de moins de 2 ans.

Une tympanocentèse a été réalisée au début de l'étude et au moins 3 à 5 jours après le début du traitement chez les enfants qui avaient un échec du traitement ou un épanchement persistant. [171]. L'éradication bactérienne des agents pathogènes de l'oreille moyenne est

survenue 88% des enfants, dont 84% infectés par des pneumocoques et 100% infectés par *Haemophilus influenzae*. Le traitement par Levofloxacin était bien toléré, avec des vomissements comme effet indésirable le plus fréquent [171].

4.4.5. Otite moyenne aiguë, sinusite et infections des voies respiratoires inférieures

Les lignes directrices actuelles sur l'otite moyenne et la sinusite bactérienne aiguë du PAA et pédiatrique Infectious Diseases Society/Infectious Diseases Society of America des lignes directrices sur la pneumonie communautaire chez les enfants appuient l'utilisation de la

Levofloxacin comme traitement alternatif pour les patients atteints d'une allergie sévère à la pénicilline et pour les personnes infectées par un pneumocoque multi résistant suspecté (c'est-à-dire, patients chez qui l'amoxicilline et l'amoxicilline-acide clavulique ont échoué [170,171].

4.4.6. Infections du système nerveux central

Quelques FQs pénètrent bien dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) en présence de méninges enflammés, atteignant des concentrations qui, bien qu'elles varient d'un médicament à l'autre, sont généralement suffisamment élevées pour éradiquer l'agent pathogène infectieux. Comparativement à celles mesurées dans le sérum, les concentrations de LCR sont de 70 % pour le LFX et de 30 % pour la Ciprofloxacine. Plusieurs cas de traitement réussi de la méningite chez les nouveau-nés ont été signalés. [172]. Esposito et al. ont utilisé le Lévofloxacine pour traiter cinq cas pédiatriques de méningo-encéphalite associée au *Mycoplasma pneumoniae*, Le traitement a été associé à la disparition des signes et symptômes neurologiques, avec un bon profil de sécurité, ce qui suggère que ce médicament pourrait être utilisé pour la thérapie de cette maladie neurologique peu commune parce que les macrolides, qui sont généralement considérés comme les médicaments de choix pour le traitement des infections bactériennes atypiques, pénètrent très mal dans le LCR [173].

4.4.7. Prophylaxie chez les enfants neutropéniques

Pour le traitement empirique des neutropénies fébriles chez les enfants, certaines données semblent indiquer que la Ciprofloxacine orale est aussi efficace que les autres antibiotiques intraveineux. Une étude randomisée à double insu aux États-Unis a évalué 471 épisodes fébriles chez des patients neutropéniques atteints de leucémie, de lymphome, de tumeur solide ou ayant subi une greffe de moelle osseuse, traités par la Ciprofloxacine-Pipéracilline et par la Tobramycine-Pipéracilline: le taux de réussite était de 27 et 22%, respectivement, et le pourcentage de survie de 96,2 et 94,1%, respectivement, indiquant que la Ciprofloxacine est équivalente à la Tobramycine, si les deux sont associés à la Pipéracilline, dans le traitement empirique de patients à neutropénies fébriles [174,175].

4.4.8. Tuberculose multi résistant (TB-MR)

Pour la TB-MR, le rapport de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) « La sélection et l'utilisation des médicaments essentiellement » de 2013 mentionne une revue systématique des enfants traités pour la TB-MR et note que les FQ ont une partie importante du traitement avec un taux de réussite de 81,7 %; Une étude menée en France a signalé six cas d'enfants (9 mois à 15 ans) atteints de tuberculose traités à la Lévofloxacine ou à la Moxifloxacine en raison de la résistance ou de l'absence de tolérance au traitement de première intention. Pour tous les patients, la maladie a progressé favorablement, en particulier quatre patients qui se sont rétablis à la fin du traitement, un qui a présenté des séquelles neurologiques et un qui n'a pas été suivi pendant tout le suivi. Garazzino et al. ont décrit neuf enfants atteints de tuberculose pulmonaire traités par la Moxifloxacine par voie orale ; à la fin du traitement, huit enfants s'étaient rétablis et un n'avait pas été suivi depuis plus de trois mois [165,176]

Les doses recommandées pour les fluoroquinolones utilisés chez les enfants sont résumés dans le tableau ci-dessous (Tableau 5) :

Tableau 5: L'utilisation suggérée des fluoroquinolones les plus utilisées chez les enfants. [177].

fluoroquinolones	Ciprofloxacine	Levofloxacine	Moxifloxacine
Dose oral	20 à 40 mg/kg/jour Chaque 12h (maximum 750 mg/dose)	-Âge de 6 mois à 5ans : 15 à 20 mg/kg/jour chaque 12h; -Âge ≥ 5 ans: 10 mg/kg/jour, une fois par jour.	10 mg/kg une fois Quotidien. (maximum 400 mg)
Dose parentérale	20 à 30 mg/kg/jour chaque 12h. (maximum 400 mg/dose)	Même dose que l'oral	/

4.5. Les indications des fluoroquinolones chez la femme enceinte et allaitante

L'utilisation d'antibiotiques chez la femme enceinte ou allaitante doit prendre en compte deux paramètres : la mère et l'enfant. Une antibiothérapie doit permettre un traitement optimal de la pathologie maternelle, tout en tenant compte de l'exposition du fœtus ou de l'enfant allaité.

Le choix d'une antibiothérapie dans ce contexte doit donc considérer le rapport bénéfice-risque pour la mère et l'enfant car la pharmacocinétique des médicaments est modifiée en raison de conditions particulières d'absorption, de métabolisme et de diffusion [178].

La constatation des effets indésirables graves d'un antibiotique en situation de grossesse et d'allaitement nécessite impérativement une déclaration de pharmacovigilance, afin d'enrichir les données de tératogénicité et d'innocuité [179].

Des antibiotiques de la famille des quinolones (ciprofloxacine ou ofloxacine) peuvent aussi être prescrits. La ciprofloxacine est une fluoroquinolone également utilisable chez la femme enceinte traitement de deuxième intention après les céphalosporines de troisième génération (ceftriaxone ou céfotaxime) pour le traitement des infections urinaires compliquées (pyélonéphrites

et cystite), de préférence après la fin du premier trimestre, en l'absence d'exposition aux fluoroquinolones dans les 3 à 6 derniers mois [178-182].

Les quinolones peuvent entraîner des douleurs musculaires ou articulaires, ainsi que des tendinites : une douleur ou un gonflement du tendon d'Achille doivent être rapidement signalés à un médecin. La survenue d'une tendinite avec une quinolone contre-indique sa réutilisation. L'exposition au soleil doit être évitée pendant le traitement en raison d'un risque important de photosensibilisation et d'éruption cutanée [178, 183, 184].

4.6. Les effets indésirables des fluoroquinolones

Les effets indésirables nombreux parfois graves des fluoroquinolones doivent être bien connus et mis en balance avec les bénéfices attendus [184] :

4.6.1. Les atteintes tendineuses

Constituent l'un des effets indésirables majeurs des fluoroquinolones. Elles sont liées à leur effet négatif sur la synthèse du collagène et de l'élastine par majoration de la synthèse de métallo protéinases extracellulaires [186].

Une tendinopathie peut survenir dès les premières 48 heures de traitement par une fluoroquinolone. Touchant principalement le tendon d'Achille, elle est parfois bilatérale et atteint préférentiellement les personnes à risque (sujets âgés, corticothérapie prolongée, insuffisance rénale chronique, etc.). Ces tendinites peuvent conduire à une rupture tendineuse, le risque de rupture aiguë étant le plus souvent lié à un effort d'accélération brusque (activité sportive) ou au moment de la reprise de la marche d'un patient alité [151].

La rupture se traduit par une douleur vive du talon et du mollet, un gonflement de la face postérieure de la cheville, une impossibilité ou une grande difficulté à marcher. Une dépression marquée peut se former au-dessus du talon. Un hématome s'installe parfois progressivement [151].

Le risque de tendinopathie est accru chez certains patients, dont ceux atteints d'insuffisance rénale ou ayant eu une transplantation d'organe [187].

4.6.2. Un risque vasculaire et rétinien

Plusieurs études ont montré que l'altération du collagène par les fluoroquinolones, pourrait avoir en effet d'autres cibles vasculaires à composante conjonctive et élastique (aorte, artères cérébrales, artères des membres) après leur utilisation per os, il a été observé un risque accru de décollement rétinien, de même que des anévrismes et dissections de l'aorte [188,189].

4.6.3. Réactions cutanées (hypersensibilité, phototoxicité)

Les réactions d'hypersensibilité après fluoroquinolones comprennent l'érythème, le prurit, l'urticaire, l'éruption cutanée et d'autres réactions cutanées. Les réactions phototoxiques décrites avec toutes les quinolones présentent un intérêt particulier. Les risques phototoxiques diffèrent entre les diverses quinolones disponibles pour le traitement antimicrobien avec des dérivés 8-halogènes (p. ex., Loméfloxacine, Fleroxacine) possédant des dérivés méthoxy (p. ex., Moxifloxacine, Gatifloxacine) présentant un faible potentiel de phototoxicité. Toutefois, il est généralement recommandé aux patients qui prennent des fluoroquinolones d'éviter le soleil [190,191].

Une série d'observations d'insuffisances rénales aiguës, imputées à l'association de ciprofloxacine (ou autre quinolone) avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), a été rapportée, au début de l'année 2018, par le Centre de Pharmacovigilance de l'Organisation Mondiale de la Santé, en Suède. Les patients traités au long cours par un IEC avaient des facteurs de risque d'insuffisance rénale, mais celle-ci n'est apparue qu'après le début du traitement par fluoroquinolone [192].

D'autres effets indésirables peuvent parfois survenir, notamment en cas de prédisposition (Tableau 6). Il s'agit de convulsions, manifestations neuropsychiatriques (perturbations de l'attention, désorientation, agitation, nervosité, pertes de mémoire, délire) pouvant, parfois même après une seule prise, des troubles de la glycémie [193,194].

Toutes les manifestations attribuées à l'administration des fluoroquinolones ont conduit la Food and Drug Administration (FDA) à renforcer les recommandations de leur utilisation dès mai 2016 [195]. Il a été préconisé de restreindre leur indication et de ne les utiliser qu'en

l'absence d'alternatives thérapeutiques pour traiter des infections peu sévères telles que les sinusites et aiguës et certaines infections urinaires [195-198].

Tableau 6: Les effets indésirables des quinolones et la fréquence observée chez différents agents [199].

Effet indésirable	Fluoroquinolone en cause	Fréquence
Effets gastro-intestinal	Sparfloxacin, Grepafloxacin	>10%
	Autres	2-8%
Arthralgie	Sparfloxacin, Lévofoxacin, Grepafloxacin » autres	0.5-2%
Effets sur SNC	Trovafoxacin Lévofoxacin	Vertiges de 2 à 11 % 0,026 % de confusion, modification de mise en œuvre et effet
Phototoxicité	Clinafoxacin, Sparfloxacin	>10%
	Autres	<2.5%
Génotoxicité	Loméfoxacin, Moxifloxacin, Ciprofoxacin	-
Prolongation de QT	Grepafloxacin, Sparfloxacin	2.9%
Effet hématologique	Temafoxacin	thrombocytopénie à 0,02 %, hémolyse et insuffisance rénale
Éosinophilie hépatique Effet	Trovafoxacin	0,006 %
	Grepafloxacin	élévation transaminase de 12 à 16 %
	Autres	moins de 3 %
Éosinophilie interstitielle pulmonaire	Gemifloxacin	-
Effet immunologique secondaire	Gemifloxacin	-
Hypoglycémie	Clinafoxacin, Gatifloxacin	-
inhibition de CYP 450	Enoxacin, Clinafoxacin	-

4.7. Les interactions médicamenteuses des fluoroquinolones

4.7.1. Interactions médicament-aliments

L'absorption orale de certaines fluoroquinolones est retardée par la présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal. Ainsi, les concentrations sériques maximales ont tendance à être un peu plus faibles et le temps nécessaire pour atteindre les concentrations maximales est légèrement retardé; cet effet est cliniquement insignifiant. En revanche, la biodisponibilité et l'AUC de la Ciprofloxacin sont considérablement affectées par l'administration de produits laitiers; cependant, avec l'ajout d'aliments riches en gras, ces paramètres sont moins affectés par les produits laitiers. Fait intéressant, alors que les produits laitiers coadministrés retardent le T_{max} de moxifloxacin, l'AUC n'est pas touchée. Comme l'absorption de toutes les fluoroquinolones est inhibée par les cations divalents, la coadministration de produits alimentaires à forte teneur en cations (en particulier les aliments supplémentés en Ca²⁺ ou en Fe²⁺, ou la formule de tubulure entérale) avec des fluoroquinolones devraient être évitée pour favoriser une administration fiable [145], [200-202].

4.7.2. Interactions médicament-médicament

L'absorption de toutes les fluoroquinolones par voie orale est affectée par les cations di- ou trivalents (Mg²⁺, Al³⁺, ou Ca²⁺) contenant des agents comme les antiacides, le calcium, les suppléments de fer et le sucralfate. Le mécanisme de cette interaction provient probablement de la formation de produits chélates mal absorbés composés de molécules de fluoroquinolone et de cations métalliques [203,204]. Cependant, il a été démontré que les antiacides à base de bismuth comme l'acétylate de bismuth n'ont aucun effet sur l'absorption de la ciprofloxacin [204]. Afin d'éviter l'interaction entre ces agents contenant des cations et les fluoroquinolones, les fluoroquinolones devraient être administrées au moins 4 heures avant ou 8 heures après les agents contenant des cations [201,203].

En général, aucune interaction significative entre les inhibiteurs de la pompe à protons et les fluoroquinolones couramment utilisées n'a été documentée [205-207]. Toutefois, la Ciprofloxacin, la Lévofoxacin, la Trovafloxacin et la Gatifloxacin ont été documentées comme ayant une interaction négligeable avec la cimétidine, qui inhibe le système enzymatique

du cytochrome P450 et induit des changements de pH gastrique. La Ciprofloxacine, la Lévofloxacine et la Moxifloxacine n'interagissent pas de façon significative avec la Ranitidine [207].

La Métoproclamide accélère le péristaltisme intestinal, entraînant une diminution de Tmax après l'administration concomitante de ciprofloxacine. Toutefois, les valeurs Cmax, AUC et T1/2 de la Ciprofloxacine ne sont pas significativement modifiées par la coadministration avec le Métoproclamide [208]. Comme les opiacés diminuent les mouvements gastro-intestinaux, on suppose qu'ils réduisent l'absorption de fluoroquinolone par voie orale. L'AUC de la Trovafloxacine était diminuée par la morphine, tandis que le profil pharmacocinétique de la ciprofloxacine était inchangé [209].

L'ajout de probénécide à la ciprofloxacine augmente l'AUC de la ciprofloxacine. Toutefois la coadministration de Probénécide et la Trovafloxacine n'a pas eu d'incidence sur les profils pharmacocinétiques, car la clairance de Trovafloxacine ne dépend pas de la sécrétion rénale [206].

Aucune interaction pharmacocinétique significative n'a été documentée entre les fluoroquinolones et les β -lactamines ou les aminoglycosides [205].

De nombreuses fluoroquinolones en particulier l'Enoxacine, la Ciprofloxacine, et la Pefloxacine interfèrent avec le métabolisme hépatique de la théophylline en réduisant sa clairance, ce qui peut entraîner une surdose [210].

L'interaction des fluoroquinolones avec la théophylline ou la caféine est marquée par une augmentation la concentration des deux agents, ce qui peut entraîner une toxicité de SNC [211,212].

L'interaction warfarine-fluoroquinolone menant à un effet anticoagulant accru, et les mécanismes proposés pour cette interaction potentielle comprend le déplacement de la warfarine des sites de liaison protéique, l'altération du métabolisme de la warfarine et la perturbation de la flore intestinale qui contribuent à la synthèse de la vitamine K [213,214].

4.8. La toxicité des fluoroquinolones

Les fluoroquinolones sont associées à plusieurs effets secondaires. Les troubles gastro-intestinaux comme les vomissements et la diarrhée sont des effets secondaires courants après l'administration orale [215]. De plus, les fluoroquinolones augmentent le risque de diarrhée causée par les souches de *Clostridium difficile* [140]. Les irritations locales et les phlébites sont fréquemment signalées après perfusion intraveineuse. Les effets secondaires plus graves, comme l'anaphylaxie, l'éruption cutanée et l'œdème, sont moins fréquents, mais ont aussi été signalés chez les jeunes enfants. Les fluoroquinolones doivent être évitées chez les patients présentant une carence en G6PD en raison du risque de crises hémolytiques [140]. L'allongement de l'intervalle QT est un effet secondaire rare de toutes les fluoroquinolones mais qui est signalé surtout chez les patients utilisant la Sparfloxacinine et la Grepafloxacinine. Par conséquent, ils ne devraient être prescrits qu'avec beaucoup de prudence chez les enfants présentant d'autres facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT, y compris le syndrome QT long, les anomalies cardiaques et électrolytiques, et ceux qui prennent des comédons qui prolongent potentiellement l'intervalle QT [216]. Une rupture de tendon, des lésions nerveuses et un syndrome d'incapacité associé à la fluoroquinolone ont été signalés pour la plupart des fluoroquinolones lorsqu'ils sont utilisés à long terme, et que ces effets secondaires sont susceptibles d'être permanents [217]. Il existe un risque d'exacerbation des crises chez les patients épileptiques, nécessitant une prescription prudente [218]. Les autres effets comprennent la toxicité hématologique avec la Temafloxacinine [218], l'hépatite avec Trovafloxacinine [219], et les effets d'hypoglycémie avec la Clinafloxacinine et la Gatifloxacinine [220,221]. Des effets secondaires immunologiques ont été observés chez un certain nombre d'agents effets sur le système nerveux (SNC) et génotoxicité. La génotoxicité des quinolones n'est observée que dans certaines fluoroquinolones exposées aux rayons ultraviolets (UV), comme la Loméfloxacinine, la Ciprofloxacinine et la Moxifloxacinine. Ils ont été déclaré toxiques et mutagènes après la réaction avec la topoisomérase II α humaine en présence de rayons UV [222]. Au fil du temps, la toxicité des quinolones a été réduite par des modifications structurelles, et le dernier agent Garenoxacinine s'est avéré avoir peu de données toxicologiques défavorables [223]. Le profil d'innocuité des quinolones est constamment mis à jour, car certains effets indésirables potentiellement mortels, comme la rupture de l'aorte et la dissection causée par l'exposition aux fluoroquinolones, ont récemment fait l'objet d'avertissements

supplémentaires de la FDA en 2018. Il est conseillé de ne pas utiliser les fluoroquinolones pour les patients souffrant d'anévrisme aortique, ou les personnes âgées, et seulement comme une dernière ligne de défense [224]. Les fluoroquinolones doivent être évitées chez les patients présentant une carence en G6PD en raison du risque de crises hémolytiques [140].

L'étude de structure-activité, structure-pharmacocinétique, et les relations structure-toxicité des quinolones ont permis une compréhension des différentes modifications apportées à la structure de fluoroquinolones afin d'offrir la meilleure manipulation pour combiner efficacité, toxicité réduite et innocuité (Figure 43) [12].

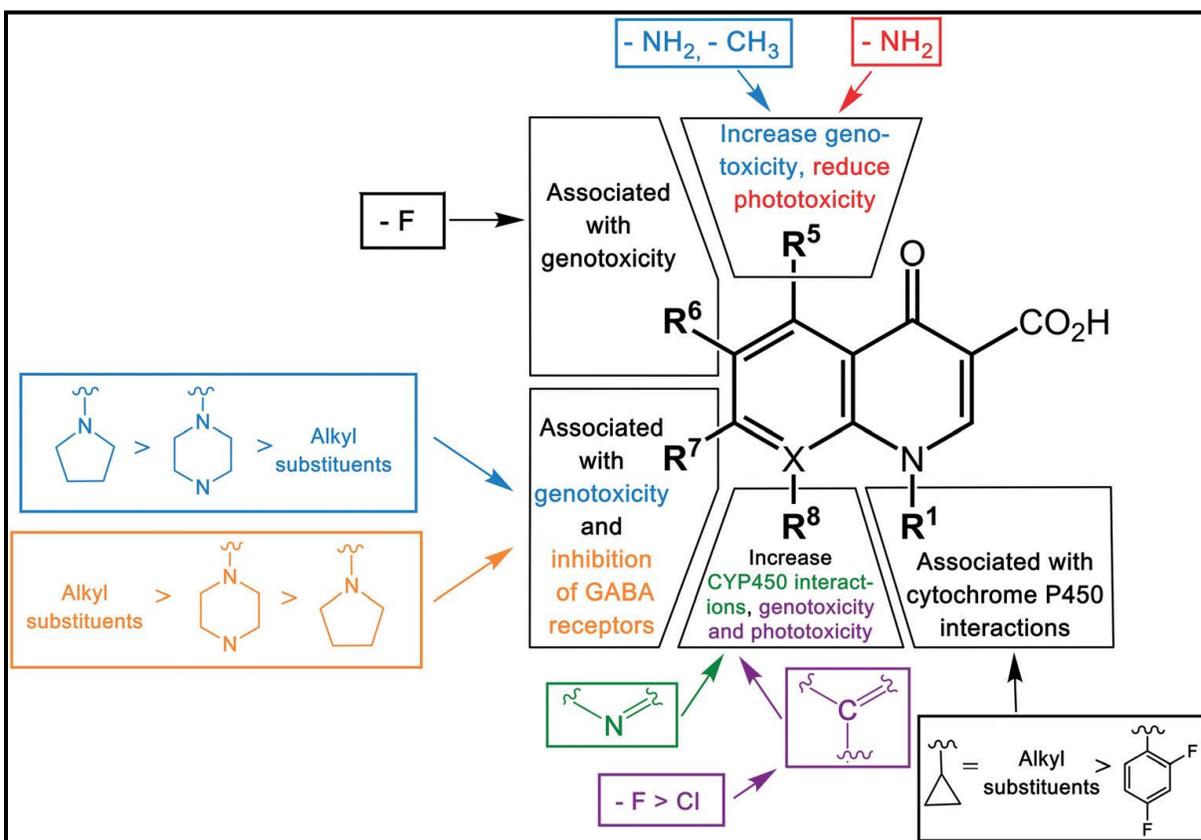


Figure 43 : Relation structure-toxicité des quinolones. La toxicité des quinolones est modifiée par des modifications de différents substituants dans différentes positions. (La couleur des groupes entre parenthèses correspond au type de toxicité [12].

4.9. La place des fluoroquinolones dans le traitement des infections à bactéries multirésistantes BMR

On parle de bactérie multi résistante aux antibiotiques (BMR) lorsque, du fait de l'accumulation de résistances acquises, une bactérie n'est plus sensible qu'à un très petit nombre d'antibiotiques. Toutes les bactéries peuvent développer une multi résistance, qu'elles soient impliquées dans les infections communautaires ou dans les infections nosocomiales. Les bactéries multi résistantes ne sont pas plus agressives que les bactéries sauvages, mais elles compliquent beaucoup le traitement, car elles ne sont sensibles qu'à très peu d'antibiotiques [225].

Les fluoroquinolones présentent un traitement alternatif adéquat pour plusieurs infections à BMR, et les principales indications de différentes molécules sont comme suit :

4.9.1. Les bacilles à Gram négatif

4.9.1.1. Les Entérobactéries productrices de β -lactamase à spectre étendu E-BLSE

Les entérobactéries sont susceptibles d'héberger des gènes BLSE ; toutefois, ils sont plus fréquents chez les entérobactéries, en particulier *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* et *Proteus mirabilis*, qui sont les causes les plus fréquentes des infections communautaires ou nosocomiales essentiellement des infections urinaires ou des bactériuries asymptomatiques [46, 225].

Les BLSE sont des enzymes qui inactivent la plupart des pénicillines, des céphalosporines et de l'aztréonam. Les E-BLSE restent généralement sensibles aux carbapénèmes. Les BLSE n'inactivent pas les agents non- β -lactames (par exemple, la ciprofloxacine, le triméthoprime-sulfaméthoxazole, la gentamicine) [46].

Les fluoroquinolones comme la ciprofloxacine, la lévofloxacine ou ofloxacine, sont des agents alternatifs de deuxième choix efficaces contre la cystite à ESBL-E, leur utilisation pour la cystite simple est déconseillée lorsque d'autres options sûres et efficaces sont disponibles (Nitrofurantoïne et triméthoprime-sulfaméthoxazole). Limiter l'utilisation de ces agents, préserve

leur activité pour les infections futures lorsque les options de traitement peuvent être plus restreintes [226, 227].

La ciprofloxacine et la lévofloxacine sont des options thérapeutiques privilégiées pour les patients atteints de pyélonéphrite à BLSE-E et d'infections urinaires compliquées, en raison de la capacité de ces agents à atteindre des concentrations élevées dans l'urine. Si un carbapénème est initié et qu'une sensibilité à la ciprofloxacine, à la lévofloxacine est démontrée, il est préférable de passer à ces agents plutôt que de terminer le traitement avec un carbapénème. Limiter l'exposition aux carbapénèmes permettra de préserver leur activité pour les futures infections résistantes aux antimicrobiens [228, 229].

Compte tenu de la biodisponibilité connue et des concentrations sériques soutenues des fluoroquinolones administrés par voie orale, ces agents devraient être envisagés pour le traitement des infections à BLSE-E en dehors des voies urinaires si : la sensibilité à l'un de ces agents est démontrée, le patient est stable sur le plan hémodynamique, des mesures raisonnables de contrôle de la source ont été prises et il n'y a pas d'inquiétude quant à une absorption intestinale insuffisante [230].

IDSA suggère le dosage des fluoroquinolones pour le traitement des infections causées par des organismes résistants aux antimicrobiens comme suit

Ciprofloxacine C : 400 mg IV (intraveineuse) chaque 8H-12h OU 500 à 750 mg PO (per os) chaque 12h.

Lévofloxacine 750 IV /PO chaque 24h [228].

4.9.1.2. Les entérobactéries résistantes AUX C3G

Sont entérobactéries résistantes aux céphalosporines de la troisième génération produisant des enzymes du groupe β -lactamase qui sont des céphalosporinases, cette résistance se traduit cliniquement, avec une sur-incidence d'échecs lors de traitement par céfotaxime, ceftriaxome, ou ceftazidime [234].

Il est recommandé de traiter en probabiliste une pyélonéphrite aiguë, simple ou à risque de complication, ou une infection urinaire masculine, sans signes de gravité, ni geste de drainage

de l'appareil urinaire (hors sondage vésical) documentée résistant aux C3G avec évolution favorable par une fluoroquinolone (ciprofloxacine ou lévofloxacine) comme deuxième choix, si la pyélonéphrite simple ou l'infection urinaire masculine et absence de prise de fluoroquinolone dans les 6 derniers mois [235].

Dans les pneumonies documentées à entérobactéries résistantes aux C3G, il est recommandé d'utiliser une monothérapie en cas de pneumonie à EBLSE et si traitement probabiliste par un carbapénème ou pipéracilline-tazobactam avec une évolution clinique favorable, souche sensible à toutes les quinolones : il est possible de faire un relais par une fluoroquinolone (ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine) [234,235].

4.9.1.3. Entérobactéries productrices d'AmpC β -Lactamase

Les β -lactamases d'AmpC sont des céphalosporines d'importance clinique encodées sur les chromosomes de nombreuses entérobactéries et de quelques autres organismes, où elles assurent la résistance à la céphalosporine, à la céfazoline, à la cefoxitine, à la plupart des pénicillines et aux combinaisons β -inhibiteur de lactamase- β -lactame. Dans de nombreuses bactéries, les enzymes AmpC sont inductibles et peuvent être exprimées à des niveaux élevés par mutation. La surexpression confère une résistance aux céphalosporines à large spectre, y compris le céfotaxime, le ceftazidime et la ceftriaxone, et constitue un problème, en particulier dans les infections causées par *Enterobacter aerogenes* et *Enterobacter cloacae*, lorsqu'un isolat initialement sensible à ces agents peut devenir résistant au traitement, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella aerogenes* et *Citrobacter freundii* présentent un risque modéré à élevé de production d'AmpC cliniquement significative [236,237].

Les fluoroquinolones peuvent être envisagées pour le traitement des infections invasives causées par des organismes présentant un risque modéré à élevé de production d'AmpC cliniquement significative [238].

IDSA suggère le dosage des fluoroquinolones pour le traitement des infections causées par des organismes résistants aux antimicrobiens comme suit :

Ciprofloxacine C : 400 mg IV (intraveineuse) chaque 8H-12h OU 500 à 750 mg PO (per os) chaque 12h.

Lévofloxacine 750 IV /PO chaque 24h [238].

4.9.1.4. Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes ERC

La CDC (the Centers for Disease Control and Prevention) définit la CRE comme des membres des entérobactéries résistants à au moins un antibiotique carbapénème ou produisant une enzyme carbapénémase [231]. En ce qui concerne les bactéries qui ne sont pas intrinsèquement sensibles à l'imipénème (p. ex., *Proteus spp.*, *Morganella spp.*, *Providencia spp.*), une résistance à au moins un carbapénème autre que l'imipénème est requise [231]. Les CRE comprennent un groupe hétérogène d'agents pathogènes présentant de multiples mécanismes potentiels de résistance, généralement divisés en deux catégories : ceux qui produisent de la carbapénémase et ceux qui ne produisent pas de carbapénémase. Les CRE qui ne produisent pas de carbapénémase peuvent être le résultat de l'amplification de gènes β -lactamase (autres que les gènes de carbapénémase) avec perturbation simultanée de la porine de la membrane externe [232,233].

La ciprofloxacine, la lévofloxacine sont des options thérapeutiques préférées pour les cystites non compliquées, pyélonéphrite et les infections urinaires compliquées causées par les CRE.

Les fluoroquinolones alternatives pour la cystite à BLSE-E sont recommandés comme agents préférentiels pour la cystite à CRE. Ces agents ne sont pas des agents privilégiés pour le traitement de la cystite à ESBL-E non compliquée, afin de préserver leur activité pour les infections plus invasives. Ils sont cependant les agents privilégiés pour le traitement de la cystite à CRE non compliquée, car il existe généralement moins d'options thérapeutiques pour ces infections [228].

4.9.1.5. *Acinetobacter baumannii* résistant au carbapénèmes CRAB

Les CRAB sont des espèces d'*Acinetobacter baumannii* qui développent des résistances au carbapénèmes. Les espèces *Acinetobacter baumannii* utilisent trois principaux mécanismes pour résister aux carbapénèmes dont la production d'enzymes (carbapénémase), l'activation de pompes à efflux médicamenteux et transmission plasmidiques. En 2019, l'ECDC a augmenté le niveau de menace des CRAB à urgent en raison de l'émergence d'une résistance facile, et le manque d'antibiotiques actuels, et les antibiotiques en développement, pour traiter ces infections [237].

Les CRAB causent des pneumonies et des infections de plaies, de la circulation sanguine et des voies urinaires. Ces infections ont tendance à se produire chez les patients des unités de soins intensifs et peut transporter des éléments génétiques mobiles qui sont facilement partagés entre les bactéries. Certains peuvent fabriquer une enzyme carbapénémase, qui propage rapidement une résistance qui détruit ces médicaments importants. Certaines *Acinetobacter baumannii* sont résistantes à presque tous les antibiotiques et peu de nouveaux médicaments sont en développement [237,238].

Les recommandations de l'utilisation de ciprofloxacine, levofloxacine comme traitement alternatif pour les infections urinaires causées par une CRAB n'est peut effectuer qu'après l'épreuve de sa sensibilité par un antibiogramme [238-240].

4.9.1.6. *Pseudomonas aeruginosa* multirésistant

Pseudomonas aeruginosa, autrement connu sous le nom de bacille pyocyannique, est une bactérie gram-négative du genre *Pseudomonas*, Elle peut, dans certaines conditions, être pathogène et très résistante. *Pseudomonas aeruginosa* multirésistante évolue généralement à la suite d'une interaction de multiples mécanismes de résistance complexes, y compris une diminution de l'expression des porines à membrane externe, une hyperproduction d'enzymes AmpC, une régulation ascendante des pompes à efflux et des mutations dans les cibles de protéines liant la pénicilline. La résistance à plusieurs médicaments est habituellement le résultat de la combinaison de différents mécanismes dans un seul isolat ou l'action d'un seul mécanisme de résistance puissant [241,242].

En général, lorsqu'un isolat de *P. aeruginosa* se révèle sensible à plusieurs β -lactamines traditionnelles (c'est-à-dire pipéracilline-tazobactam, ceftazidime, céfépime, aztréonam) ou aux fluoroquinolones (c'est-à-dire ciprofloxacine, lévofloxacine), le groupe d'experts préfère que ces agents soient prescrits plutôt que le traitement par carbapénème afin de préserver l'activité des carbapénèmes pour les infections futures, de plus en plus résistantes aux médicaments [243].

Pseudomonas aeruginosa multirésistant chez les patients atteints de mucoviscidose comprend souvent une thérapie combinée consistant en deux antibiotiques antipseudomonas intraveineux (p. ex., pipéracilline/tazobactam, ceftolozane/tazobactam, ceftazidime/avibactam, céfépime ou carbapénème plus un deuxième agent antipseudomonas comme une fluoroquinolone : ciprofloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine, delafloxacine) [234, 242, 243].

4.9.1.7. *Stenotrophomonas maltophilia*

Stenotrophomonas maltophilia ou *Xanthomonas maltophilia* est un bacille Gram négatif aérobic multirésistant, qui est un agent pathogène opportuniste, sans glucose, omniprésent dans les milieux aquatiques [245]. Bien que généralement considéré comme moins pathogène que de nombreux autres organismes nosocomiaux, *S. maltophilia* produit des biofilms et des facteurs de virulence qui peuvent favoriser la colonisation ou l'infection chez les hôtes vulnérables, comme ceux qui ont une maladie pulmonaire sous-jacente et des tumeurs hématologiques malignes [246,247].

La monothérapie par lévofloxacine est une option thérapeutique pour les infections légères à *S. maltophilia*. L'émergence de la résistance pendant le traitement par lévofloxacine est une préoccupation. Si elle est administrée pour le traitement des infections modérées à sévères à *S. maltophilia*, la lévofloxacine ne doit être envisagée qu'en association avec un second agent actif (TMP-SMX, minocycline, tigécycline, céfidérol) [238].

Des études évaluant la ciprofloxacine, la lévofloxacine et la moxifloxacine en monothérapie indiquent généralement que ces agents sont inadéquats pour inhiber durablement la croissance de *S. maltophilia* [248,249], mais suggèrent que la lévofloxacine et la moxifloxacine pourraient avoir une activité suffisante en tant que composants d'une thérapie combinée [250,251].

IDSa suggéré le dosage des fluoroquinolones pour le traitement des infections causées par des organismes résistants aux antimicrobiens comme suit :

Lévofloxacine 750 IV /PO chaque 24h [238].

4.9.2. Les cocci à Gram négatif

4.9.2.1. *Neisseria gonorrhoeae* multirésistante

Neisseria gonorrhoeae, également appelé gonocoque, est une bactérie cocci Gram négative responsable chez l'humain de la gonococcie ou gonorrhée, ou encore blennorragie, qui est une infections sexuellement transmissibles .Plusieurs souches de gonocoque multirésistantes ont été identifiées: résistance au b- lactamines (mutations chromosomique, production de pénicillinase), résistances plasmidiques et chromosomiques aux tétracyclines, aux fluoroquinolones et aux aminoglycosides (Spectinomycine) [252].

Malgré l'efficacité approuvée des fluoroquinolones contre les infections à gonocoques, leur prescription empirique a été contre indiqué pour une blennorragie à germes multirésistantes, et ne sont utilisable en alternatif qu'après vérification de sensibilité avec l'antibiogramme [252,253].

4.9.3. Les cocci à Gram positif

4.9.3.1. Le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline ou SARM

Le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline ou SARM est une infection bactérienne qui résiste à un antibiotique de la classe des b-lactamines, de la famille de la pénicilline, la méticilline. Le SARM est aussi résistant à d'autres antibiotiques bêta-lactamines comme l'amoxicilline ou la ceftriaxone. Certains SARM sont multi-résistants et résistent à quasiment tous les antibiotiques. D'après l'OMS, une personne infectée par un SARM a une probabilité 64 % plus élevée de mourir qu'un patient ayant une forme non-résistante. Le SARM représente un problème majeur de santé publique, notamment en milieu hospitalier à cause des maladies nosocomiales. Les personnes immunodéprimées sont plus à risque de développer des infections opportunistes avec des staphylocoques dorés [254].

La delafloxacin récemment autorisé comme option alternative pour traitement de la cellulite/infection des tissus mous causée par le SARM (recommandation faible). Envisagez de traiter une infection urinaire inférieure causée par le SARM avec un agent oral, tel que, la ciprofloxacine, après avoir faire un test de sensibilité [254].

Partie expérimentale

Chapitre V: Matériel et méthode

5.1 Présentation de l'étude

5.1.1. Lieu, type et période d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au niveau de l'unité de bactériologie du laboratoire central du Centre Hospitalo-Universitaire de Blida, étalée sur une période de 02 ans allant du 1^{er} janvier 2020 au 31 décembre 2021.

5.1.2. Objectifs de l'étude

- Détermination des taux de résistances aux quinolones et fluoroquinolones des principales bactéries incriminées en pathologies humaines.
- Détermination de la place des quinolones et des fluoroquinolones dans le traitement des infections urinaires chez le sujet hospitalisé ou consultant à titre externe.
- Détermination de la place des fluoroquinolones dans le traitement des infections à BMR.

5.2. Matériels de travail

5.2.1. Matériel biologique

Le matériel biologique est constituée des prélèvements et des souches bactériennes de contrôle de qualité ainsi que les souches bactériennes isolées faisant objet de l'étude de la sensibilité aux quinolones et fluoroquinolones :

5.2.1.1. Prélèvement :

Tout prélèvement reçu au laboratoire dans un but de diagnostic ou de dépistage.

5.2.1.2. Souches de contrôle de qualité ATCC

ATCC *Staphylococcus aureus* 25923

ATCC *Pseudomonas aeruginosa* 27853

ATCC *Escherichia coli* 25922

5.2.1.3. Souches bactériennes constituant notre échantillonnage :

Il s'agit de toute souche bactérienne isolée pendant notre période d'étude et incriminées en pathologie infectieuse ou dépistée lors de la recherche du portage de BMR chez le sujets à risque et appartenant à la famille des Enterobacteriaceae ou aux espèces suivantes :

S. aureus, A. baumannii, P. aeruginosa, E. faecalis et E. faecium.

5.2.2. Matériel non biologique

- Tout instrument et équipement de laboratoire nécessaire à la réalisation des antibiogrammes.
- Logiciel WHONET 5.6 installé au niveau du laboratoire pour la collecte et l'analyse des données de la résistance.
- Logiciel EXCEL tableur version 2007 pour l'expression graphique des données.

5.2.2.1. Définition de logiciel

WHONET est un logiciel développé par le centre l'OMS pour la surveillance de la résistance aux ATB, la surveillance des maladies infectieuses.

5.2.2.2. Les principaux objectifs du logiciel sont

- L'amélioration de l'utilisation local des données de laboratoire.
- La collaboration nationale et internationale par l'échange des données.

Pour cela l'OMS a recommandé une standardisation des techniques de réalisation de l'antibiogramme, ces techniques sont préconisées par le CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute) et sont adoptés par le centre algérien de la surveillance de la résistance aux antibiotiques (AARN).

WHONET a trois composantes principales :

- ✓ Configuration de laboratoire.
- ✓ La saisie des données et rapports cliniques.
- ✓ L'analyse des données WHONET dispose d'une interface conviviale permettant de nombreux types d'analyses. Les options comprennent la ligne-annonces et des résumés

tels que les fréquences de l'organisme au fil de temps, les statistiques de test de sensibilité aux ATB, diamètre de la zone et des histogrammes....

5.2.2.3. Le registre de laboratoire

C'est un outil d'enregistrement quotidien qui englobe les données :

- Identité de patient (nom, prénom, âge.....)
- Type de prélèvement.
- Observation macroscopique et microscopique.
- Résultats.
- Antibiogramme.

5.3. Méthodologie de travail

5.3.1. Etude de la sensibilité aux antibiotiques

L'étude de la résistance aux antibiotiques a été faite selon les recommandations nationales en vigueur, à savoir, selon le fascicule de standardisation de l'antibiogramme édition 2020.

Il est à savoir que le laboratoire central du CHU de Blida, unité de microbiologie, fait partie du réseau algérien de la surveillance de la résistance aux antibiotiques AARN.

5.3.2. Critères d'inclusion

Sont inclus dans notre étude :

Les souches bactériennes de la famille des Enterobacteriaceae, de *S. aureus*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis* et *E. faecium*, isolées à partir de prélèvement à visée de diagnostic et de dépistage provenant des patients hospitalisés et non hospitalisés (externe), non sensibles aux quinolones (acide nalidixique) et aux fluoroquinolones (ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine).

5.3.3. Recueil des données

Différents paramètres ont été recueillis pour chaque patient: hospitalisé ou externe, service d'admission, bactérie isolée et profil de résistance aux antibiotiques.

5.3.4. Exploitation des données

Les données de résistances aux fluoroquinolones ont été exploitées grâce aux

- Logiciel WHONET 5.6. (Définit dans matériel non biologique).
- Logiciel Excel tableur version 2007

Chapitre VI :

Résultats

6. Résultats

6.1. Etat des lieux de la résistance aux quinolones et aux fluoroquinolones au CHU Blida :

6.1.1. Résistance des entérobactéries aux quinolones et aux fluoroquinolones :

6.1.1.1. Résistance globale des entérobactéries aux quinolones et aux fluoroquinolones en 2020 :

Tableau 7: Résistance globale des entérobactéries aux quinolones et aux fluoroquinolones

Antibiotique		Acide nalidixique			Ciprofloxacine		
		Nb des souches testées	Nb des souches résistantes	%	Nb des souches testées	Nb des souches résistantes	%
2020	Globale	492	182	36,99	366	56	15,3
	Hospitalisées	371	143	38,54	269	49	18,21
	Externes	119	38	31,93	96	16	16,66

FE : faible effectif

Nb : nombre

En 2020, 522 entérobactéries ont été isolées au niveau du laboratoire de microbiologie, 492 bactéries ont été testées pour l'acide nalidixique, 182 sont revenues résistantes,

366 souches ont été testées pour la ciprofloxacine avec enregistrement de 65 souches résistantes.

Pour les patients hospitalisés, 392 souches ont été isolée, dont 143 étaient résistantes testées à l'acide nalidixique sur 371 souches testées, et 49 souches résistantes à la ciprofloxacine sur 269 souches testées.

Pour les patients externes, 128 souches ont été isolée, dont 38 étaient résistantes testées à l'acide nalidixique sur 119 souches testées, et 19 souches résistantes à la ciprofloxacine sur 96 souches testées.

6.1.1.2. Résistance globale des entérobactéries aux quinolones et aux fluoroquinolones en 2021 :

Tableau 8 : Résistance globale des entérobactéries aux quinolones et aux fluoroquinolones.

Antibiotique		Acide nalidixique			Ciprofloxacine		
		Nb des souches testées	Nb des souches résistantes	%	Nb des souches testées	Nb des souches résistantes	%
2021	Globale	464	217	46,76	655	166	25,34
	Hospitalisées	335	175	52,23	464	135	29,09
	Externes	128	41	32,03	191	31	16,23

FE : faible effectif

Nb : nombre

En 2021, 777 entérobactéries ont été isolés au niveau de laboratoire de microbiologie, 464 germes ont été testés à la résistance de l'acide nalidixique, dont 217 étaient résistantes, et 655 souches ont été testées à la ciprofloxacine dont 166 étaient résistantes.

Pour les patients hospitalisés, 562 souches ont été isolée, dont 175 étaient résistantes testées à l'acide nalidixique sur 335 souches testées, et 135 souches résistantes à la ciprofloxacine sur 464 souches testées.

Pour les patients externes, 214 souches ont été isolée, dont 41 étaient résistantes testées à l'acide nalidixique sur 128 souches testées, et 31 souches résistantes à la ciprofloxacine sur 191 souches testées.

On remarque que les taux de résistance chez les sujets hospitaliers sont plus élevés que ceux enregistrés chez les hospitaliers que ce soit pour l'année 2020 ou 2021, et que le taux de résistance à l'acide nalidixique sont atteignes les 52,23% en 2021.

6.1.2. Résistance des principales entérobactéries d'intérêt en pathologie infectieuse humaine communautaire et hospitalière aux quinolones et aux fluoroquinolones :

6.1.2.1. Résistance des principales entérobactéries d'intérêt en pathologie infectieuse humaine communautaire et hospitalière à l'Acide nalidixique :

6.1.2.1.1. La résistance totale des principales entérobactéries à l'Acide nalidixique

Nous avons pris en considération les principales entérobactéries afin de définir les taux de résistances par espèces, nous nous sommes intéressés par les espèces suivantes (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella spp digestive*, *Salmonella spp extra digestive*), le nombre des entérobactéries testées est 440 espèces en 2020 et 417 en 2021

Tableau : la résistance globale des principales entérobactéries à l'Acide nalidixique

Année	Acide nalidixique					
	2020			2021		
Bactéries	Nb de souches résistantes	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %	Nb de souches résistantes	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %
<i>Escherichia coli</i>	63	182	34,62	122	188	64,89
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	62	119	52,10	91	125	72,3
<i>Enterobacter cloacae</i>	19	37	51,35	30	56	53,57
<i>Serratia marcescens</i>	4	24	FE	1	12	FE
<i>Proteus mirabilis</i>	21	45	46,67	16	32	50,00
<i>Salmonella spp digestive</i>	0	0	/	1	1	FE
<i>Salmonella spp extra digestive</i>	3	3	FE	3	3	FE

FE : faible effectif

Nb : nombre

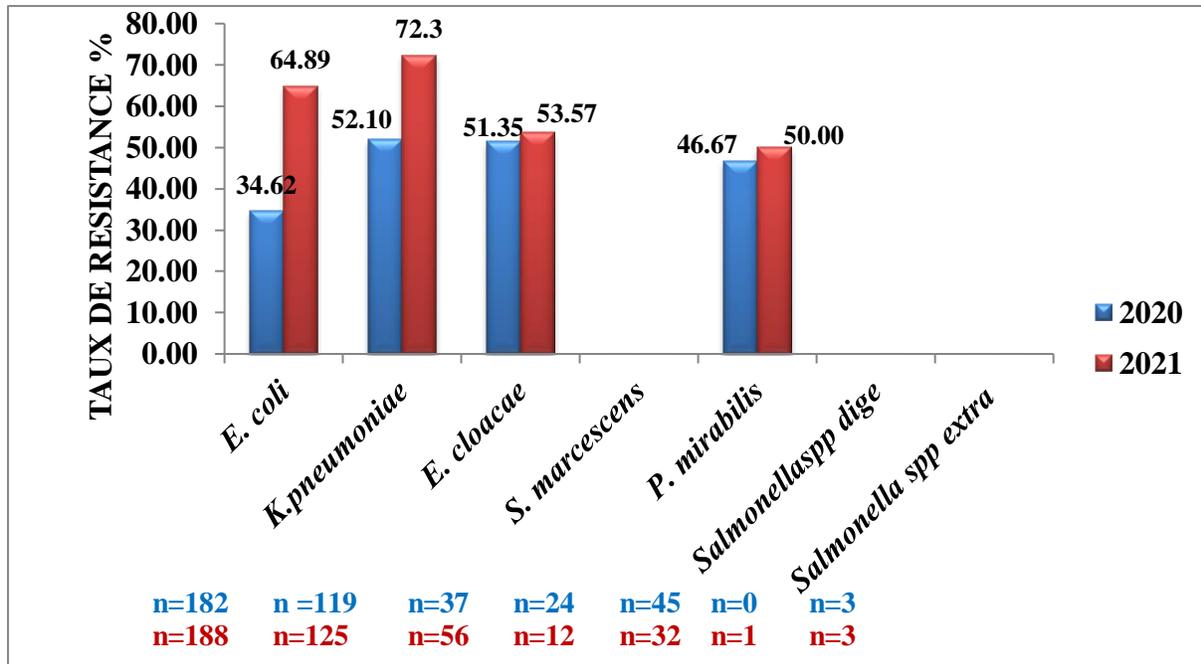


Figure 44 : La résistance totale des principales entérobactéries à l'Acide nalidixique

En 2020, on note des taux de résistance supérieur à 60% pour *Klebsiella pneumoniae* et *Enterobacter cloacae*, qui sont des entérobactéries hospitalières par excellence.

On relève par ailleurs pour la même année que trois souches de *Salmonella* spp. extra digestive étaient isolées, les trois étaient résistantes à l'acide nalidixique.

En 2021, les taux de résistance semblent beaucoup plus importants qu'en 2020, avec 72,3% des *Klebsiella pneumoniae* résistantes à l'acide nalidixique, et on remarque que pour les *Escherichia coli* que ce taux a pratiquement doublés entre les deux années.

6.1.2.1.2. La résistance des principales entérobactéries à l'Acide nalidixique chez les hospitaliers :

Tableau 10 : La résistance des principales entérobactéries à l'Acide nalidixique chez les hospitaliers

Acide nalidixique						
Hospitaliers						
Année	2020			2021		
Bactéries	Nb de souches résistantes	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %	Nb de souches résistantes	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %
<i>Escherichia coli</i>	59	116	50,86	61	94	64,89
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	53	102	51,96	76	103	73,78
<i>Enterobacter cloacae</i>	17	33	51,52	28	48	58,33
<i>Serratia marcescens</i>	3	22	FE	1	9	FE
<i>Proteus mirabilis</i>	15	33	45,45	14	24	FE
<i>Salmonella spp</i> digestive	0	0	/	0	0	/
<i>Salmonella spp</i> extra digestive	1	1	FE	2	2	FE

Nb : nombre

FE : faible effectif

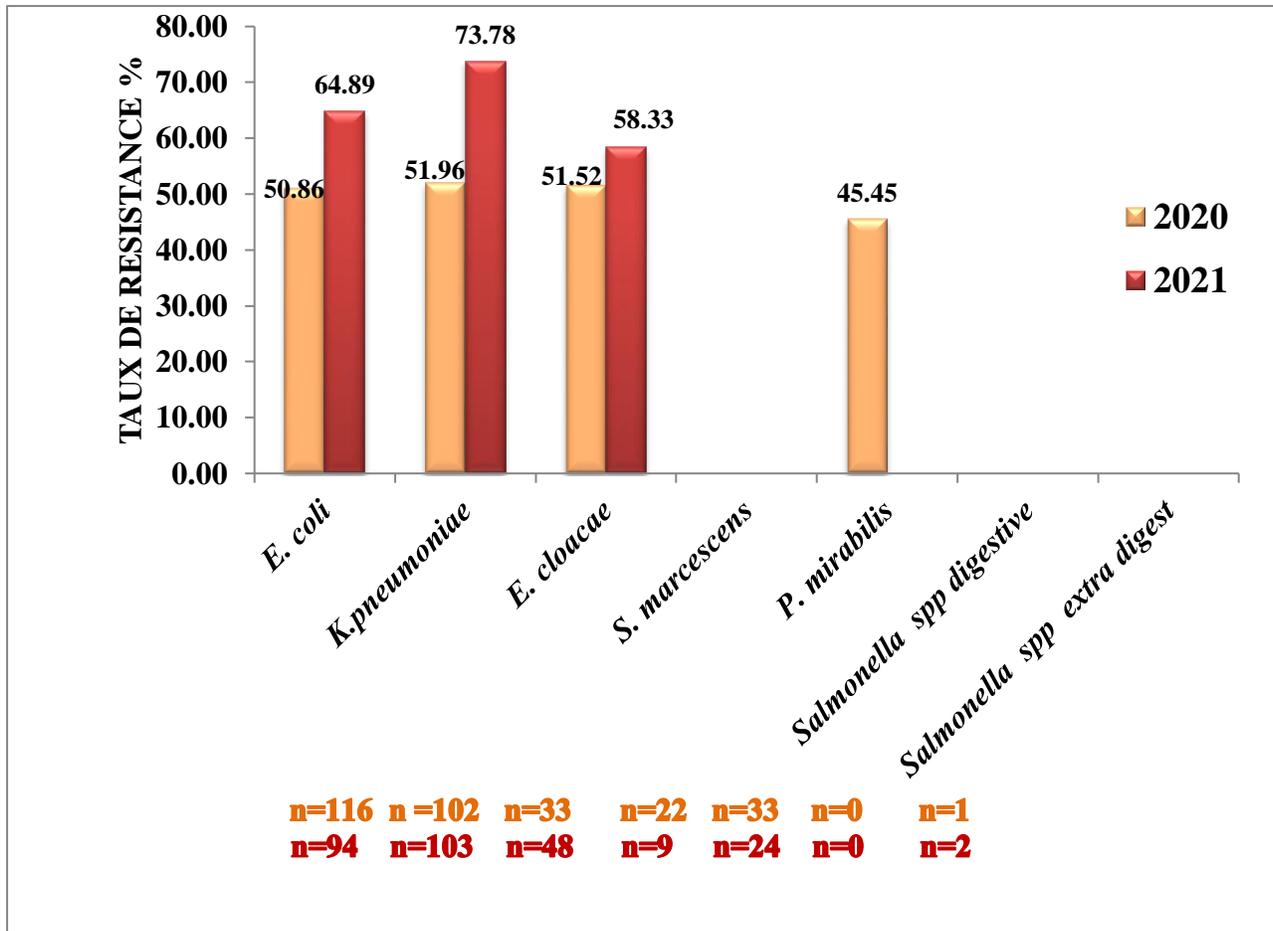


Figure 45 : La résistance des principales entérobactéries à l'Acide nalidixique chez les hospitaliers

Pour la résistance à l'acide nalidixique chez les sujets hospitalisés, les taux de résistance sont environ de 50% en 2020, variant entre 58,33% et 64,89% chez les différentes espèces.

6.1.2.1.3. La résistance des principales entérobactéries à l'Acide nalidixique chez les externes

Tableau 11: La résistance des principales entérobactéries à l'Acide nalidixique chez les externes

Acide nalidixique						
Externe						
Année	2020			2021		
Bactéries	Nb de souches résistantes	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %	Nb de souches résistantes	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %
<i>Escherichia coli</i>	4	66	6,06	61	94	64,89
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9	17	FE	15	22	FE
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	4	FE	2	8	FE
<i>Serratia marcescens</i>	1	2	FE	0	3	FE
<i>Proteus mirabilis</i>	6	12	FE	2	8	FE
<i>Salmonella spp digestive</i>	0	0	/	1	1	FE
<i>Salmonella spp extra digestive</i>	2	2	FE	1	1	FE

FE : faible effectif, Nb : nombre

Concernant les entérobactéries isolées chez les sujets consultant à titre externes :

On remarque que l'espèce la plus fréquemment incriminée est *Escherichia coli*, et l'on observe une augmentation fulgurante des taux de résistance à l'acide nalidixique chez cette espèce qui se multiplier par 10 (6,06% en 2020, contre 64,89 % en 2021).

6.1.2.2. Résistance des principales entérobactéries d'intérêt en pathologie infectieuse humaine communautaire et hospitalière à la ciprofloxacine :

6.1.2.2.1. La résistance globale des principales entérobactéries à la ciprofloxacine :

Tableau 12 : La résistance des principales entérobactéries à la ciprofloxacine

Ciprofloxacine						
Année	2020			2021		
Bactéries	Nb de souches résistantes	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %	Nb de souches résistantes	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %
<i>Escherichia coli</i>	52	155	33,55	110	256	42,96
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	30	91	32,97	97	163	59,5
<i>Enterobacter cloacae</i>	8	25	FE	34	82	41,46
<i>Serratia marcescens</i>	2	18	FE	6	27	FE
<i>Proteus mirabilis</i>	6	32	18,75	14	49	28,75
<i>Salmonella</i> spp digestive	0	0	/	1	1	FE
<i>Salmonella</i> spp extra digestive	2	3	FE	2	5	FE

FE : faible effectif, Nb : nombre

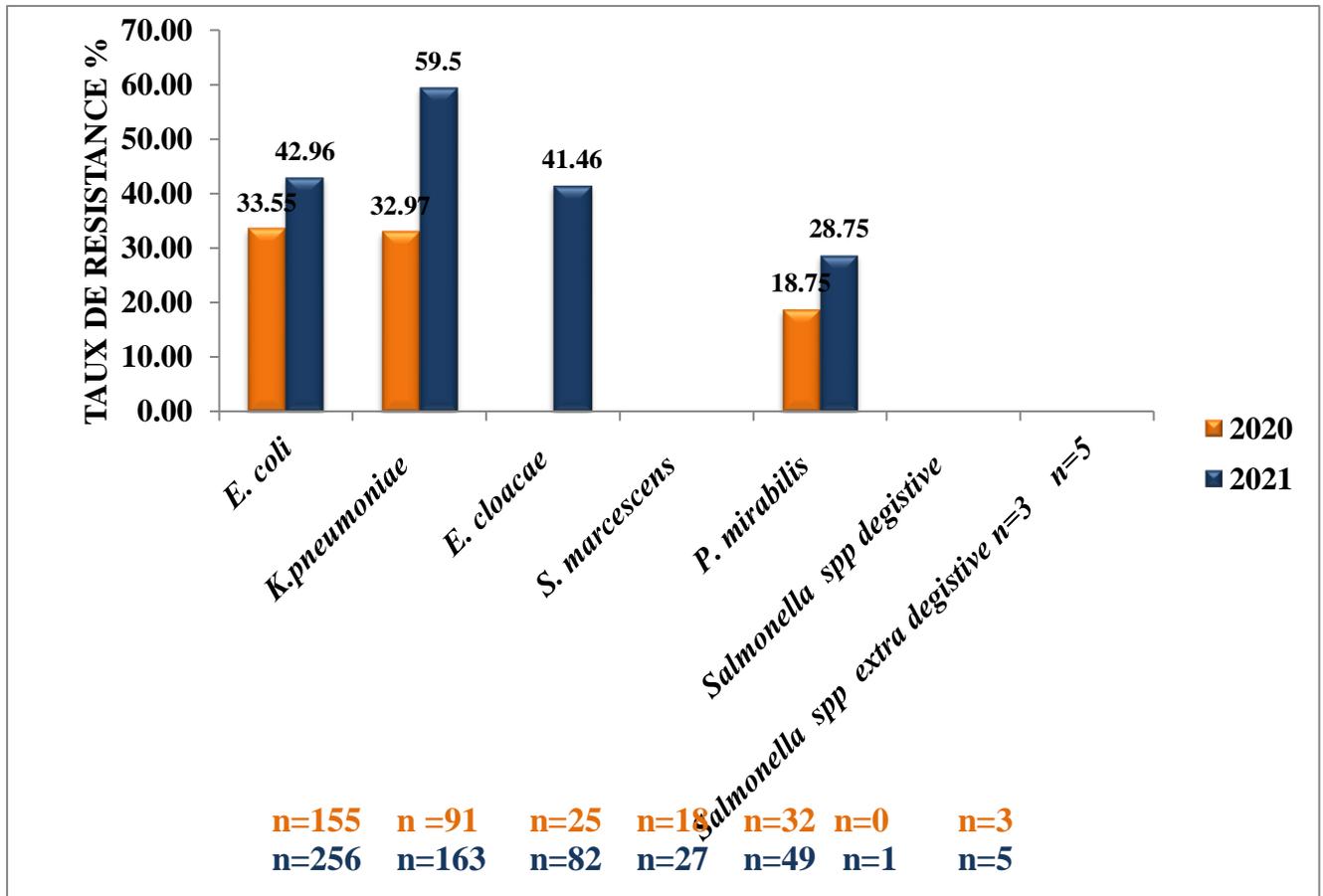


Figure 46 : La résistance des principales entérobactéries à la ciprofloxacin.

Concernant la ciprofloxacin, et en 2020 les taux de résistance des différentes espèces étudiées varient du **18,75%** pour *Proteus mirabilis* jusqu'à **33,55%** pour *Escherichia coli*.

En 2021, les taux de résistance semblent plus importants allant du **28,75%** *Proteus mirabilis* de jusqu'à **59,50%** pour l'espèce *Klebsiella pneumoniae*.

6.1.2.2.2. Résistance des principales entérobactéries à la ciprofloxacine chez les hospitaliers et chez les externes

Tableau 13 : Résistance des principales entérobactéries à la ciprofloxacine chez les hospitaliers et chez les externes en 2020.

Ciprofloxacine						
2020						
Bactéries	Hopitalisés			Externes		
	Nb de souches résistantes	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %	Nb de souches résistantes	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %
<i>Escherichia coli</i>	28	88	31,82	24	67	35,82
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	26	74	35,14	9	17	FE
<i>Enterobacter cloacae</i>	8	21	FE	0	4	FE
<i>Serratia marcescens</i>	1	16	FE	1	2	FE
<i>Proteus mirabilis</i>	5	21	FE	1	11	FE
<i>Salmonella spp digestive</i>	0	0	/	0	0	/
<i>Salmonella spp extra digestive</i>	1	1	FE	1	2	FE

FE : faible effectif Nb : nombre.

Tableau 14: Résistance des principales entérobactéries à la ciprofloxacine chez les hospitaliers et chez les externes en 2021.

Ciprofloxacine						
2021						
Bactéries	Hopitalisés			Externes		
	Nb des souches résistantes	Nb des souches testées	pourcentage de résistance %	Nb des souches résistantes	Nb des souches testées	pourcentage de résistance %
<i>Escherichia coli</i>	55	128	42,96	55	128	42,96
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	82	133	61,65	15	30	50
<i>Enterobacter cloacae</i>	33	72	45,83	1	10	FE
<i>Serratia marcescens</i>	6	21	FE	0	6	FE
<i>Proteus mirabilis</i>	13	40	32,5	1	9	FE
<i>Salmonella spp digestive</i>	0	0	/	1	1	FE
<i>Salmonella spp extra digestive</i>	1	-3	FE	1	2	FE

FE : faible effectif, Nb : nombre.

En 2020 les taux de résistance à la ciprofloxacine sont de l'ordre de **30%** chez les différentes espèces que ça soit chez les sujets hospitalisés ou externes. En 2021, les résistances chez les sujets hospitalisés paraissent selon nos résultats plus importants que ceux enregistrés chez les sujets consultant à titre externes.

6.1.2. Résistance des bactéries non fermentaires aux fluoroquinolones :

Nous présentons ci après les résultats obtenues suite à l'analyse des données de l'antibiorésistance chez les espèces *Acinetobacter. Spp* et *Pseudomonas aeruginosa*, des bactéries opportunistes fréquemment impliquées dans les infections associées aux soins.

6.1.2.1. La résistance des bactéries non fermentaires à la ciprofloxacine :

6.1.2.1.1. La résistance globale des bactéries non fermentaires à la ciprofloxacine :

Tableau 15: La résistance globale des bactéries non fermentaires à la ciprofloxacine

Ciprofloxacine						
Année	2020			2021		
Bactéries	Nb de souches résistantes	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %	Nb de souches résistantes	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %
<i>Acinetobacter baumannii.</i>	41	51	80,39	56	74	75,67
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	120	5,00	33	172	19,18

FE : faible effectif, Nb: nombre.

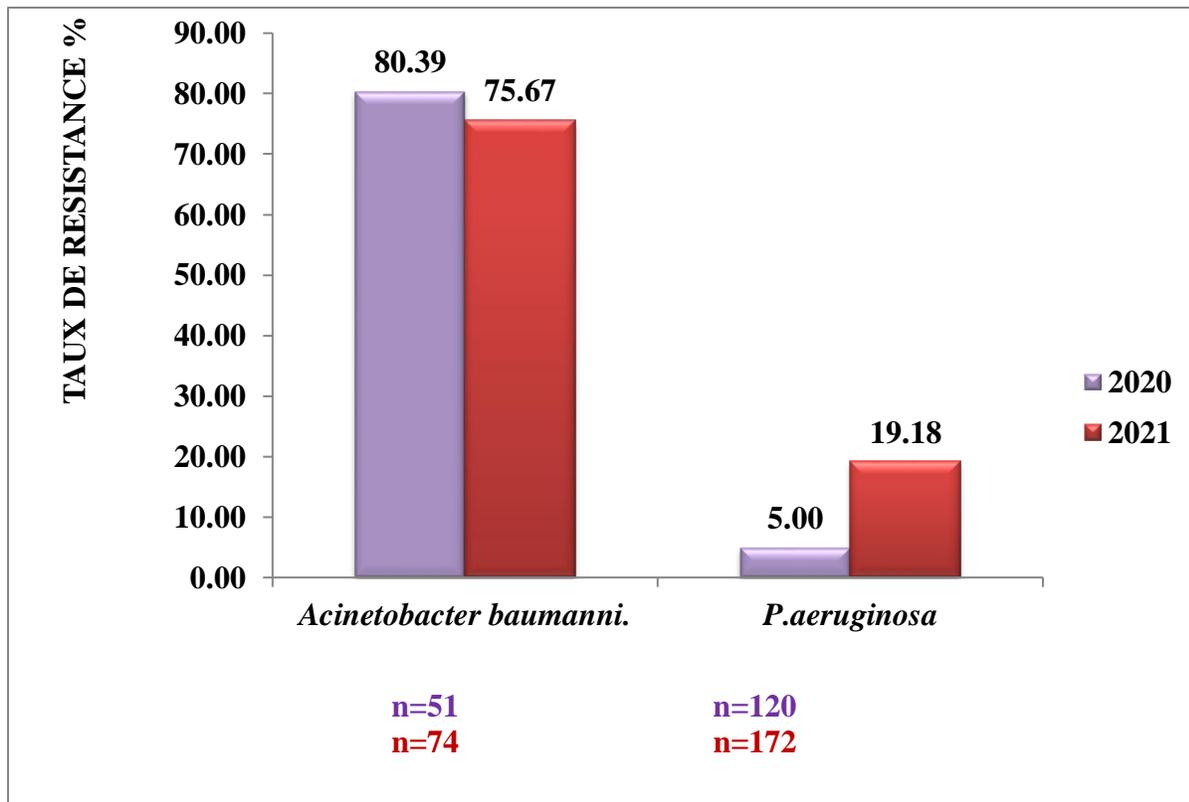


Figure 47: La résistance globale des bactéries non fermentaires à la Ciprofloxacin

Comme mentionnée dans le tableau et le graphe si dessus, les taux de résistances des souches d'*Acinetobacter baumannii* sont beaucoup plus élevés que ceux des bacilles pyogéniques (*Pseudomonas aeruginosa*).

6.1.2.1.2. Résistance des bactéries non fermentaires à la ciprofloxacine isolées chez les patients hospitaliers :

Tableau 16 : la résistance des bactéries non fermentaires à la ciprofloxacine isolées chez les patients hospitaliers

Ciprofloxacine						
Hospitalisés						
Bactéries	2020			2021		
	Nb de souches résistantes	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %	Nb de souches résistantes	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %
<i>Acinetobacter baumannii.</i>	39	47	82,98	55	70	78,57
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	102	4,90	20	116	17,24

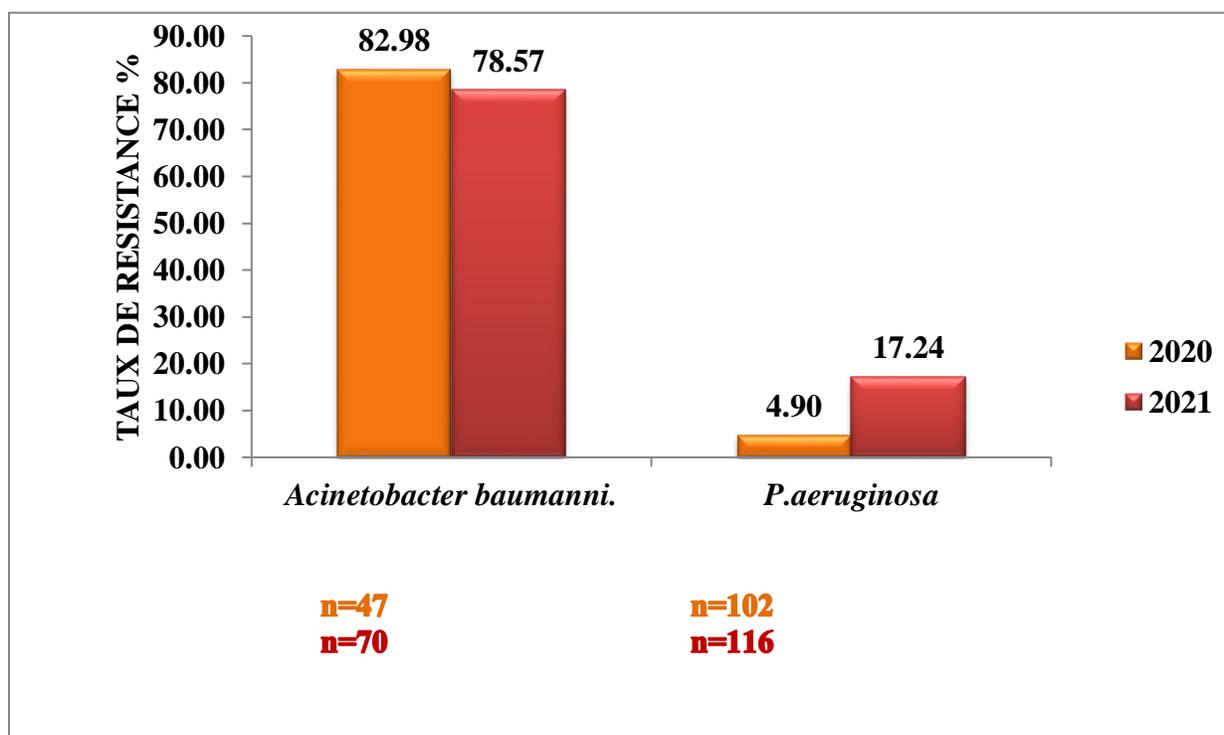


Figure:48 la résistance des bactéries non fermentaires à la ciprofloxacine isolées chez les patients hospitaliers

6.1.2.1.3. La résistance à la ciprofloxacine des bactéries non fermentaires chez les externes :

Tableau 17: La résistance à la ciprofloxacine des bactéries non fermentaires chez les externes

Ciprofloxacine						
Externe						
	2020			2021		
Bactéries	Nb de souches résistantes	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %	Nb de souches résistantes	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	4	FE	1	4	FE
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	18	FE	13	56	23,21

FE : faible effectif, Nb: nombre.

Suite à l'analyse des tableaux et de (16 et 17) et de graphe (48), nous constatons que Rares sont les souches d'*Acinetobacter baumannii* isolées chez les sujets consultants à titre externes.

Pour les *Pseudomonas aeruginosa*, 18 souches ont été isolées en 2020 contre 56 en 2021, ces faibles effectifs ne permettent pas d'aboutir à un résultat concluant.

6.1.2.2. La résistance des bactéries non fermentaires à la Lévofloxacine :

6.1.2.2.1. La résistance globale des bactéries non fermentaires à Lévofloxacine :

Tableau 18: La résistance globale des bactéries non fermentaires à Lévofloxacine

Bactéries	Lévofloxacine					
	2020			2021		
	Nb de souches résistantes	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %	Nb de souches résistantes	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %
<i>Acinetobacter baumannii</i> .	45	57	78,95	27	40	67,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	176	1,70	28	167	16,76

FE : faible effectif, Nb: nombre.

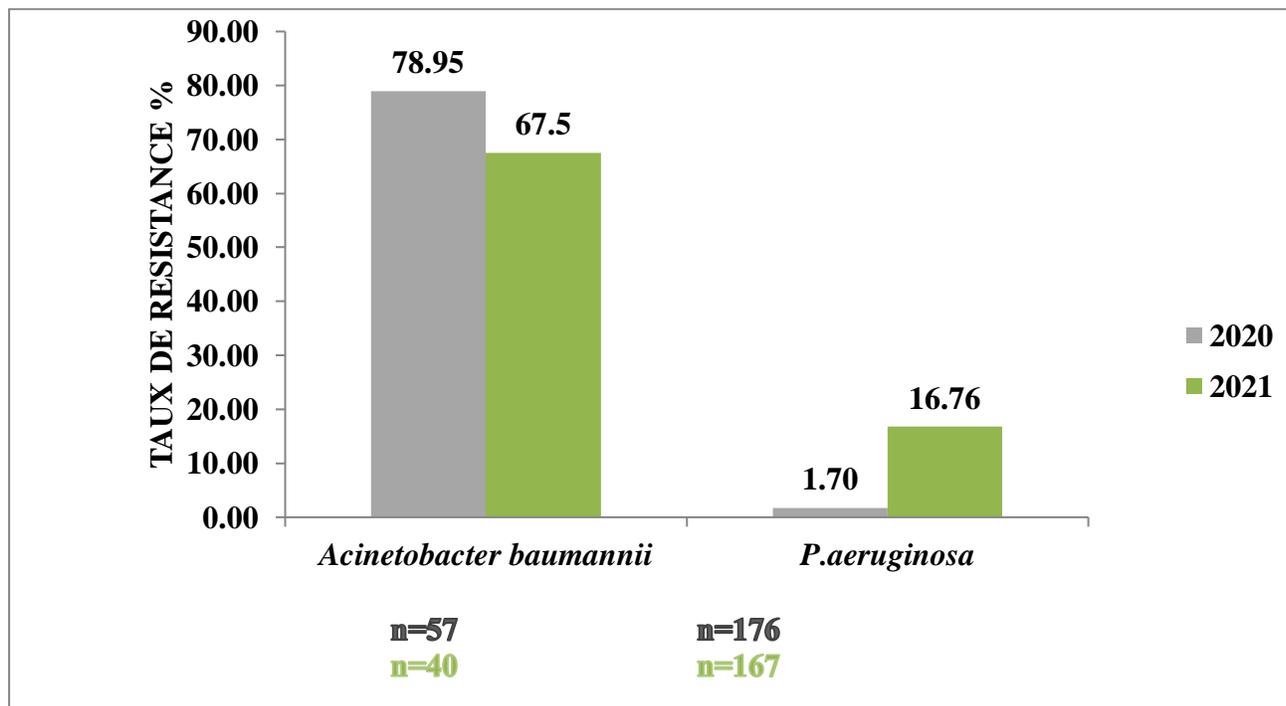


Figure49 : La résistance globale des bactéries non fermentaires à Lévofloxacine

6.1.2.2.2. La résistance des bactéries non fermentaires à la lévofloxacine chez les hospitaliers :

Tableau 19: La résistance à la lévofloxacine des bactéries non fermentaires chez les hospitaliers

Lévofloxacine						
Hopspitalisés						
Bactéries	2020			2021		
	Nb de souches résistantes	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %	Nb de souches résistantes	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %
<i>Acinetobacter baumannii</i> .	43	51	84,31	26	36	72,22
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10	155	6,45	19	130	14,61

FE : faible effectif, Nb: nombre.

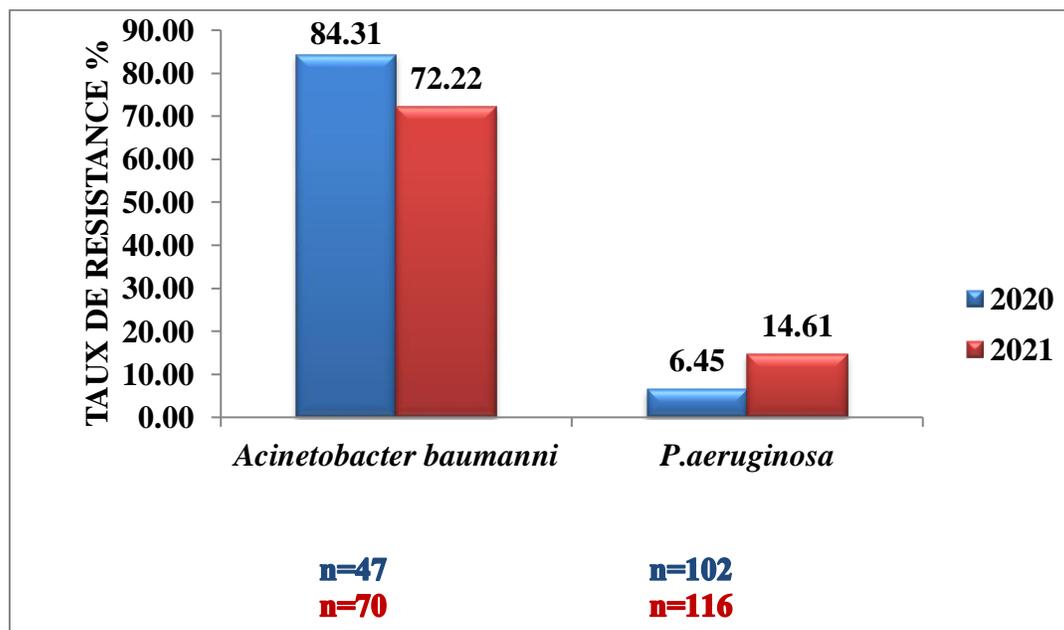


Figure50: La résistance à la lévofloxacine des bactéries non fermentaires chez les hospitaliers

6.1.2.2.3. La résistance des bactéries non fermentaires à la lévofloxacine chez les externes :

Tableau 20: La résistance des bactéries non fermentaires à la lévofloxacine chez les externe

Lévofloxacine						
Externe						
	2020			2021		
Bactéries	Nb de souches résistantes	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %	Nb de souches résistantes	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	6	FE	1	4	FE
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	21	FE	9	37	24,32

FE : faible effectif, Nb: nombre.

Pour les résistances à la lévofloxacine

Les mêmes constatations ont été révélés pour la lévofloxacine que pour la ciprofloxacine.

6.1.3. Résistance des *Staphylococcus aureus* aux fluoroquinolones :

6.1.3.1. La résistance des *Staphylococcus aureus* à la Ciprofloxacine :

6.1.3.1.1. La résistance globale des *Staphylococcus aureus* à la Ciprofloxacine

Tableau 21: résistance globale des *Staphylococcus aureus* à la Ciprofloxacine

Ciprofloxacine						
2020			2021			
Bactéries	Nb de souches résistantes	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %	Nb de souches résistantes	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %
<i>Staphylococcus aureus</i>	13	103	12,62	25	177	14,12

FE : faible effectif, Nb: nombre.

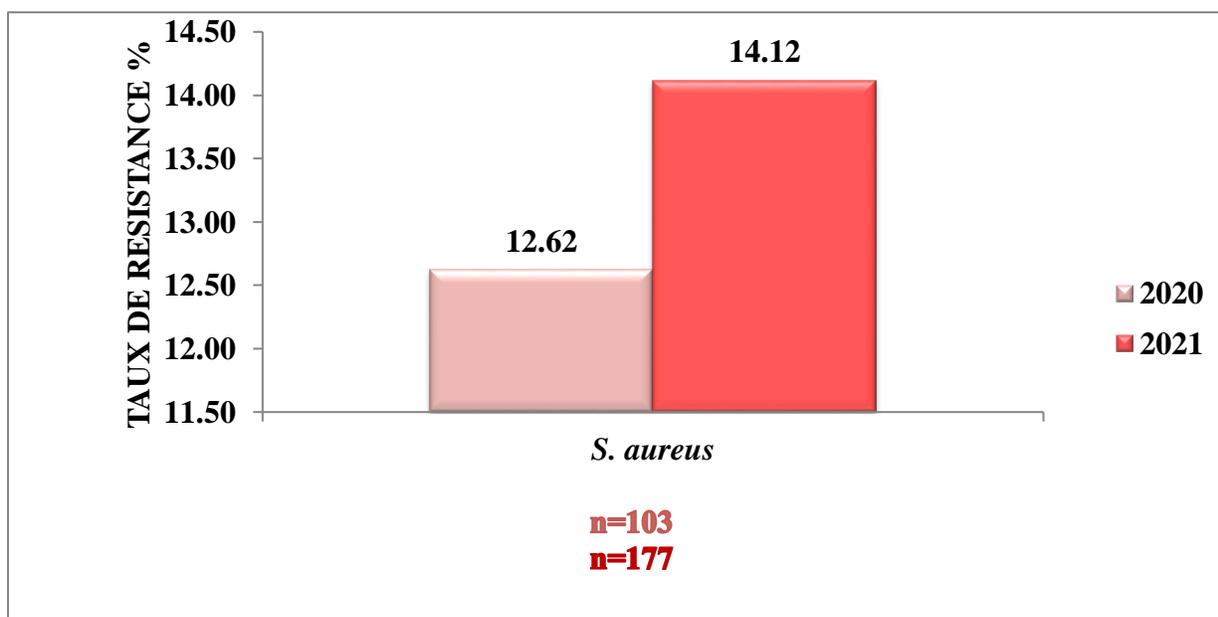


Figure51 : résistance globale des *Staphylococcus aureus* à la Ciprofloxacine

Selon le tableau e le graphe si dessus, on note une légère augmentation des taux de résistance des *S. aureus* entre les deux années.

6.1.3.1.2. La résistance des *Staphylococcus aureus* à la ciprofloxacine chez les hospitaliers :

Tableau 22: La résistance des *Staphylococcus aureus* à la ciprofloxacine chez les hospitaliers

Ciprofloxacine						
Hospitaliers						
Bactéries	2020			2021		
	Nb de souches résistantes	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %	Nb de souches résistantes	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %
<i>Staphylococcus aureus</i>	10	88	11,36	17	137	12,4

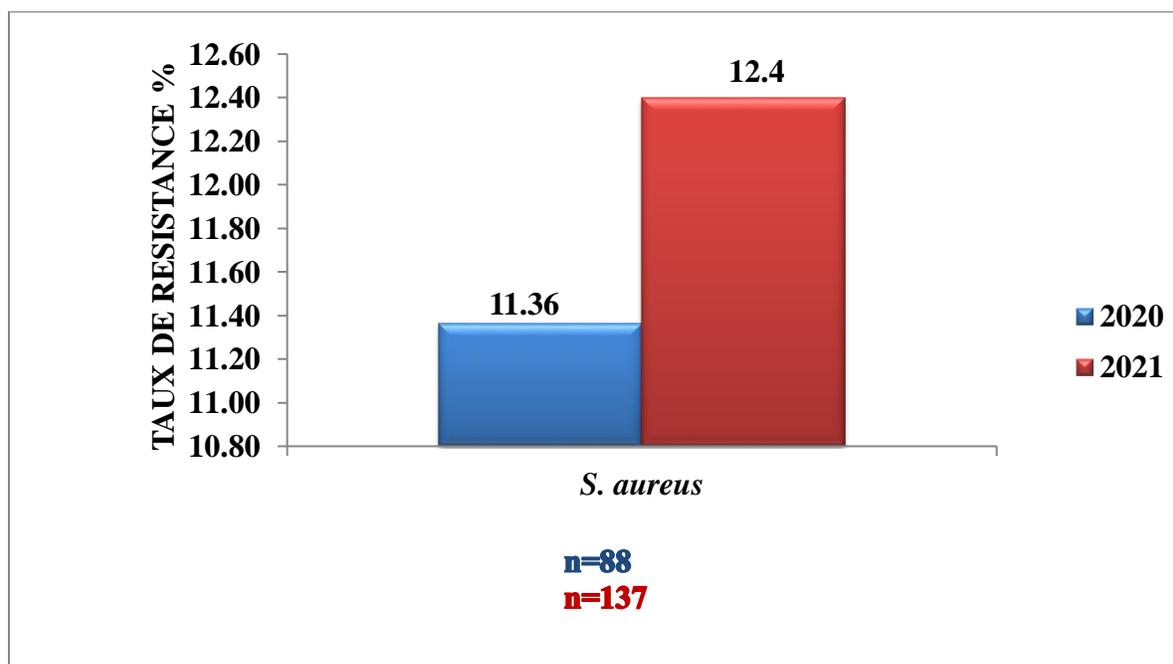


Figure 52: La résistance des *Staphylococcus aureus* à la ciprofloxacine chez les hospitaliers

Les taux de résistance des souches de *Staphylococcus aureus* à la ciprofloxacine chez les hospitalisés non pas évolués et reste stable entre les deux années.

6.1.3.1.3. La résistance *Staphylococcus aureus* à la ciprofloxacine chez les externes :

Tableau 23: La résistance *Staphylococcus aureus* à la ciprofloxacine chez les externes

Ciprofloxacine						
Externe						
Bactéries	2020			2021		
	Nb de souches résistantes	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %	Nb de souches résistantes	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	15	FE	8	40	20,00

Malgré qu'on ait enregistré des taux de résistance à la ciprofloxacine de l'ordre de 20% chez les sujets consultants à titre externes en 2021, les faibles effectifs en 2020 ne permettent pas d'avancer des résultats concluants.

6.1.3.1.4. La résistance globale des *SARM* et *SASM* à la Ciprofloxacine

Tableau 24: la résistance globale des *SARM* et *SASM* à la Ciprofloxacine

Bactéries	2020			2021		
	Nb de souches résistantes	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %	Nb de souches résistantes	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %
<i>SASM</i>	3	62	4,84	10	118	8,47
<i>SARM</i>	10	41	24,39	14	58	24,13

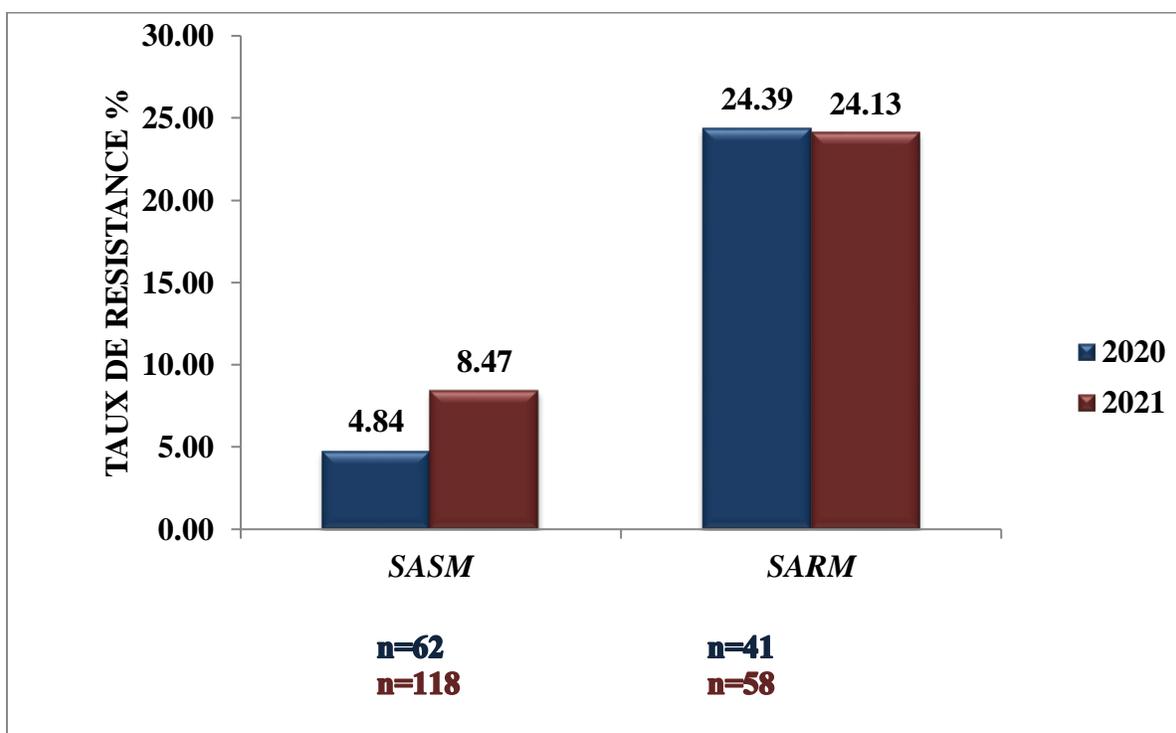


Figure 53: la résistance globale des *SARM* et *SASM* à la Ciprofloxacine

On note que les taux de résistance à la ciprofloxacine chez les souches *Staphylococcus aureus* méticillino-résistantes sont beaucoup plus importants que les taux de résistance sensibles à la méticilline.

6.1.3.2. La résistance des *Staphylococcus aureus* à la Lévofloxacine :

6.1.3.2.1. La résistance globale des *Staphylococcus aureus* à la Lévofloxacine :

Tableau 25: La résistance globale des *Staphylococcus aureus* à la Lévofloxacine

Lévofloxacine						
Bactéries	2020			2021		
	Nb de souches résistantes	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %	Nb de souches résistantes	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %
<i>Staphylococcus aureus</i>	23	105	21,90	17	185	9,18

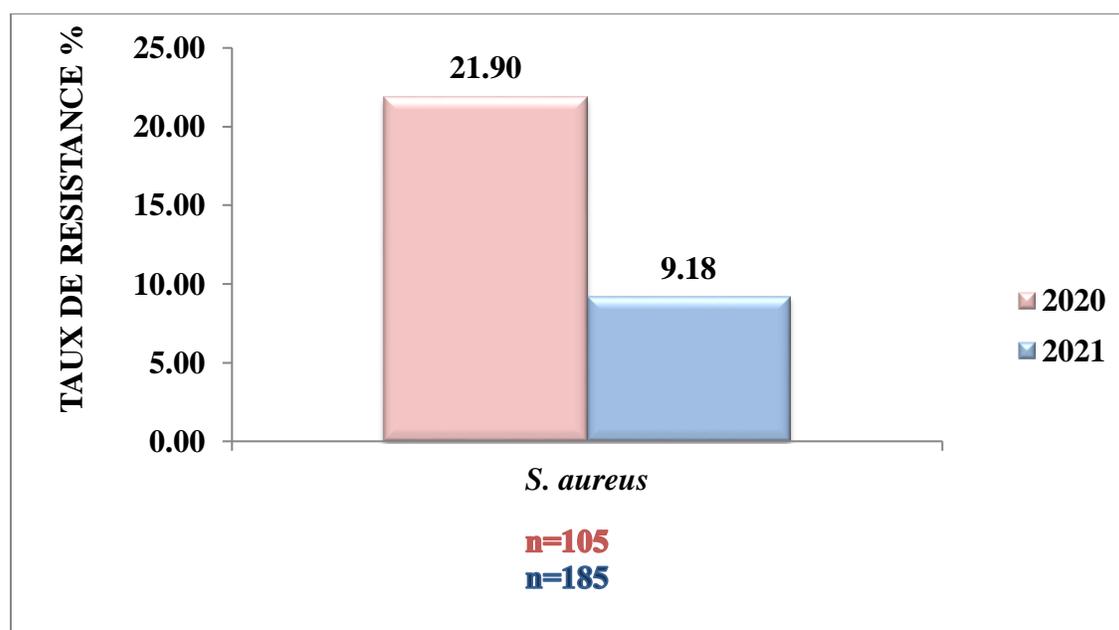


Figure 54: La résistance globale des *Staphylococcus aureus* à la Lévofloxacine

On constate une baisse des taux de résistance à la lévofloxacine entre 2020 et 2021

Il était 19,90% en 2020, et a baissé à 9,18% en 2021.

6.1.3.2.2. La résistance des *Staphylococcus aureus* à la Lévofoxacine chez les hospitaliers :

Tableau26: La résistance des *Staphylococcus aureus* à la Lévofoxacine chez les hospitaliers

		Lévofoxacine					
		Hopspitalisés					
		2020			2021		
Bactéries		Nb de souches résistantes	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %	Nb de souches résistantes	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>S. aureus</i>	20	146	13,69	12	150	8,00

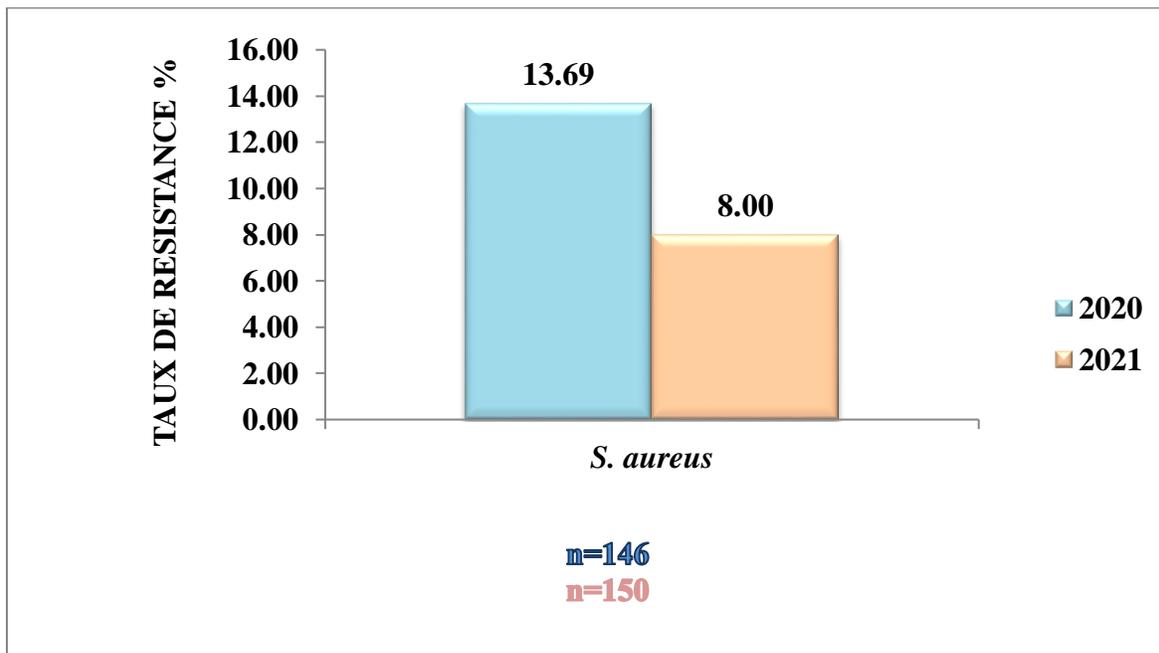


Figure 55: La résistance des *Staphylococcus aureus* à la Lévofoxacine chez les hospitaliers

On constate une baisse des taux de résistance à la lévofoxacine chez les hospitalisés entre 2020 et 2021, Il était 13,69% en 2020, et a baissé à 8.00 en 2021

6.1.3.2.3. La résistance des *Staphylococcus aureus* à la lévofloxacine chez les externes :

Tableau 27: La résistance des *Staphylococcus aureus* à la lévofloxacine chez les externes

		Lévofloxacine					
		Externes					
		2020			2021		
Bactéries		Nb de souches résistante	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %	Nb de souches résistante	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>S. aureus</i>	3	19	FE	5	35	14,28

Malgré qu'on ait enregistré des taux de résistance à la ciprofloxacine de l'ordre de 14,28% chez les sujets consultants à titre externes en 2021, les faibles effectifs en 2020 ne permettent pas d'avancer des résultats concluants.

6.1.3.2.4. La résistance globale des *SARM* et *SASM* à la levofloxacine

Tableau 28: la résistance globale des *SARM* et *SASM* à la levofloxacine

Lévofloxacine						
Bactéries	2020			2021		
	Nb de souches résistantes	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %	Nb de souches résistantes	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %
<i>SASM</i>	6	100	6,00	3	127	2,36
<i>SARM</i>	17	65	26,15	14	58	24,13

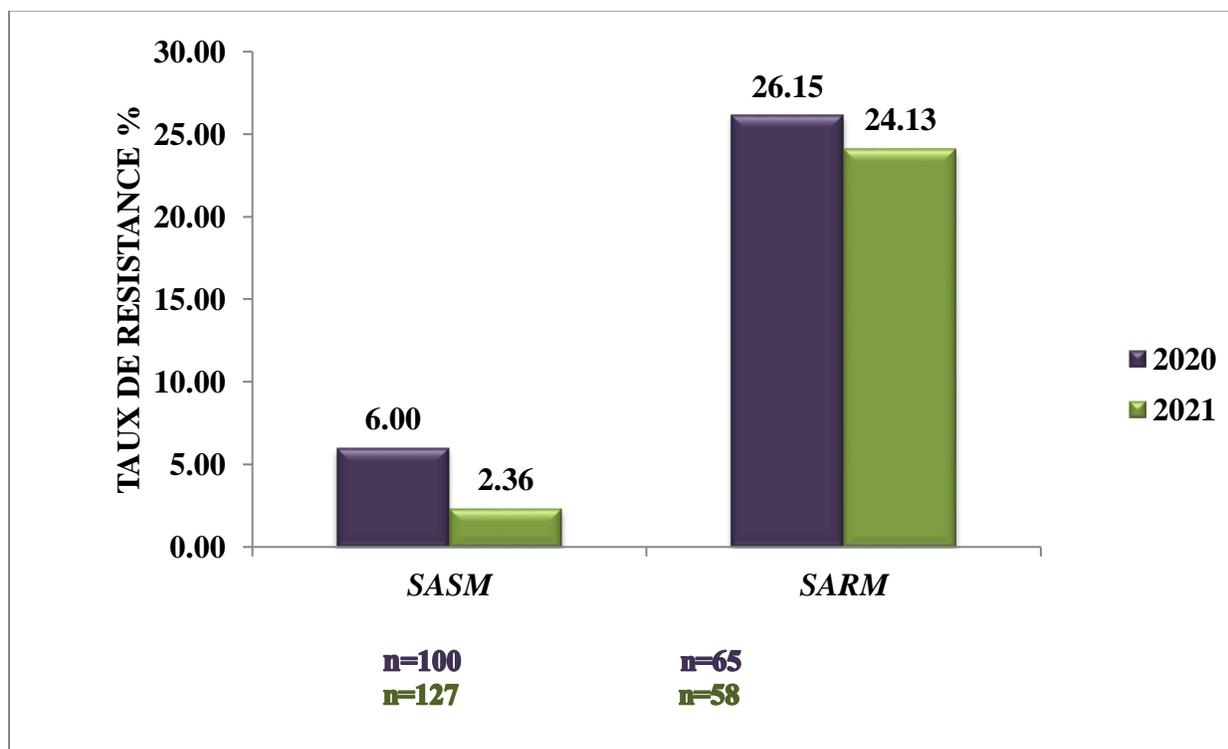


Figure 56: la résistance globale des *SARM* et *SASM* à la levofloxacine

On note que les taux de résistance à la ciprofloxacine chez les souches *Staphylococcus aureus* méticillino-résistantes sont beaucoup plus importants que les taux de résistance sensibles à la méticilline.

6.1.3.3. La résistance des *Staphylococcus aureus* à l'Ofloxacin :

6.1.3.3.1. La résistance globale des *Staphylococcus aureus* à l'Ofloxacin :

Tableau 29: La résistance globale des *Staphylococcus aureus* à l'Ofloxacin

Ofloxacin						
Bactéries	2020			2021		
	Nb de souches résistantes	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %	Nb de souches résistantes	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %
<i>Staphylococcus aureus</i>	21	168	12,50	28	235	11,91

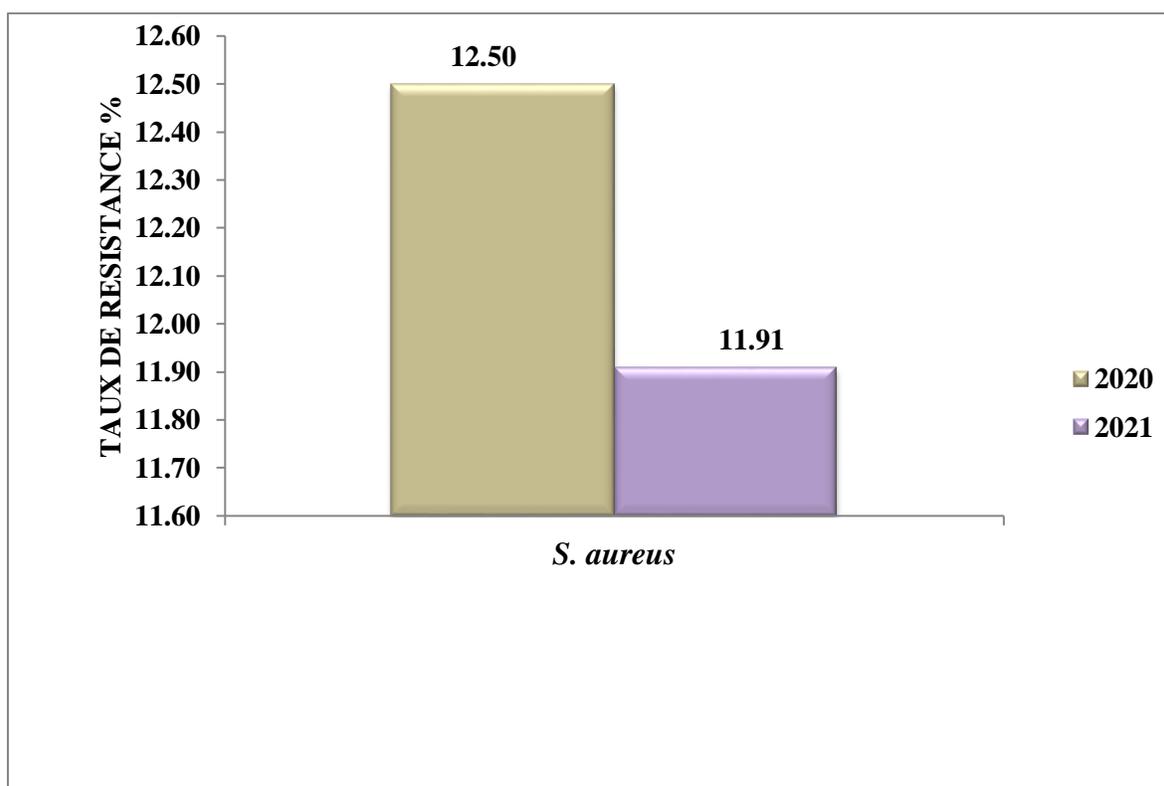


Figure 57: La résistance globale des *Staphylococcus aureus* à l'Ofloxacin

6.1.3.3.2. La résistance des *Staphylococcus aureus* à l'Ofloxacin chez les hospitaliers :

Tableau 30: La résistance des *Staphylococcus aureus* à l'Ofloxacin chez les hospitaliers

Ofloxacin Hospitaliers						
Bactéries	2020			2021		
	Nb de souches résistantes	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %	Nb de souches résistantes	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %
<i>Staphylococcus aureus</i>	18	147	12,24	19	187	10,16

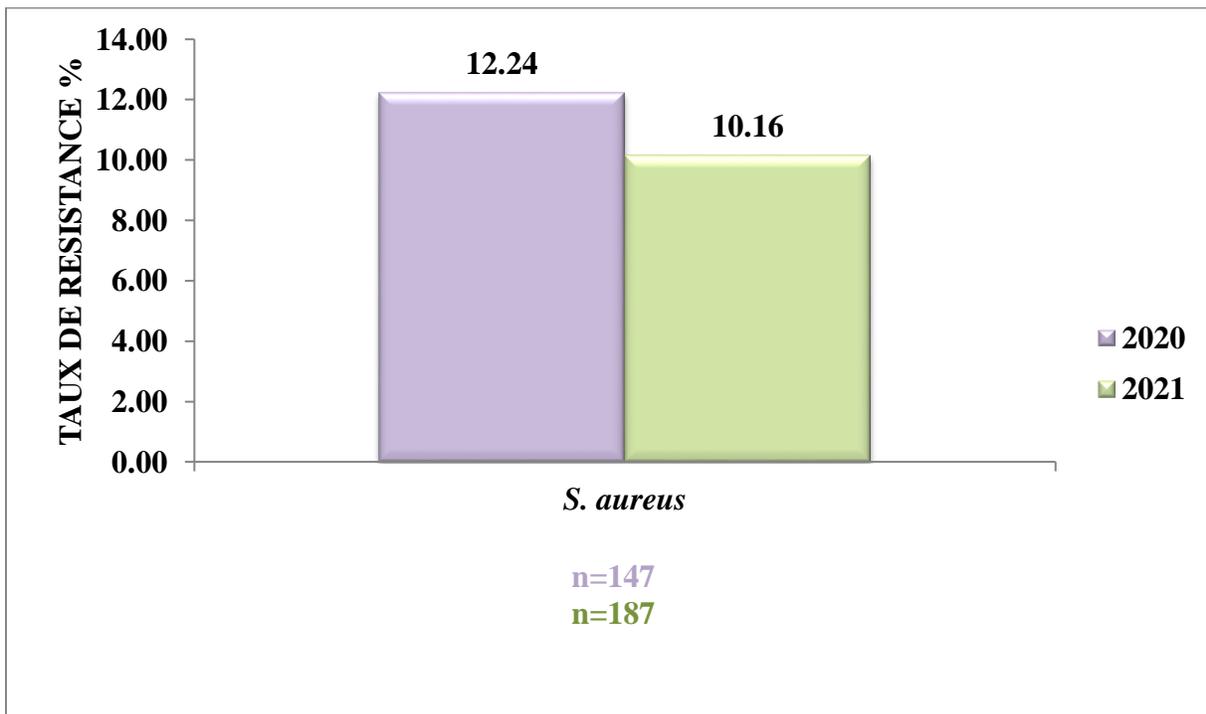


Figure 58: La résistance des *Staphylococcus aureus* à l'Ofloxacin chez les hospitaliers

6.1.3.3.3. La résistance des *Staphylococcus aureus* à l'Ofloxacine chez les externes :

Tableau 31 : la résistance globale des *Staphylococcus aureus* à la l'ofloxacine chez les externes

Ofloxacine						
Externe						
	2020			2021		
Bactéries	Nb de souches résistantes	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %	Nb de souches résistantes	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	21	FE	9	48	48,75

Pour les résistances à l'ofloxacine les mêmes constatations ont été révélés pour les taux globales chez les hospitalisés ainsi pour les sujets consultant à titre externes que pour la ciprofloxacine et la lévofloxacine.

6.1.3.3.4. La résistance globale des *SARM* et *SASM* à la l'ofloxacin

Tableau 32 : la résistance globale des *SARM* et *SASM* à la l'ofloxacin

Ofloxacin						
Bactéries	2020			2021		
	Nb de souches résistantes	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %	Nb de souches résistantes	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %
<i>SASM</i>	5	101	4,95	7	158	4,43
<i>SARM</i>	16	67	23,88	20	76	26,31

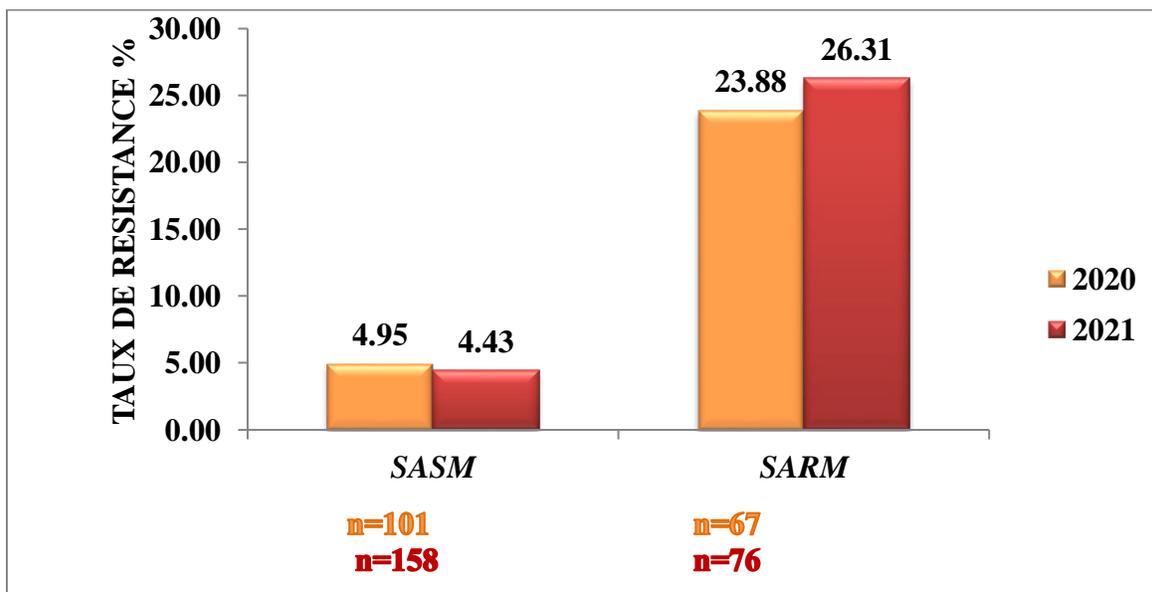


Figure 59: la résistance globale des *SARM* et *SASM* à la l'ofloxacin

Pour les résistances à l'ofloxacin les mêmes constatations ont été révélés pour les taux globales chez les hospitalisés ainsi pour les sujets consultant à titre externes que pour la ciprofloxacine et la lévofloxacine.

6.1.4. Résistance des entérocoques aux fluoroquinolones :

6.1.4.1. La résistance des entérocoques à la Ciprofloxacinine :

6.1.4.1.1. La résistance globale des entérocoques à la Ciprofloxacinine :

Tableau 33: La résistance globale des entérocoques à la Ciprofloxacinine

Ciprofloxacinine						
Bactéries	2020			2021		
	Nb de souches résistantes	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %	Nb de souches résistantes	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %
<i>Enterococcus faecalis</i>	10	25	FE	16	42	38,09
<i>Enterococcus faecium</i>	2	2	FE	5	9	FE

6.1.4.2. La résistance des entérocoques à la Lévofoxacine :

6.1.4.2.1. La résistance globale des entérocoques à la Lévofoxacine :

Tableau 34: La résistance globale des entérocoques à la Lévofoxacine :

Lévofoxacine						
	2020			2021		
Bactéries	Nb de souches résistantes	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %	Nb de souches résistantes	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %
<i>Enterococcus faecalis</i>	7	32	21,88	20	51	39,21
<i>Enterococcus faecium</i>	2	2	FE	6	11	FE

FE : faible effectif

Nb : nombre

Pour les entérocoques, on s'intéresse par *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium*.

On constate que l'espèce *Enterococcus faecalis* est plus fréquemment incriminée que l'espèce *Enterococcus faecium*

Les faibles effectifs ne permettent pas d'avancer une analyse concluante.

6.2. Place des quinolones et fluoroquinolones dans le traitement des infections urinaires :

6.2.1. Les infections urinaires :

6.2.1.1. La résistance dans les infections urinaires à l'Acide nalidixique :

6.2.1.1.1. La résistance globale dans les infections urinaires à l'Acide nalidixique :

Tableau 35: Nombre et pourcentage des souches résistants (R+I) à l'acide nalidixique isolées dans les urines

Acide nalidixique						
les Urines totaux						
	2020			2021		
	NBR	TOT	%	NBR	TOT	%
<i>E. coli</i>	38	96	39,58	52	110	47,27
<i>K. pneumoniae</i>	14	30	46,67	18	33	54,55
<i>P. mirabilis</i>	4	9	FE	4	9	FE

FE : faible effectif

Nb : nombre

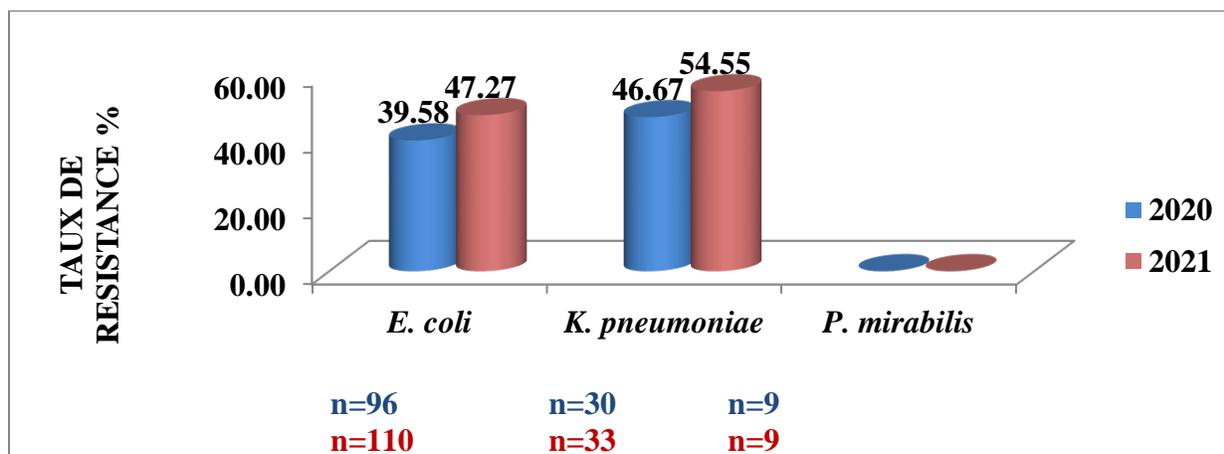


Figure 60: pourcentage de souches résistantes à l'acide nalidixique isolées dans les urines

Les résistances des principaux uropathogènes à l'acide nalidixique ont légèrement évolué entre 2020 et 2021

On remarque que 1/3 des souches d'*Escherichia coli* sont résistantes à l'acide nalidixique

6.2.1.1.2. La résistance dans les infections urinaires à l'Acide nalidixique chez les hospitaliers :

Tableau 36: Nombre et pourcentage des souches résistants (R+I) à l'acide nalidixique isolées dans les urines chez les hospitaliers.

Acide nalidixique						
les Urines des hospitaliers						
	2020			2021		
	NBR	TOT	%	NBR	TOT	%
<i>E. coli</i>	18	36	50,00	24	44	54,55
<i>K. pneumoniae</i>	6	14	FE	10	19	FE
<i>P. mirabilis</i>	1	5	FE	3	6	FE

FE : faible effectif

Nb : nombre

6.2.1.1.3. La résistance dans les infections urinaires à l'Acide nalidixique chez les externes:

Tableau 37: Nombre et pourcentage des souches résistants (R+I) à l'acide nalidixique isolées dans les urines chez les externes.

Acide nalidixique						
les Urines des Externe						
	2020			2021		
	NBR	TOT	%	NBR	TOT	%
<i>E. coli</i>	20	60	33,33	28	66	42,42
<i>K. pneumoniae</i>	8	16	FE	8	14	FE
<i>P. mirabilis</i>	3	4	FE	1	3	FE

FE : faible effectif

Nb : nombre

Que ce soit chez les patients hospitalisés ou chez les sujets consultants à titre les externes, on note une légère évolution des taux de résistance entre 2020 et 2021.

6.2.1.2. La résistance dans les infections urinaires à la Ciprofloxacine :

6.2.1.2.1. La résistance globale dans les infections urinaires à la Ciprofloxacine :

Tableau 38: Nombre et pourcentage des souches résistants (R+I) à la ciprofloxacine isolées dans les urines

Ciprofloxacine						
les Urines totaux						
	2020			2021		
	NBR	TOT	%	NBR	TOT	%
<i>E. coli</i>	16	71	22,54	41	160	25,63
<i>K. pneumoniae</i>	5	25	FE	20	48	41,67
<i>P. mirabilis</i>	1	5	FE	3	13	FE

FE : faible effectif

Nb : nombre

Concernant la ciprofloxacine, des taux de résistance importants ont été inscrits pour l'espèce de *Klebsiella pneumoniae* de l'ordre de 41,67 %.

6.2.1.2.2. La résistance dans les infections urinaires à la Ciprofloxacine chez les hospitaliers :

Tableau 39: Nombre et pourcentage des souches résistants (R+I) à la ciprofloxacine isolées dans les urines

Ciprofloxacine						
les Urines des hospitaliers						
	2020			2021		
	NBR	TOT	%	NBR	TOT	%
<i>E. coli</i>	8	26	FE	22	63	34,92
<i>K. pneumoniae</i>	2	9	FE	13	29	FE
<i>P. mirabilis</i>	1	2	FE	2	9	FE

FE : faible effectif

Nb : nombre

6.2.1.2.3. La résistance dans les infections urinaires à la Ciprofloxacine chez les externes :

Tableau 40: Nombre et pourcentage des souches résistants (R+I) à la ciprofloxacine isolées dans les urines

Ciprofloxacine						
les Urines des Externe						
	2020			2021		
	NBR	TOT	%	NBR	TOT	%
<i>E. coli</i>	8	45	17,78	19	97	19,59
<i>K. pneumoniae</i>	2	9	FE	7	19	FE
<i>P. mirabilis</i>	0	3	FE	1	4	FE

FE : faible effectif

Nb : nombre

D'une façon générale, on note plus d'isolats en 2021 par rapport à l'année 2020.

On se base sur les données enregistrés en 2021 et l'on peut avancer que des taux de résistance de l'ordre de 34,92% chez les hospitalisés et de 19,59% chez les externes.

6.3. Les résistances des principales bactéries multirésistantes aux fluoroquinolones

6.3.1. Les entérobactéries résistantes à la ciprofloxacine au sein des souches résistantes à l'ertapénème

Tableau 41: Nombre et pourcentage des Entérobactéries résistantes à la ciprofloxacine au sein des souches résistantes à l'ertapénème

Entérobactéries résistantes à l'ertapénème						
	2020			2021		
	NBR	TOT	%	NBR	TOT	%
CIP R	16	33	48,48	41	49	83,67

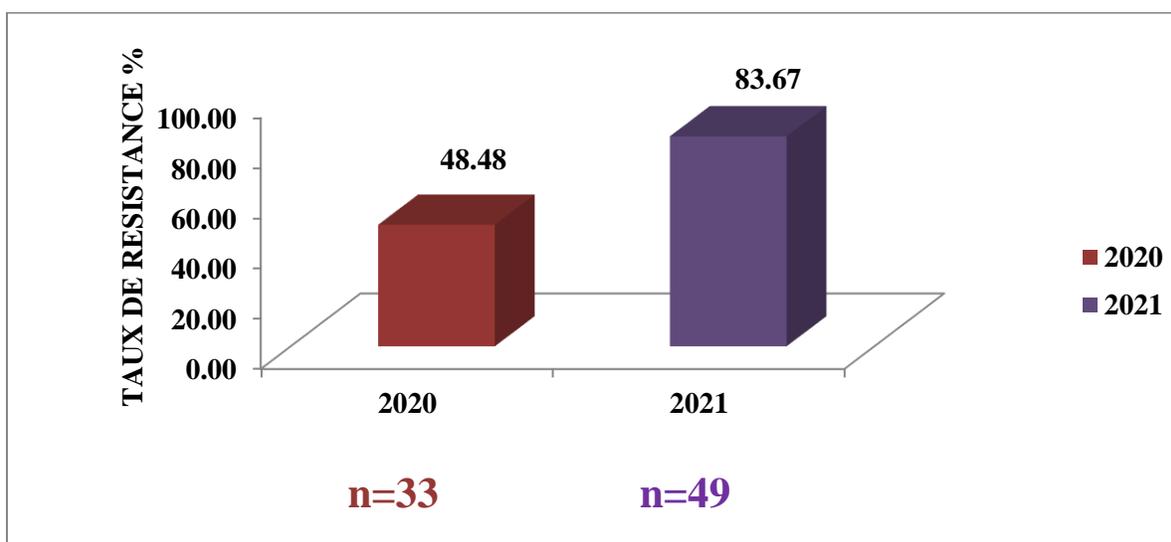


Figure 61: pourcentage des Entérobactéries résistantes à la ciprofloxacine au sein des souches résistantes à l'ertapénème

Pendant l'année 2020, on a été dépistées 33 souches d'entérobactéries résistantes à l'ertapénème, et 49 souches d'entérobactéries l'ont été en 2021.

Même si l'effectif reste faible, nous notons une résistance associée à la ciprofloxacine de l'ordre de 48,48% en 2020, et de 83,67% en 2021.

Cela implique que la résistance à la ciprofloxacine chez les souches résistantes à l'ertapénème a pratiquement doublé et concerne la majorité des souches

6.3.2. Entérobactéries résistantes à la ciprofloxacine au sein des souches résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G).

Tableau 42: Nombre et pourcentage des Entérobactéries résistantes à la ciprofloxacine au sein des souches résistantes aux C3G

Entérobactéries résistantes aux C3G						
	2020			2021		
	NBR	TOT	%	NBR	TOT	%
CIP R	51	154	33,12	136	284	47,89

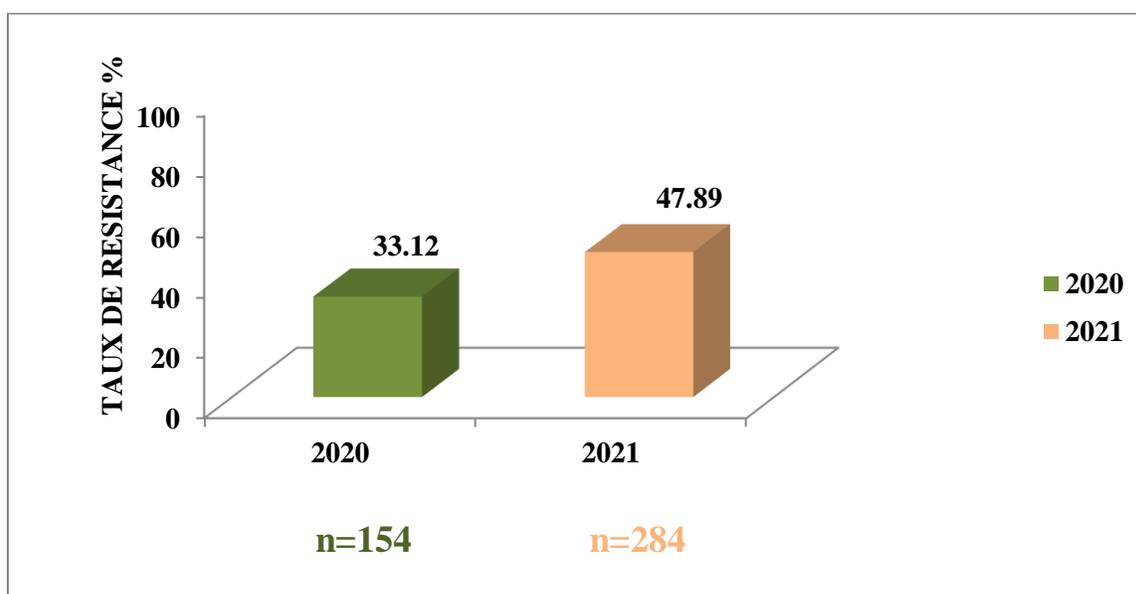


Figure 62: pourcentage des Entérobactéries résistantes à la ciprofloxacine au sein des souches résistantes aux C3G

En 2020, 154 souches résistantes aux C3G ont été isolées, parmi elles 51 souches étaient également résistantes à la ciprofloxacine soit un taux de résistance de 33,12%

En 2021, 284 souches résistantes aux C3G ont été isolées, parmi elles 136 souches étaient également résistantes à la ciprofloxacine soit un taux de résistance de 47,89%.

Nous remarquons que le taux de résistance des souches **d'entérobactéries résistantes à la ciprofloxacine au sein des souches résistantes aux C3G** à la ciprofloxacine a augmenté en 2021.

6.3.3. *Acinetobacter baumannii* résistantes à la ciprofloxacine et à la lévofloxacine au sein des souches résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G).

Tableau 43: Nombre et pourcentage d'*Acinetobacter baumannii* résistantes à la ciprofloxacine et à la lévofloxacine au sein des souches résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G).

<i>A. baumannii</i> résistantes à la Ceftazidime						
	2020			2021		
	NBR	TOT	%	NBR	TOT	%
CIP R	41	50	82,00	43	63	68,25
LVX R	46	50	92,00	54	63	85,71

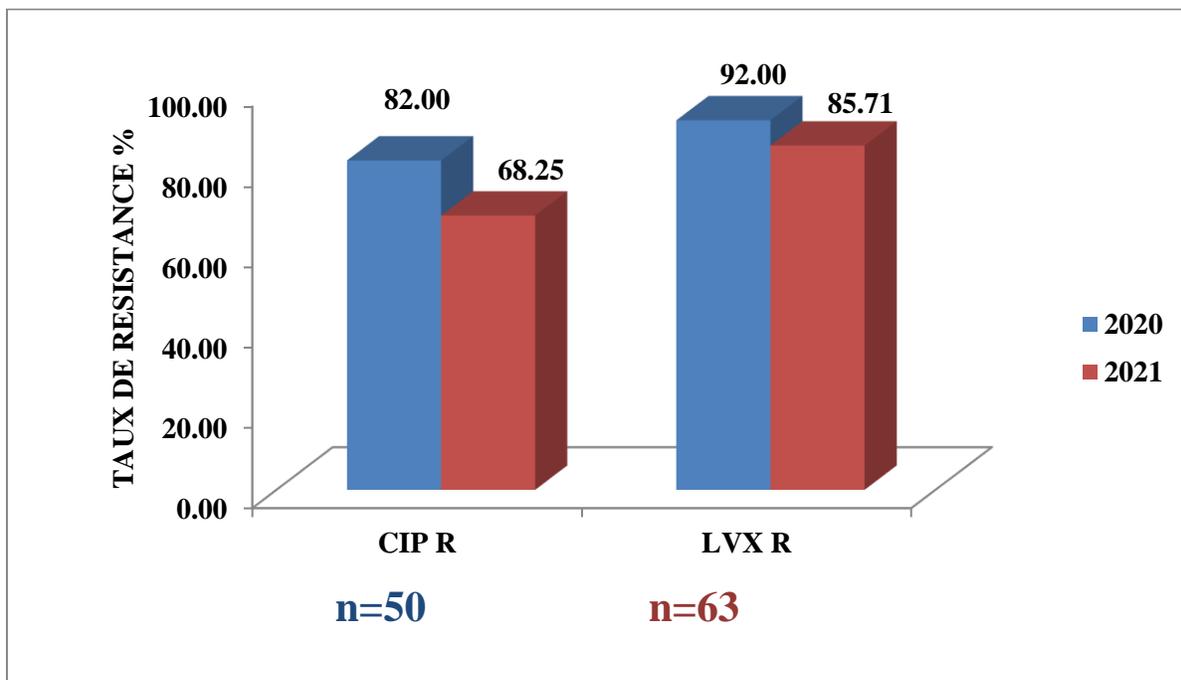


Figure 63 : pourcentage d'*Acinetobacter baumannii* résistantes à la ciprofloxacine et à la lévofloxacine au sein des souches résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G).

6.3.4. *Acinetobacter baumannii* résistantes à la ciprofloxacine et à la lévofloxacine au sein des souches résistantes à l'Imipénème

Tableau 44: Nombre et pourcentage *Acinetobacter baumannii* résistantes à la ciprofloxacine et à la lévofloxacine au sein des souches résistantes à l'Imipénème

<i>A. baumannii</i> résistantes à l'Imipénème						
	2020			2021		
	NBR	TOT	%	NBR	TOT	%
CIP R	42	47	89,36	52	58	89,66
LVX R	45	47	95,74	23	58	39,66

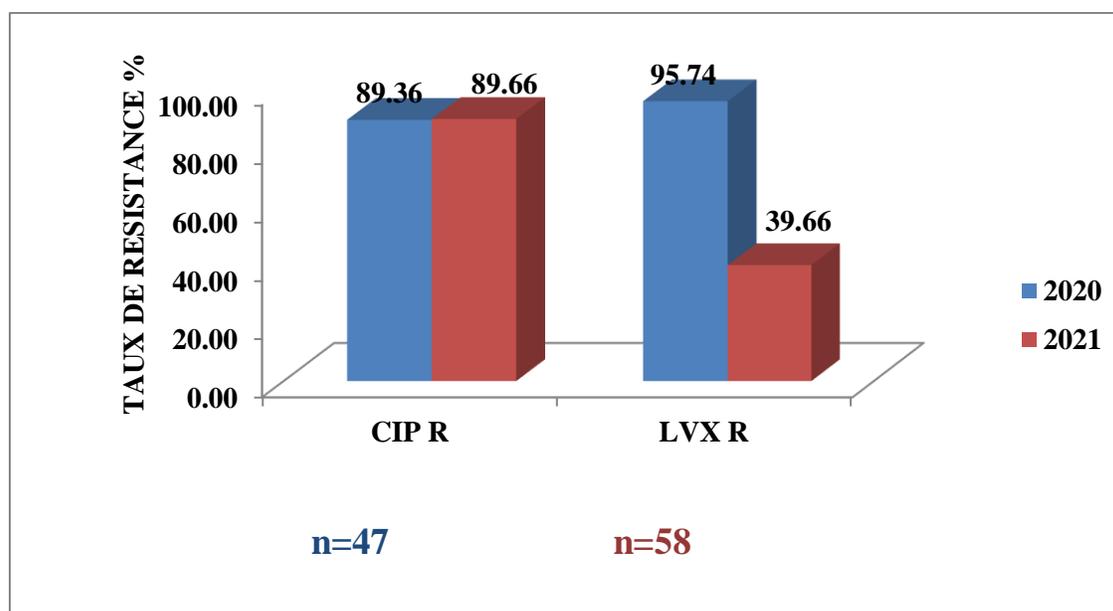


Figure 64: pourcentage d'*Acinetobacter baumannii* résistantes à la ciprofloxacine et à la lévofloxacine au sein des souches résistantes à l'Imipénème

On note que les taux de résistances aux fluoroquinolones chez les souches *Acinetobacter baumannii* ceftazidime résistantes ainsi qu'au sein des souches ABRI isolées lors de notre période d'étude est très importants surtout en ce qui concerne la lévofloxacine .

Chapitre VII :

Discussions

7. Discussion

Nous avons effectué cette étude afin d'établir l'état des lieux de la résistance des bactéries d'intérêt médical aux différentes molécules appartenant aux familles des quinolones et fluoroquinolones, mais aussi pour définir leur place et leur pertinence dans le traitement des infections urinaires aussi bien au communautaire qu'en milieu hospitalier.

Par ailleurs nous avons souhaité étudier la possibilité leur utilisation comme alternative thérapeutique face aux infections dues à des bactéries multi résistantes.

7.1. Résistance des entérobactéries aux quinolones et aux fluoroquinolones :

Nous sommes tout d'abord intéressé à la famille des entérobactéries, responsables de la majorité des infections diagnostiquées localement, les espèces les plus retrouvées sont *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*, ces derniers ont présenté des taux important de résistance que sa soit pour l'acide nalidixique que pour la ciprofloxacine, avec une progression entre les deux années d'études.

Chez les principales espèces, On a noté une augmentation significativement linéaire des taux de résistance entre 2020 et 2021 :

- le taux de résistance des souches d'*Escherichia coli* à la Ciprofloxacine est passé respectivement de **33,55 %** à **42,96%** entre 2020 et 2021 et de pour *Klebsiella pneumoniae* de **32,97 %** à **59,5 %** entre 2020 et 2021.
- le taux de résistance des souches d'*Escherichia coli* à l'acide nalidixique est passé respectivement de **34,62%** à **64,89%**. entre 2020 et 2021 et de pour *Klebsiella pneumoniae* de **52,10%** à **72,3%** entre 2020 et 2021.

A l'Institut National d'Hygiène de Lomé, les données de surveillance rendent plutôt compte d'une augmentation progressive ait été enregistrée de 2010 à 2017 [255].

- Pour *Escherichia coli* : une augmentation significativement linéaire des taux de résistance; de **58 %** à **79,74 %** à l'Acide nalidixique) et de **42,37 %** à **63,23 %** à la Ciprofloxacine entre 2010 et 2017 respectivement.

- Pour *Klebsiella pneumoniae* : une augmentation significativement linéaire des taux de résistance entre 2010 et 2017 ; de **48 %** à **63 %** pour l'Acide nalidixique et de **30 %** à **54 %** pour la Ciprofloxacine.

L'AARN a publié dans les rapports allant du 2016 à 2019 (annexe1) des taux de résistances variées du **45.5%** à **57.92%** pour *Escherichia coli* et du **30%** à **52.6%** pour *Klebsiella pneumoniae*, ces résultats sont proches de celui de notre étude et la différence est expliquée par la globalité des résultats de l'AARN alors que notre étude est faite au niveau d'un seul laboratoire.

Les taux de résistance élevés des bactéries à l'acide nalidixique par rapport à la ciprofloxacine que ce soit en 2020 ou 2021, s'explique par la sensibilité plus élevée de l'acide nalidixique à la mutation de la GYR A [256].

Le comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie (CASFM) dans son rapport des recommandations en 2018 confirme que l'acide nalidixique est le meilleur marqueur des premiers niveaux de résistance aux quinolones [257].

7.2. Résistance des bactéries non fermentaires aux fluoroquinolones :

Les bactéries non fermentaires étudiées à savoir le *Pseudomonas aeruginosa* et l'*Acinetobacter baumannii* sont des bactéries opportunistes, l'*Acinetobacter baumannii* a la capacité d'acquérir une multitude de mécanismes d'antibiorésistance et de les accumuler, il est par ailleurs épidémiogène [258].

Dans notre étude les taux de résistance des *Acinetobacter baumannii* est de **75.67%** à **80.39%** était nettement supérieur à ceux de *Pseudomonas aeruginosa* qui est de **5.00%** à **19.18%**.

Ce même constat a été fait par **Pragasam et al** en Inde 2016 qui ont obtenu un taux de résistance de **56.5%** pour les *Acinetobacter baumannii* contre **43.5%** *Pseudomonas aeruginosa* [258].

Au cours de cette étude nous avons obtenu des taux de résistance des *Acinetobacter baumannii* à la ciprofloxacine et à la Lévofloxacine dépassant les **70%**, L'étude de **Soukaina** en 2017 a rapporté des taux de résistances de **77.5%** à la ciprofloxacine, on note des résultats proches des nôtres, ces résistances seraient causées par des mutations dans la cible des fluoroquinolones à

savoir les topoisomérases (GyrA, Par C), et à la dissémination de ces souches notamment par manu portage [259].

Une étude réalisée en Europe en Bosnie-Herzégovine par **Rebic et al** en 2018 a rapporté également l'origine hospitaliers des ces souches. De même cette étude montre que l'*Acinetobacter baumannii* résiste à plusieurs antiseptiques et a un pouvoir remarquable de colonisation du milieu hospitalier grâce à la formation des biofilms, Cela explique sa forte prévalence dans les infections nosocomiales et sa multi résistance aux antibiotiques [260].

Les taux de résistances croisées entre les résistances des *Acinetobacter baumannii* et les *pseudomonas aeruginosa* à la ciprofloxacine et la lévofloxacine est expliqués la différence d'activité intrinsèque entre les fluoroquinolones montré par le 18^{ème} rapport de la CASFM

7.3. Résistance des *Staphylococcus aureus* aux fluoroquinolones :

Dans notre étude le taux de résistance des *Staphylococcus aureus* aux fluoroquinolones testées (Ciprofloxacine, Lévofloxacine, ofloxacine) est de l'ordre de **15%**, ces résultats sont proches à ceux montrés par une étude faite à l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat, Maroc, où le taux était de **15.89%**.

Une autre étude menée au niveau national à Tizi-Ouzou a montré un taux de résistance de l'ordre de **16.88%**, des résultats concordants avec notre étude, de même le 20^{ème} rapport d'évaluation en 2019 l'AARN a publié un taux de résistance de **28.82%** pour les *Staphylococcus aureus*, cette différence peut être expliquée par la partialité de notre étude [261]. Dans notre étude les souches méticilline-résistantes ont présenté des taux sont élevés par rapport aux *SASM*, Ces résultats sont en concordance avec des taux enregistrés dans une étude en France par **Desroches et al** dont le taux de résistance touchant les **22.10%** [261].

7.4. Résistance des entérocoques aux fluoroquinolones :

Les bactéries du genre *Enterococcus* sont considérées comme pathogènes opportunistes, parmi les nombreuses espèces d'entérocoques l'importance épidémiologique est attribuée à *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium* [262].

Dans notre étude les effectifs des souches *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium* testées à la ciprofloxacine et la levofloxacine ne permettent pas d'avancer une analyse concluante, une étude similaire sur un large échantillonnage est à considérer en perspective.

7.5. Place des quinolones et fluoroquinolones dans le traitement des infections urinaires:

Le nombre de souches incriminées dans les infections urinaire en 2021 est beaucoup plus élevé par rapport à celui enregistré en 2020 où on a de faibles effectifs, nous pouvons l'expliquer par la situation sanitaire mondiale et celle du pays (à cause de la pandémie du COVID 19).

En se basant sur les résultats de l'année 2021, que on constate que l'espèce de *Klebsiella pneumoniae* est l'espèce la plus incriminée dans la résistance à l'acide nalidixique et à la ciprofloxacine soit de 54.55% et 41.67% respectivement. Suivi par *Escherichia coli* avec des taux de résistance à l'ordre de 47.27%.

Une étude portant sur l'évolution de la résistance des entérobactéries à Douala au Cameroun note des taux de résistance' *Escherichia coli* de l'ordre de 48.5% pour l'acide nalidixique et de 37.4% pour la ciprofloxacine dans les infections urinaires (Entérobactéries). [263].

Une autre étude à Paris réalisé par **Chervet et al** révèle des taux proches de ceux évaluant dans notre étude, avec des taux de résistance atteignant 40.32% pour *Klebsiella pneumoniae* et dépassants 70% pour les *Escherichia coli* [263].

Malgré le rôle important que peuvent jouer les fluoroquinolones dans le traitement des infections urinaires, peu des données clinique sont disponible, et l'activité de ces molécule reste sous évaluée.

7.6. La place des fluoroquinolones dans le traitement des infections à BMR :

7.6.1. Résistances aux fluoroquinolones au sein des souches des entérobactéries résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G).

Les taux de résistances des entérobactéries multi résistantes aux C3G associée à la résistance au ciprofloxacine, varie entre 33.12% et 47.89%. Ces taux sont comparables à ceux notées dans une étude à Marrakech en 2016, où les taux de résistance sont de l'ordre de 32.19% [264].

Les résultats de notre étude témoignent de l'augmentation importante de la fréquence de la résistance au C3G, Face à ces résultats notre hôpital devait adopter un certain nombre de mesures à mettre en œuvre pour prévenir la dissémination des entérobactéries multi résistantes afin de préserver les fluoroquinolones en tant que traitement alternatif devant des infections à BMR.

7.6.2. Résistances aux fluoroquinolones au sein des souches des entérobactéries résistantes aux à l'ertapénème:

Les taux de résistance des entérobactéries résistant à l'ertapénème associée à la résistance à la ciprofloxacine est de l'ordre de 48,48% en 2020, 83.67% en 2021, Cela implique que la résistance à la ciprofloxacine chez les souches résistantes à l'ertapénème a pratiquement doublée et concerne la majorité des souches.

Une étude menée à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, Maroc en 2017, a montré que la coresistances des entérobactéries (Ertapénème + ciprofloxacine) enregistre des taux de résistance élevés de l'ordre de 92.5%, ces taux sont proches des taux avancés dans notre étude.

7.6.3. Résistances aux fluoroquinolones au sein des souches *Acinetobacter baumannii* résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G):

Dans notre étude le taux de résistance était élevé pour les souches résistantes aux C3G qui sont de l'ordre de 92.00% pour la lévofloxacine et de 82.00% pour la ciprofloxacine en 2020 et de l'ordre de 85.71% pour la lévofloxacine et de 68.25% pour la ciprofloxacine en 2021.

Ces taux élevés sont en concordance avec les taux de l'étude faite par **OUDDA. O** à Marrakech en 2022, qui sont dépassant 80% pour la ciprofloxacine et la lévofloxacine [266].

7.6.4. Résistances aux fluoroquinolones au sein des souches *Acinetobacter baumannii* résistantes à l'Imipenème :

A cause de la résistance acquise de plusieurs familles d'antibiotique, les souches d'*Acinetobacter baumannii* sont des souches multi résistantes en effet dans notre étude le taux de résistance aux fluoroquinolones était élevés et alarmant au sein des souches résistantes à l'imipenème qui sont de l'ordre de 95.74% pour la lévofloxacin et de 89.66% pour la ciprofloxacine.

L'étude réalisé par **Kasseh et al** en Constantine d'une période de 2007 à 2016, à montré des résultats concordante à celle de notre avec des taux supérieure au 60% [265].

Conclusion

Conclusion

L'émergence des nouveaux mécanismes de résistance constitue une vraie menace concernant l'efficacité des quinolones et les fluoroquinolones.

Les taux de résistance des souches : Entérobactéries (surtout *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*), Entérocoques (*Enterococcus faecium* et *Enterococcus faecalis*), les *Staphylococcus aureus* (surtout *SASM* et *SARM*) et les BMR isolées au laboratoire de centre hospitalier aux Fluoroquinolones ont significativement augmenté entre 2020 et 2021. Ce phénomène expose à des difficultés de prise en charge thérapeutique. Il s'avère donc impératif, de mettre en place un système de surveillance de la résistance aux ces antibiotiques pour contrôler le phénomène.

La présente étude appuyée sur des données statistiques confirme le caractère inquiétant de la dissémination de la résistance aux quinolones et fluoroquinolones chez les entérobactéries, les *Staphylococcus aureus*, les entérocoques et les BMR. Une meilleure connaissance de l'épidémiologie de la résistance permettra d'améliorer la prise en charge thérapeutique des patients tout en réduisant la prescription d'antibiotiques à large spectre.

Cela ne pourra se faire que grâce à une surveillance continue et régulière.

Recommendation

Recommandation

Au terme de notre étude, quelques recommandations nous semblent nécessaires d'être formulées.

Renforcer la surveillance de la résistance aux antibiotiques instaurer un dialogue entre cliniciens et microbiologistes pour la divulgation des profils observés au fil du temps.

Prendre en compte les résultats des antibiogrammes dans la prescription des antibiotiques aux patients.

Le microbiologiste contribue à l'amélioration de la qualité de l'antibiothérapie en collaborant avec les cliniciens par une interface indispensable. Il doit agir par ses recommandations sur les indications précises des examens bactériologiques améliorant la qualité des prélèvements, sur l'opportunité de leur réalisation et aux bonnes conditions de leur transport.

Ils participent à la mise à disposition des personnels soignants d'informations nécessaires au bon usage des antibiotiques. À ce titre ils font partie prenante dans la définition de la politique antibiotique de l'établissement notamment celle concernant la lutte contre les bactéries multirésistantes.

La nécessité de mettre en place une politique de régulation de la consommation des antibiotiques au sein de l'hôpital.

Le pharmacien hospitalier est le mieux situé pour mettre en œuvre un système d'information transversal permettant le suivi et l'analyse des consommations d'antibiotiques

Promouvoir la recherche et le développement de nouveaux antibiotiques contre les germes multirésistants.

Sensibiliser sur les méfaits et conséquences de l'automédication pour lutter contre la résistance aux antibiotiques.

Références bibliographiques

Références Bibliographiques :

- [1] P.G. Guilfoile, Ph. D (2007), Antibiotic resistant bacteria, *Chelsea house publishers*.
- [2] Talbert, M, Willoquet, G, Gervais, Roselyne (2011). Le guide pharmaco-clinique, (3eme édition page 642-657)
- [3] A.BENSLIMANI, R. BELOUNI, M. SEGHIER, et A. RAMDANI BOUGUESSA, *Manuel de microbiologie*, 3eme édition, OPU, 2011, page. 91-134.
- [4] L. LE MINOR et M. VERON, Bactériologie Médicale, Paris: *Médecine-Sciences Flammarion*, 1989, p. 273-350 810-830.
- [5] Yala, D. Mohamedi, A. S. M. D., & Korich, M. N. O. (2001). Classification et mode d'action des antibiotiques.
- [6] J.-M. Gazengel et A.-M. Orecchioni, Le préparateur en pharmacie: guide *théorique et pratique*, 2eme Edition », Paris: Tec & Doc, 2013, p. 737.
- [7] D. Yala, A. S. Merad, D. Mohamedi, et M. N. O. Korich, Classification et mode d'action des antibiotiques, *Médecine Maghreb*, n° 91, page 5-12, 2001.
- [8] Leshner, G. Y., Froelich, E. J., Gruett, M. D., Bailey, J. H., & Brundage, R. P. (1962). 1,8-Naphthyridine Derivatives. A New Class of Chemotherapeutic Agents. *Journal of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*, 5(5), 1063–1065. <https://doi.org/10.1021/jm01240a021>
- [9] Suh, B. & Lorber, B. (1995). *From the Section of Infectious Diseases, Temple University Health Sciences Center, School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania MEDICAL CLINICS OF NORTH AMERICA*. 79(4). [https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(16\)30044-X](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(16)30044-X)
- [10] Heeb, S., Fletcher, M. P., Chhabra, S. R., Diggle, S. P., Williams, P., & Miguel, C. (2010). *Quinolones : from antibiotics to autoinducers*. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2010.00247.x>
- [11] Andriole Vincent.T (2000). THE QUINOLONONES (3eme edition).Yale University of Medicine. Academic Press
- [12] Pham, T. D. M., Ziora, Z. M., & Blaskovich, M. A. T. (2019). Quinolone antibiotics. *MedChemComm*, 10(10), 1719–1739. <https://doi.org/10.1039/c9md00120d>
- [13] Rusu, A., Lungu, I. A., Moldovan, O. L., Tanase, C., & Hancu, G. (2021). Structural characterization of the millennial antibacterial (Fluoro)quinolones—shaping the fifth generation. *Pharmaceutics*, 13(8), 1–37. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13081289>
- [14] Sheehan, G., & Chew, N. S. Y. (2003). *The history of quinoiones. Mic*, 1–10.

- [15] Maris, A. S., Mody, P., Brewer, D. J., & Humphries, R. M. (2021). The Fluoroquinolones: An Update for the Clinical Microbiologist. *Clinical Microbiology Newsletter*, 43(12), 97–107. <https://doi.org/10.1016/j.clinmicnews.2021.06.001>
- [16] Madaan, A., Verma, R., Kumar, V., Singh, A. T., Jain, S. K., & Jaggi, M. (2015). 1,8-Naphthyridine Derivatives: A Review of Multiple Biological Activities. *Archiv Der Pharmazie*, 348(12), 837–860. <https://doi.org/10.1002/ardp.201500237>
- [17] Ezelarab, H. A. A., Abbas, S. H., Hassan, H. A., & Abuo-Rahma, G. E. D. A. (2018). Recent updates of fluoroquinolones as antibacterial agents. *Archiv Der Pharmazie*, 351(9), 1–13. <https://doi.org/10.1002/ardp.201800141>
- [18] Vollmer, N. J., Rivera, C. G., Stevens, R. W., Oravec, C. P., Mara, K. C., Suh, G. A., Osmon, D. R., Beam, E. N., Abdel, M. P., & Virk, A. (2021). Safety and Tolerability of Fluoroquinolones in Patients with Staphylococcal Periprosthetic Joint Infections. *Clinical Infectious Diseases*, 73(5), 850–856. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab145>
- [19] Bolon, M. K. (2009). The Newer Fluoroquinolones. *Infectious Disease Clinics of North America*, 23(4), 1027–1051. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2009.06.003>
- [20] PubChem Delafloxacin. Available online: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/487101> (accessed on 1 June 2021).
- [21] Markham, A. Delafloxacin: First Global Approval. *Drugs* **2017**, 77, 1481–1486.
- [22] Saravolatz, L.D.; Leggett, J. Gatifloxacin, Gemifloxacin, and Moxifloxacin: The Role of 3 Newer Fluoroquinolones. *Clin. Infect. Dis.* **2003**, 37, 1210–1215.
- [23] Limberakis, C. Quinolone Antibiotics: Levofloxacin (Levaquin®), Moxifloxacin (Avelox®), Gemifloxacin (Factive®), and Garenoxacin (T-3811). In *The Art of Drug Synthesis*; JohnWiley & Sons, Ltd.: Hoboken, NJ, USA, 2007; pp. 39–69. ISBN 978-0-470-13497-9.
- [24] Idowu T, Schweizer F. Ubiquitous nature of fluoroquinolones: the oscillation between antibacterial and anticancer activities. *Antibiot.* 2017;6:26
- [25] Maigaard S, Frimodt-Moller N, Hoyne U, Madsen PO (1979) Rosoxacin and cinoxacin distribution in prostate, vagina and urethra. An experimental study in dogs. *Invest Urol Sep*: 149-152
- [26] Loganathan, R., Ganeshpandian, M., Bhuvanesh, N. S. P., Palaniandavar, M., Muruganatham, A., Ghosh, S. K., Riyasdeen, A., & Akbarsha, M. A. (2017). DNA and protein binding, double-strand DNA cleavage and cytotoxicity of mixed ligand copper(II) complexes of the antibacterial drug nalidixic acid. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 174, 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2017.05.001>

- [27]. Pranger, A. D., van der Werf, T. S., Kosterink, J. G. W., & Alffenaar, J. W. C. (2019). The Role of Fluoroquinolones in the Treatment of Tuberculosis in 2019. In *Drugs* (Vol. 79, Issue 2, pp. 161–171). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-1043-y>
- [28]. Jackson, M. A., Schutze, G. E., Byington, C. L., Maldonado, Y. A., Barnett, E. D., Campbell, J. D., Davies, H. D., Lynfield, R., Munoz, F. M., Nolt, D., Nyquist, A. C., O’Leary, S., Rathore, M. H., Sawyer, M. H., Steinbach, W. J., Tan, T. Q., & Zaoutis, T. E. (2016). The use of systemic and topical fluoroquinolones. *Pediatrics*, *138*(5). <https://doi.org/10.1542/peds.2016-2706>
- [29]. Tanaka, K., Vu, H., & Hayashi, M. (2021). In vitro activities and spectrum of lascufloxacin (KRP-AM1977) against anaerobes. *Journal of Infection and Chemotherapy*, *27*(8), 1265–1269. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2021.03.026>
- [30]. Kishii, R., Yamaguchi, Y., & Takei, M. (2017). Vitro activities and spectrum of the novel fluoroquinolone lascufloxacin (KRP-AM1977). *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *61*(6). <https://doi.org/10.1128/AAC.00120-17>
- [31]. Nenoff, P. Acne Vulgaris and Bacterial Skin Infections: Review of the Topical Quinolone Nadifloxacin. *Expert. Rev. Dermatol.* 2006, *1*, 643–654. [CrossRef]
- [32] J. M. Blondeau, *Surv. Ophthalmol.*, 2004, *49*(Suppl 2), S73–78
- [33] G. L. Patrick, in *An introduction to Medicinal Chemistry*, Oxford University Press, Oxford, United Kingdom, 2003, pp. 379–435
- [34]EMA EMA/150639/2017 Nadifloxacin, List of Nationally Authorised Medicinal Products. Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/nadifloxacin-list-nationally-authorized-medicinal-products-psusa/0000_2102/201605_en.pdf (accessed on 11 June 2021).
- [35] FDA Drug Approval Package Xtoro (Finafloxacin) Otic Suspension. Available online: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/206307Orig1s000TOC.cfm (accessed on 7 June 2021).
- [36]Alba, V.; Urban, E.; Angeles Dominguez, M.; Nagy, E.; Nord, C.-E.; Palacín, C.; Vila, J. In Vitro Activity of Nadifloxacin against Several Gram-Positive Bacteria and Analysis of the Possible Evolution of Resistance after 2 Years of Use in Germany. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2009, *33*, 272–275. [CrossRef]
- [37]PubChem Nadifloxacin. Available online: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4410> (accessed on 11 June 2021).
- [38]Kumar, A.; Bhashkar, B.; Bhavsar, J. New Approach for the Preparation of Key Intermediates of Nadifloxacin. *J. Chem. Pharm. Res.* 2016, *8*, 609–613.
- [39]PubChem Ofloxacin. Available online: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4583> (accessed on 13 June 2021)

- [40] Ghebremedhin, B. Bacterial Infections in the Elderly Patient: Focus on Sitafloxacin. *Clin. Med. Insights Ther.* 2012, 4, CMT-S7435. [CrossRef]
- [41]. Czyrski, A. Analytical Methods for Determining Third and Fourth Generation Fluoroquinolones: A Review. *Chromatographia* 2017, 80, 181–200. [CrossRef]
- [42] PubChem Delafloxacin. Available online: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/487101> (accessed on 1 June 2021).
- [43]. Hoover, R.; Alcorn, H.; Lawrence, L.; Paulson, S.K.; Quintas, M.; Cammarata, S.K. Pharmacokinetics of Intravenous Delafloxacin in Patients With End-Stage Renal Disease. *J. Clin. Pharmacol.* 2018, 58, 913–919. [CrossRef]
- [44]. Mogle, B.T.; Steele, J.M.; Thomas, S.J.; Bohan, K.H.; Kufel, W.D. Clinical Review of Delafloxacin: A Novel Anionic Fluoroquinolone. *J. Antimicrob. Chemother.* 2018, 73, 1439–1451. [CrossRef]
- [45] Saravolatz, L.D.; Stein, G.E. Delafloxacin: A New Anti-Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Fluoroquinolone. *Clin. Infect. Dis.* 2019, 68, 1058–1062. [CrossRef]
- [46] Bush, N. G., Diez-Santos, I., Abbott, L. R., & Maxwell, A. (2020). Contributions to Antibiotic Resistance. *Molecules*, 25(23), 5662.
- [47] Vitorino, G. P., Becerra, C., Barrera, D., Caira, M. R., & Rosa, M. (2017). *Cooperative Behavior of Fluoroquinolone Combinations against Escherichia coli and Staphylococcus aureus*. 40(6), 758–764
- [48] B. Quintero, M. Miranda, *Ars Pharm.* 2000, 41, 27.
- [49] Domagala, J. M. (2018). *antibacterials*. June, 685–706.
- [50] Rubinstein, E. (2001). History of quinolones and their side effects. *Chemotherapy*, 47(SUPPL. 3), 3–8. <https://doi.org/10.1159/000057838>
- [51] Tillotson, G. S., & Leshner, G. (1996). *Quinolones: structure-activity relationships and future predictions*. 44, 320–324.
- [52] Higgins, P. G., Fluit, A. C., & Schmitz, F. (2003). *Fluoroquinolones : Structure and Target Sites*. 181–190.
- [53] Cecchetti, V., Filipponi, E., Fravolini, A., Tabarrini, O., Bonelli, D., Clementi, M., Cruciani, G., & Clementi, S. (1997). *Chemometric Methodologies in a Quantitative Structure - Activity Relationship Study : The Antibacterial Activity of 6-Aminoquinolones*. 2623(96), 1698–1706.
- [54] S. Nawaz, R. Bodla, R. Kant, S. P. Singh, R. Bhutani, G. Kapoor, *Int. J. Pharm. Sci. Res.* 2017, 2, 57.

- [55] Andersson, M. I., & Macgowan, A. P. (2003). *Development of the quinolones*. 1–11. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg212>
- [56] M. Daneshtalab, A. Ahmed, *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2011, 15, 52.
- [57] Shandil, R. K., Jayaram, R., Kaur, P., Gaonkar, S., Suresh, B. L., Mahesh, B. N., Jayashree, R., Nandi, V., Bharath, S., & Balasubramanian, V. (2007). *Moxifloxacin , Ofloxacin , Sparfloxacin , and Ciprofloxacin against Mycobacterium tuberculosis : Evaluation of In Vitro and Pharmacodynamic Indices That Best Predict In Vivo Efficacy* □. 51(2), 576–582. <https://doi.org/10.1128/AAC.00414-06>
- [58] Radl, S. (1990). *Structure-activity relationships in dna gyrase inhibitors*. 48, 1–17.
- [59] Pestova, E., Millichap, J. J., Noskin, G. A., & Peterson, L. R. (2000). *JAC Intracellular targets of moxifloxacin : a comparison with other fluoroquinolones*. 583–590.
- [60] Division, A. H. (2005). *Comparative Mutant Prevention Concentrations of Pradofloxacin and Other Veterinary Fluoroquinolones Indicate Differing Potentials in Preventing Selection of Resistance* †. 49(10), 4166–4173. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.10.4166>
- [61] Mpc, T., & Agar, B. B. (2007). *Letter to the Editor*. 121, 194–195. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2007.01.003>
- [62] Stein, G. E., & Goldstein, E. J. C. (2006). *Fluoroquinolones and Anaerobes*. 42.
- [63] Appelbaum, P. C., & Hunter, P. A. (2000). *The fluoroquinolone antibacterials : past , present and future perspectives*. 16, 5–15.
- [64] Sharma, P. C., Jain, A., & Jain, S. (2009). *FLUOROQUINOLONE ANTIBACTERIALS : A REVIEW ON CHEMISTRY , MICROBIOLOGY AND THERAPEUTIC PROSPECTS*. 66(6), 587–604.
- [65] Alyami, B. A., Alqarni, A. O., Alqahtani, Y. S., Mahnashi, M. H., Javed, Q., Hassan, M., Tahir, T., Ali, A., Kotwica-mojzych, K., & Mojzych, M. (2022). *applied sciences Fluoroquinolones as Tyrosinase Inhibitors ; Enzyme Kinetics and Molecular Docking Studies to Explore Their Mechanism of Action*.
- [66] Azéma, J., Guidetti, B., Dewelle, J., Le, B., Mijatovic, T., Korolyov, A., Vaysse, J., Malet-martino, M., Martino, R., & Kiss, R. (2009). Bioorganic & Medicinal Chemistry 7- ((4-Substituted) piperazin-1-yl) derivatives of ciprofloxacin: Synthesis and in vitro biological evaluation as potential antitumor agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 17(15), 5396–5407. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.06.053>
- [67] Korolyov, A., Dorbes, S., Azéma, J., Guidetti, B., Danel, M., Lamoral-theys, D., Gras, T., Dubois, J., Kiss, R., Martino, R., & Malet-martino, M. (2010). Bioorganic & Medicinal Chemistry derivatives as potential antitumor agents : Improved synthesis and in vitro evaluation.

Bioorganic & Medicinal Chemistry, 18(24), 8537–8548.
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.10.039>

[68] Won, S., Liu, C., Tsao, L., Weng, J., Ko, H., Wang, J., & Lin, C. (2005). *Synthetic chalcones as potential anti-inflammatory and cancer chemopreventive agents*. 40, 103–112.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2004.09.006>

[69] Pharm, J. (2007). *The development of chalcones as promising anticancer agents Sylvie Ducki*. 2003, 42–46.

[70] John, R., Sukumarana, K., Kuttana, G., Raob, M. N. A., Subbarajuc, V., & Kuttana, R. (1995). *CANCER Anticancer and antioxidant activity of synthetic chalcones and related compounds*. 97, 33–37.

[71] Lawrence, N. J., Patterson, R. P., Ooi, L. L., Cook, D., & Ducki, S. (2006). Effects of α -substitutions on structure and biological activity of anticancer chalcones. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 16(22), 5844–5848. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.08.065>

[72] Dayam, R., Al-mawsawi, L. Q., Zawahir, Z., Witvrouw, M., Debyser, Z., & Neamati, N. (2008). *Quinolone 3-Carboxylic Acid Pharmacophore: Design of Second Generation HIV-1*. 1136–1144

[73] Serrao, E., Odde, S., Ramkumar, K., & Neamati, N. (2009). *Raltegravir, Elvitegravir and metoogravir: the birth of "me-too"*. 14, 1–14. <https://doi.org/10.1186/1742-4690-6-25>

[74] Chung, S., Crucitti, G. C., Maddali, K., Pescatori, L., Messori, A., Madia, V. N., Pupo, G., Scipione, L., Tortorella, S., Saverio, F., Leva, D., Cosconati, S., Marinelli, L., Novellino, E., Grice, S. F. J. Le, Corona, A., Pommier, Y., Marchand, C., Santo, R. Di, ... Roma, I.-. (2014). *Basic Quinolonyl Diketo Acid Derivatives as Inhibitors of HIV Integrase and their Activity against RNase H Function of Reverse Transcriptase*.

[75] Ellis, D., Kuhlen, K. L., Anaclerio, B., Wu, B., Wolff, K., Yin, H., Bursulaya, B., Caldwell, J., Karanewsky, D., & He, Y. (2006). *Design, synthesis, and biological evaluations of novel quinolones as HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*. 16, 4246–4251.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.05.073>

[76] Sultana, N., Naz, A., Khan, B., Arayne, M. S., & Mesaik, M. A. (2010). Synthesis, characterization, antibacterial, antifungal, and immunomodulating activities of gatifloxacin derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, 19(9), 1210–1221.
<https://doi.org/10.1007/s00044-009-9264-y>

[77] Musiol, R., Serda, M., & Polanski, J. (2010). *Quinoline-Based Antifungals*. 1960–1973.

[78] Wang, Y., Damu, G. L. V., Lv, J. S., Geng, R. X., Yang, D. C., & Zhou, C. H. (2012). Design, synthesis and evaluation of clinafloxacin triazole hybrids as a new type of antibacterial and antifungal agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 22(17), 5363–5366.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.07.064>

- [79] Sultana, N., Arayne, M. S., Gul, S., & Shamim, S. (2010). Sparfloxacin-metal complexes as antifungal agents - Their synthesis, characterization and antimicrobial activities. *Journal of Molecular Structure*, 975(1–3), 285–291. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2010.04.038>
- [80] Fàbrega, A., Madurga, S., Giralt, E., & Vila, J. (2009). Mechanism of action of and resistance to quinolones. *Microbial Biotechnology*, 2(1), 40–61. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7915.2008.00063.x>
- [81] Bush, N. G., Evans-Roberts, K., & Maxwell, A. (2015). DNA Topoisomerases. *EcoSal Plus*, 6(2). <https://doi.org/10.1128/ecosalplus.esp-0010-2014>
- [82] Kampranis, S. C., & Maxwell, A. (1996). Conversion of DNA gyrase into a conventional type II topoisomerase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(25), 14416–14421. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.25.14416>
- [83] Neuman, K. C. (2010). Evolutionary twist on topoisomerases: Conversion of gyrase to topoisomerase IV. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(52), 22363–22364. <https://doi.org/10.1073/pnas.1016041108>
- [84] Crisona, N. J., Strick, T. R., Bensimon, D., Croquette, V., & Cozzarelli, N. R. (2000). *Preferential relaxation of positively supercoiled DNA by E. coli topoisomerase IV in single-molecule and ensemble measurements*. 2881–2892.
- [85] Neuman, K. C., Charvin, G., Bensimon, D., & Croquette, V. (2009). *Mechanisms of chiral discrimination by topoisomerase IV*.
- [86] Stone, M. D., Bryant, Z., Crisona, N. J., Smith, S. B., Vologodskii, A., Bustamante, C., & Cozzarelli, N. R. (2003). *Chirality sensing by Escherichia coli topoisomerase IV and the mechanism of type II topoisomerases*.
- [87] Timsit, Y. (2011). *Local sensing of global DNA topology : from crossover geometry to type II topoisomerase processivity*. 39(20), 8665–8676. <https://doi.org/10.1093/nar/gkr556>
- [88] Deibler, R. W., Rahmati, S., & Zechiedrich, E. L. (2001). *Topoisomerase IV , alone , unknots DNA in E. coli*. 748–761. <https://doi.org/10.1101/gad.872301.DNA>
- [89] Zechiedrich, E. L., Khodursky, A. B., Cozzarelli, N. R., Zechiedrich, E. L., Khodursky, A. B., & Cozzarelli, N. R. (1997). *Topoisomerase IV , not gyrase , decatenates products of site-specific recombination in Escherichia coli*. 2580–2592. <https://doi.org/10.1101/gad.11.19.2580>
- [90] Vos, S. M., Tretter, E. M., Schmidt, B. H., & Berger, J. M. (2011). All tangled up : how cells direct , manage and exploit topoisomerase function. *Nature Publishing Group*, 12(12), 827–841. <https://doi.org/10.1038/nrm3228>

- [91] Adams, D. E., Shekhtman, E. M., Zechiedrich, E. L., Schmid, M. B., & Cozcarelli, N. R. (1992). *The Role of Topoisomerase IV in Partitioning Bacterial Replicons and the Structure of Catenated Intermediates in DNA Replication*. 71(Figure 1), 277–288.
- [92] Gellert, M., & Mizuuchi, K. (1977). *Nalidixic acid resistance : A second genetic character involved in DNA gyrase activity*. 74(11), 4772–4776.
- [93] Sphadexg-, V. I. (1977). *Mechanism of action of nalidixic acid: Purification of Escherichia coli nalA gene product and its relationship to DNA gyrase and a novel nicking-closing enzyme*. 74(11), 4767–4771.
- [94] Drlica, K.; Zhao, X. DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **1997**, 61, 377–392.
- [95] Hooper, D. C., & Jacoby, G. A. (2016). *Topoisomerase Inhibitors : Fluoroquinolone Mechanisms of Action and Resistance*. 1–22.
- [96] Aldred, K. J., Kerns, R. J., & Oshero, N. (2014). *Mechanism of Quinolone Action and Resistance*.
- [97] Ullsperger, C., & Cozzarelli, N. R. (1996). *Contrasting Enzymatic Activities of Topoisomerase IV and DNA Gyrase from Escherichia coli **. 271(49), 31549–31555.
- [98] Ferrero, L., Cameron, B., Manse, B., & Lagneaux, D. (1994). *Cloning and primary structure of Staphylococcus aureus DNA topoisomerase iV: a primary target of fluoroquinolones*. 13, 641–653.
- [99] Redgrave, L.S.; Sutton, S.B.; Webber, M.A.; Piddock, L.J. Fluoroquinolone resistance: Mechanisms, impact on bacteria, and role in evolutionary success. *Trends Microbiol.* **2014**, 22, 438–445.
- [100] Bax, B. D., Chan, P. F., Eggleston, D. S., Fosberry, A., Gentry, D. R., Gorrec, F., Giordano, I., Hann, M. M., Hennessy, A., Hibbs, M., Huang, J., Jones, E., Jones, J., Brown, K. K., Lewis, C. J., May, E. W., Saunders, M. R., Singh, O., Spitzfaden, C. E., ... Gwynn, M. N. (2010). Type IIA topoisomerase inhibition by a new class of antibacterial agents. *Nature*, 466(7309), 935–940. <https://doi.org/10.1038/nature09197>
- [101] Wohlkonig, A., Chan, P. F., Fosberry, A. P., Homes, P., Huang, J., Kranz, M., Leydon, V. R., Miles, T. J., Pearson, N. D., Perera, R. L., Shillings, A. J., Gwynn, M. N., & Bax, B. D. (2010). BRIE F COMMUNICATIONS Structural basis of quinolone inhibition of type IIA topoisomerases and. *Nature Publishing Group*, 17(99), 1152–1153. <https://doi.org/10.1038/nsmb.1892>
- [102] Laponogov, I., Sohi, M. K., Veselkov, D. A., Pan, X., Sawhney, R., Thompson, A. W., Mcauley, K. E., Fisher, L. M., & Sanderson, M. R. (2009). *quinolone – DNA cleavage topoisomerases*. 16(6), 667–669. <https://doi.org/10.1038/nsmb.1604>

- [103] Mustaev, A., Malik, M., Zhao, X., Kurepina, N., Luan, G., Oppegard, L. M., Hiasa, H., Marks, K. R., Kerns, R. J., Berger, J. M., & Drlica, K. (2014). Fluoroquinolone-Gyrase-DNA Complexes. *Journal of Biological Chemistry*, 289(18), 12300–12312. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.529164>
- [104] Aldred, K. J., Breland, E. J., Vlc, V., Strub, M., Neuman, K. C., Kerns, R. J., & Oshero, N. (2014). *Role of the Water – Metal Ion Bridge in Mediating Interactions between Quinolones and Escherichia coli Topoisomerase IV*.
- [105] Hooper, D. C., & Jacoby, G. A. (2015). *Mechanisms of drug resistance: quinolone resistance*. 1354, 12–31. <https://doi.org/10.1111/nyas.12830>
- [106] Snyder, M.; Drlica, K. DNA gyrase on the bacterial chromosome: DNA cleavage induced by oxolinic acid. *J. Mol. Biol.* **1979**, 131, 287–302.
- [107] Wentzell, L. M., & Maxwell, A. (2000). *The Complex of DNA Gyrase and Quinolone Drugs on DNA Forms a Barrier to the T7 DNA Polymerase Replication Complex*. <https://doi.org/10.1006/jmbi.2000.4266>
- [108] Willmott, C.J.R.; Critchlow, S.E.; Eperon, I.C.; Maxwell, A. The complex of DNA gyrase and quinolone drugs with DNA forms a barrier to transcription by RNA polymerase. *J. Mol. Biol.* **1994**, 242, 351–363.
- [109] Malik, M., Zhao, X., & Drlica, K. (2006). Lethal fragmentation of bacterial chromosomes mediated by DNA gyrase and quinolones. *Molecular Microbiology*, 61(3), 810–825. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2006.05275.x>
- [110] Bacteriologie, L. De, & Dieu, H. (1991). *Biphasic kinetics of bacterial killing by quinolones*. 16, 319–327.
- [111] Drlica, K.; Malik, M.; Kerns, R.J.; Zhao, X. Quinolone-mediated bacterial death. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2008**, 52, 385–392.
- [112] Chen, C. R., Malik, M., Snyder, M., & Drlica, K. (1996). DNA gyrase and topoisomerase IV on the bacterial chromosome: Quinolone-induced DNA cleavage. *Journal of Molecular Biology*, 258(4), 627–637. <https://doi.org/10.1006/jmbi.1996.0274>
- [113] Cheng, G., Hao, H., Dai, M., Liu, Z., & Yuan, Z. (2013). European Journal of Medicinal Chemistry Antibacterial action of quinolones: From target to network. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.01.057>
- [114] Hong, Y., Li, Q., Gao, Q., Xie, J., Huang, H., Drlica, K., & Zhao, X. (2019). *Reactive oxygen species play a dominant role in all pathways of rapid quinolone-mediated killing*. 1–10. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz485>

- [115] Cozzarelli, N. R. (1995). *quinolones coli*. 92(December), 11801–11805. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.25.11801>
- [116] Jeong, K. S., Xie, Y., Hiasa, H., & Khodursky, A. B. (2006). *Analysis of Pleiotropic Transcriptional Profiles: A Case Study of DNA Gyrase Inhibition*. 2(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0020152>
- [117] Postow, L., Crisona, N. J., Peter, B. J., Hardy, C. D., & Cozzarelli, N. R. (2001). *Topological challenges to DNA replication: Conformations at the fork*. 98(15).
- [118] Seol, Y., & Neuman, K. C. (2016). The dynamic interplay between DNA topoisomerases and DNA topology. *Biophysical Reviews*, 221–231. <https://doi.org/10.1007/s12551-016-0240-8>
- [119] Zhao, X., Malik, M., Chan, N., Drlica-wagner, A., Wang, J., Li, X., & Drlica, K. (2006). *Lethal Action of Quinolones against a Temperature-Sensitive dnaB Replication Mutant of Escherichia coli*. 50(1), 362–364. <https://doi.org/10.1128/AAC.50.1.362>
- [120] Gutierrez, A. (n.d.). *Our Evolving Understanding of the Mechanism of Quinolones*. 1–8. <https://doi.org/10.3390/antibiotics7020032>
- [121] Shea, M. E., & Hiasa, H. (2003). *The RuvAB Branch Migration Complex Can Displace Topoisomerase IV 1/2 Quinolone 1/2 DNA Ternary Complexes **. 278(48), 48485–48490. <https://doi.org/10.1074/jbc.M304217200>
- [122] *Association between Early Inhibition of DNA Synthesis and the MICs and MBCs of Carboxyquinolone Antimicrobial Agents for Wild-Type and Mutant [gyrA nfxB (ompF) acrA] Escherichia coli K-12*. (1988). <https://doi.org/10.1128/AAC.32.8.1113>. Updated
- [123] Deitz, W.H.; Cook, T.M.; Goss, W.A. Mechanism of action of nalidixic acid on Escherichia coli. 3. Conditions required for lethality. *J. Bacteriol.* **1966**, 91, 768–773.
- [124] Drlica, K., Hiasa, H., Kerns, R., Malik, M., & Mustaev, A. (2009). *Quinolones: Action and Resistance Updated*. 981–998.
- [125] Tamayo, M., Santiso, R., Gosálvez, J., Bou, G., & Fernández, J. L. (2009). *Rapid assessment of the effect of ciprofloxacin on chromosomal DNA from Escherichia coli using an in situ DNA fragmentation assay. II*, 1–11. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-9-69>
- [126] Andryukov, B.G.; Somova, L.M.; Timchenko, N.F. Molecular and genetic characteristics of cell death in prokaryotes. *Mol. Gen. Microbiol. Virol.* **2018**, 33, 73–83.
- [127] Acker, H. Van, & Coenye, T. (2016). The Role of Reactive Oxygen Species in Antibiotic-Mediated Killing of Bacteria. *Trends in Microbiology*, xx, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.12.008>

- [128] Pribis, J. P., García-Villada, L., Zhai, Y., Lewin-Epstein, O., Wang, A. Z., Liu, J., Xia, J., Mei, Q., Fitzgerald, D. M., Bos, J., Austin, R. H., Herman, C., Bates, D., Hadany, L., Hastings, P. J., & Rosenberg, S. M. (2019). Gamblers: An Antibiotic-Induced Evolvable Cell Subpopulation Differentiated by Reactive-Oxygen-Induced General Stress Response. *Molecular Cell*, 74(4), 785-800.e7. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2019.02.037>
- [129] Dwyer, D. J., Collins, J. J., & Walker, G. C. (2014). *Unraveling the Physiological Complexities of Antibiotic Lethality*. September, 1–20. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010814-124712>
- [130] Hong, Y.; Li, L.; Luan, G.; Drlica, K.; Zhao, X. Contribution of reactive oxygen species to thymineless death in Escherichia coli. *Nat. Microbiol.* 2017, 2, 1667–1675.
- [131] Belenky, P.; Ye, J.D.; Porter, C.B.M.; Cohen, N.R.; Lobritz, M.A.; Ferrante, T.; Jain, S.; Korry, B.J.; Schwarz, E.G.; Walker, G.C.; et al. Bactericidal antibiotics induce toxic metabolic perturbations that lead to cellular damage. *Cell Rep.* 2015, 13, 968–980.
- [132] Meesters, K., Raes, A. M., & vande Walle, J. G. (2019). What do i need to know about fluoroquinolones for children? *Archives of Disease in Childhood: Education and Practice Edition*, 104(5), 254–258. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-313513>
- [133] Collin, F., & Maxwell, A. (2019). The Microbial Toxin Microcin B17: Prospects for the Development of New Antibacterial Agents. In *Journal of Molecular Biology* (Vol. 431, Issue 18, pp. 3400–3426). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.05.050>
- [134] Papkou, A., Hedge, J., Kapel, N., Young, B., & MacLean, R. C. (2020). Efflux pump activity potentiates the evolution of antibiotic resistance across *S. aureus* isolates. *Nature Communications*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17735-y>
- [135] Hooper, D.C.; Jacoby, G.A. Mechanisms of drug resistance: Quinolone resistance. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2015, 1354, 12–31. [CrossRef]
- [136] Martínez-Martínez, L.; Pascual, A.; Jacoby, G.A. Quinolone resistance from a transferable plasmid. *Lancet* 1998, 351, 797–799. [CrossRef]
- [137] van Eijk, E., Wittekoek, B., Kuijper, E. J., & Smits, W. K. (2017). DNA replication proteins as potential targets for antimicrobials in drug-resistant bacterial pathogens. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 72(5), 1275–1284. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw548>
- [138] Payen, S., Serreau, R., Munck, A., Aujard, Y., Aigrain, Y., Bressolle, F., & Debre, R. (2003). *Population Pharmacokinetics of Ciprofloxacin in Pediatric and Adolescent Patients with Acute Infections*. 47(10), 3170–3178. <https://doi.org/10.1128/AAC.47.10.3170>
- [139] Capparelli, E. V, Reed, M. D., Bradley, J. S., Kearns, G. L., Jacobs, R. F., Damle, B. D., Blumer, J. L., & Grasela, D. M. (2005). *Pharmacokinetics of Gatifloxacin in Infants and Children*. 49(3), 1106–1112. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.3.1106>

[140] Meesters, K., Raes, A. M., & Walle, J. G. Vande. (2018). *What do I need to know about fluoroquinolones for children ?* 1–5. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-313513>

[141] Oliphant, C. M., Pharm, D., & Hershey, M. S. (2002). *Quinolones : A Comprehensive Review*. 455–464.

[142] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 31st ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: CLSI; 2021.

[143] MYO-KYOUNG KIM , CHARLES . H. NIGHTINGALE† *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the fluoroquinolones* *Department of Pharmacy and Division of Infectious Disease, Hartford Hospital, Hartford, Connecticut 06102-5037, and Office of Research Administration, Hartford Hospital, Hartford, Connecticut 06102-5037

[144] Amsterdam, D. (1996). Susceptibility testing of antimicrobials in liquid media. In “Antibiotics in Laboratory Medicine” (V. Lorian, ed.), 4th ed., pp. 52–111. Williams & Wilkins, Baltimore

[145] Rybak, M. J. (2006). *Pharmacodynamics : Relation to Antimicrobial Resistance*. 119. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.04.001>

[146] Foalle, K. D. (1984). Oxygen Enhanced Combustion. *World Cement*, 15(10), 354–356. <https://doi.org/10.1201/9781003040781>

[147] KIM, M.-K., & NIGHTINGALE, C. H. (1993). Pharmacodynamics of the fluoroquinolones. *Quinolone Antimicrobial Agents*, 259–271.

[148] Craig, W. A., and Gunmundsson, S. (1996). Postantibiotic effect. In “Antibiotics in Laboratory Medicine.” (V. Lorian, ed.), 4th ed., pp. 296–329. Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland.

[149].<https://play.google.com/store/apps/details?id=com.youcefb.saba.dzmedic&hl=fr&gl=US>

[150] .<https://pharmnet-dz.com/alphabet.aspx>.

[151]Zhao, L., Wang, S., Li, X., & He, X. (2020). *Development of in vitro resistance to fluoroquinolones in Pseudomonas aeruginosa*. 8, 1–8.

[152]Gupta,K Grigoryan, L Trautner, B (2017). *Urinary Tract Infection*. <https://doi.org/10.7326/AITC201710030>

[153]Chu, C. M., & Lowder, J. L. (2018). Expert Reviews Diagnosis and treatment of urinary tract infections across age groups. *The American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 219(1), 40–51. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.231>

[154]FDA. Drug safety communication: FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections; warns about disabling side effects that can occur together. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm500143.htm>.

- [155]Icolle, L. E. N., Sen, K. S. M. A. D., Ebeek, G. O. D., Er, E. B. L. I. N. G., Ild, N. B. O. R. R., Br, J. P. U., On, C. M. C. K. I. N. N., Ty, B. O. D. O. H. E. R., & El, W. S. (2002). *Three days of Pivmecillinam or Nor oxacin for Treatment of Acute Uncomplicated Urinary Infection in Women. January 1999*, 487–492.
- [156]Vogel, T., Verreault, R., Gourdeau, M., Morin, M., & Grenier-gosselin, L. (2004). *Optimal duration of antibiotic therapy for uncomplicated urinary tract infection in older women: a double-blind randomized controlled trial*. 5–9.
- [157]Arredondo-garcı, L., Rosas, A., Figueroa-damia, R., Corral, M., Costa, A., Merlos, R. M., Herna, G. M., Ama, C. F., & Olguı, J. (2004). *No Title*. 54(4), 840–843. <https://doi.org/10.1093/jac/dkh414>
- [158] Wagenlehner, F. M. E., Brockmeyer, N. H., Discher, T., Friese, K., & Wichelhaus, T. A. (2016). *The Presentation , Diagnosis , and Treatment of Sexually Transmitted Infections*. 11–22. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0011>
- [160]. Jackson, M. A., Schutze, G. E., Byington, C. L., Maldonado, Y. A., Barnett, E. D.,Campbell, J. D., Davies, H. D., Lynfield, R., Munoz, F. M., Nolt, D., Nyquist, A. C.,O’Leary, S., Rathore, M. H., Sawyer, M. H., Steinbach, W. J., Tan, T. Q., & Zaoutis, T. E.(2016). The use of systemic and topical fluoroquinolones. *Pediatrics*, 138(5). <https://doi.org/10.1542/peds.2016-2706>
- [161]. Richter SS, Heilmann KP, Beekmann SE, Miller NJ, Rice CL, Doern GV. The molecular epidemiology of Streptococcus pneumoniae with quinolone resistance mutations. *Clin Infect Dis*. 2005;40(2):225–235
- [162]. Factive (gemifl oxacin mesylate) [package insert]. Oscient Pharmaceuticals. 2008. Available at: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/>
- [163]. Levaquin (levofl oxacin) [package insert]. Major Pharmaceuticals. 2013. Available at:<http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=449ddc89-6dff-4e3e-a480-66b68389c73d>. Accessed July 6, 2015
- [164]. Ibrahim, D., Jabbour, J. F., & Kanj, S. S. (2020). Current choices of antibiotic treatment for Pseudomonas aeruginosa infections. In *Current Opinion in Infectious Diseases* (Vol. 33,Issue6,pp.464–473)Lippin cott Williams and Wilkins.<https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000677>
- [165]. Bacci, C., Galli, L., de Martino, M., & Chiappini, E. (2015). Fluoroquinolones in children: Update of the literature. *Journal of Chemotherapy*, 27(5), 257–265. <https://doi.org/10.1179/1973947815Y.0000000054>
- [166]. Chiappini E, Della Bella C, Bonsignori F, Sollai S, Amedei A, Galli L, et al.Potential role of M. tuberculosis specific IFN-c and IL-2 ELISPOT assays indiscriminating children with active or latent tuberculosis. *PLoS One*. 2012;7:e46041.

- [167]. World Health Organization. (2021). WHO 8th Essential Medicines List for Children 2021.
- [168]. Mahony, M., McMullan, B., Brown, J., & Kennedy, S. E. (2020). Multidrug-resistant organisms in urinary tract infections in children. *Pediatric Nephrology*, 35(9), 1563–1573. <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04316-5>
- [169]. Kim JY, Lautenbach E, Chu J, Goyal M, Nachamkin I, McGowan K, et al. Fluoroquinolone resistance in pediatric bloodstream infections because of *Escherichia coli* and *Klebsiella* species. *Am J Infect Control*. 2008;36:70–3.
- [170]. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, et al; Pediatric Infectious Diseases Society; Infectious Diseases Society of America. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;53(7):e25–e76
- [171]. Wald ER, Applegate KE, Bordley C, et al; American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. *Pediatrics*. 2013;132(1). Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/132/1/e262
- [172]. Luo S, Lei J, Zhang R, Cai H, Li R. Determination of levofloxacin in plasma and cerebrospinal fluid with HPLC and its pharmacokinetics in patients undergoing neurosurgical operations. *Yao Xue Xue Bao* 1998;33:937–40
- [173]. Esposito, S., Tagliabue, C., Bosis, S., & Principi, N. (2011). International Journal of Antimicrobial Agents Levofloxacin for the treatment of *Mycoplasma pneumoniae* -associated meningoencephalitis in childhood. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 37(5), 472–475. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.01.008>
- [174]. Sung L, Manji A, Beyene J, Dupuis LL, Alexander S, Phillips R, et al. Fluoro-quinolones in children with fever and neutropenia: a systematic review of prospective trials. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:431–5.
- [175]. Gafer-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD004386.
- [176]. Thee, S., Donald, P. R., Hesselink, A. C., & Schaaf, H. S. (2015). Tuberculosis Fluoroquinolones for the treatment of tuberculosis in children. *Tuberculosis*, February. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2015.02.037>
- [177]. Principi, N., & Esposito, S. (2015). International Journal of Antimicrobial Agents Appropriate use of fluoroquinolones in children. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 45(4), 341–346. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.01.004>
- [178]. Jeanmougin, P., & Bel, J. Le. (2014). Antibiothérapie chez la femme enceinte et allaitante. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 9(13), 1–7. [https://doi.org/10.1016/S1634-6939\(13\)63567-X](https://doi.org/10.1016/S1634-6939(13)63567-X)

- [179]. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Dossier Thématique : «Pharmacovigilance » [Internet]. . Pharmacovigilance et Pharmacologie clinique. (2020)
- [180]. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Dossier Thématique :« Médicaments et grossesse » [Internet]. 2018
- [181] <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/bact%C3%A9ries-et-m%C3%A9dicaments-antibact%C3%A9riens/fluoroquinolone>
- [182]. Charlier, C., Dang, J., & Woerther, P. (2019). Prise en charge hospitalière des infections urinaires complexes. 0–15.
- [183]. <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/medicaments-grossesse/medicaments-contre-indiques-grossesse.html> .(2021)
- [184]. <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/antibiotiques/familles/quinolones.html>. (2019)
- [185]. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Antibiotiques de la famille des quinolones et fluoroquinolones administrés par voie systémique ou inhalée :risque d’effets indésirables invalidants, durables et potentiellement irréversibles et restrictions d’utilisation. <https://ansm.sante.fr>
- [186] Assal, M. (2012). de la rupture du tendon d ’ Achille Diagnostic et traitement. 1490–1495.
- [187]. Commission européenne “Décision d’exécution de la Commission concernant (...) les autorisations de mise sur le marché des médicaments (...) à base de quinolone et de fluoroquinolone (...)” + “Annexes” 11 mars 2019 : 218 pages.
- [188]. Europ, A., & Nationale, A. (2020). Lettre aux professionnels de santé inhalée : risque de régurgitation / insuffisance des valves cardiaques. 1–5.
- [189] Fluoroquinolones : anévrismes et dissections de l’aorte. La revue Prescrire. 2018;418:585. Food and Drug
- [190] Road, W. (1999). The effect of the inoculum size on bactericidal activity. 423–436.
- [191] Boswell, F. J., Andrews, J. M., Wise, R., and Dalhoff, A. (1999). Bactericidal properties of moxifloxacin and post-antibiotic effect. J. Antimicrob. Chemother. 43 (Suppl. B), 43–49.
- [192]. Fluoroquinolone + IEC : insuffisances rénales aiguës. La revue Prescrire. 2018;419:667.
- [193]. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Profil de sécurité des quinolones administrées par voie générale. Point d’information. 15 octobre 2015. [https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Profil de securitedesquinolones-administreespar-voie-generale-Point-d-Information](https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Profil-de-securitedesquinolones-administreespar-voie-generale-Point-d-Information)
- [194]. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Quinolones et fluoroquinolones : retour d’information sur le PRAC de juin 2018. Point d’information. 3 juillet 2018. [https://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux de- l-Agence-Europeennedes-Medicaments- EMAComite-pour-l-evaluationdes-risques-en-matiere-depharmacovigilance-](https://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeennedes-Medicaments-EMAComite-pour-l-evaluationdes-risques-en-matiere-depharmacovigilance-)

PRAC/Quinolones-etfluoroquinolones-retour-dinformation-sur-le-PRAC-dejuin-2018-Point-d-Information

[195]Administration (FDA). FDA updates warnings for fluoroquinolone antibiotics on risks of mental health and low blood sugar adverse reactions. Juillet 2018. [www.fda.gov/newsevents/newsroom/press announcements/ ucm612995.htm](http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/press%20announcements/ucm612995.htm)

[196].ntibioclic. Antibiothérapie rationnelle en soins primaires. <https://antibioclic.com/a-propos>

[197]. POPI. Maladies infectieuses et tropicales. Guide de traitement. Référence pour une bonne pratique médicale. <https://epopi.fr/>

[198]. Neumayer F, Crevoisier X, Assal M. Diagnostic et traitement de la rupture du tendon d’Achille. *Revue Médicale Suisse*. 2012;8:1490-5.

[199]. Chem, M. (2019). Quinolone antibiotics. 1719–1739. <https://doi.org/10.1039/c9md00120d>

[200]. Shiba, K., Sakamoto, M., Saito, A., Sakai, O., Ueda, Y., Kusajima, H., and Ishida, R. (1995). Effect of ferrous sulfate, tea and milk on absorption of AM-1155, a 6-fluoro-8-methoxy quinolone in humans. *Abstr. 35th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother., San Francisco*. Abstr. #A43.

[201]. Allen, A., Bygate, E., Clark, D., Lewis, A., and Pay, V. (2000). The effect of food on the bioavailability of oral gemifloxacin in healthy volunteers [poster]. *Abstr. 3rd Eur. Cong. Chemother., Madrid*.

[202]. Product Information (1999). Gemifloxacin (microbiological and pharmacokinetic profile). SmithKline Beecham Pharmaceuticals, Philadelphia.

[203]. Allen, A., Vousden, M., Porter, A., Lewis, A., and Teillol-Foo, M. (1999). Effect of Maalox on the bioavailability of gemifloxacin in healthy volunteers [poster]. *Abstr. 21st Int. Cong. Chemother., Birmingham, UK*, Abstr. #P421. *J. Antimicrob. Chemother*

[204]. Lomaestro, B. M., and Bailie, G. R. (1995). Absorption interactions with fluoroquinolones. 1995 update. *Drug Saf.* 12(5), 314–333.

[205]. Teng, R., Dogolo, L. C., Willavize, S. A., Friedman, H. L., and Vincent, J. (1997). Effect of Maalox and omeprazole on the bioavailability of trovafloxacin. *J. Antimicrob. Chemother.* 39 (Suppl. B), 93–97.

[206]. Purkins, L., Oliver, S., and Willavize, S. (1997). An open, placebo-controlled, two-way crossover study to investigate the effects of cimetidine on the steady-state pharmacokinetics of trovafloxacin. *Abstr. 20th Int. Cong. Chemother., Sydney*.

[207]. Stass, H., and Ochmann, K. (1997). Study to evaluate the interaction between Bay 12-8039 and ranitidine [poster]. *Abstr. 20th Int. Cong. Chemother., Sydney*.

[208]. Daba, M. Y., Fouda, A. M., & Dahab, G. M. (n.d.). INTERACTIONS OF METOCLOPRAMIDE AND CIPROFLOXACIN ON ELECTROCARDIOGRAPHIC INDICES IN ANESTHETIZED NORMAL AND HYPERTHERMIC RATS. 14(1).

- [209]. <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/27/20201027-thesaurus-referentiel-national-des-interactions-medicamenteuses-10/2020>.
- [210]. Hooper, D. C., & Jacoby, G. A. (2015). Mechanisms of drug resistance : quinolone resistance.1354, 12–31. <https://doi.org/10.1111/nyas.12830>
- [211]. VIDAL Dictionnaire des spécialités Edition du Vidal ; 2008
- [212]. <https://www.worldcat.org//incompatex-guide-des-interactions-medicamenteuses-et-des-contre-indications.1998>
- [213]. Carroll, D. N., & Carroll, D. G. (2008). Interactions Between Warfarin and Three Commonly Prescribed. 42, 680–685. <https://doi.org/10.1345/aph.1K605>
- [214]. Douros, A., Grabowski, K., & Stahlmann, R. (2015). Safety issues and drug – drug interactions with commonly used quinolones. 25–39.
- [215]. Bambeke, F. Van, Michot, J., Eldere, J. Van, & Tulkens, P. M. (2005). Quinolones in 2005 : an update.
- [216]. M. D. Adjei, J. Deck, T. M. Heinze, J. P. Freeman, A. J. Williams and J. B. Sutherland, J. Ind. Microbiol. Biotechnol. 2006, 34, 219–224
- [217]. Kabbani, S., Hersh, A. L., Shapiro, D. J., Fleming-Dutra, K. E., Pavia, A. T., & Hicks, L. A. (2018). Opportunities to improve fluoroquinolone prescribing in the United States for adult ambulatory care visits. *Clinical Infectious Diseases*, 67(1), 134–136. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy03>
- [218]. Blum, M. D., Graham, D. J., & Mc Closkey, C. A. (1994). Temafloxacin syndrome: Review of 95 cases. *Clinical Infectious Diseases*, 18(6), 946–950. <https://doi.org/10.1093/clinids/18.6.946>
- [219]. For, I., To, L., & Editor, T. H. E. (2000). Placebo Surgery in Trials of Therapy for Parkinson’s Disease. *New England Journal of Medicine*, 342(5), 353–355. <https://doi.org/10.1056/nejm200002033420512>
- [220]. Rubinstein, E. (2001). History of quinolones and their side effects. *Chemotherapy*,47(SUPPL. 3), 3–8. <https://doi.org/10.1159/000057838>
- [221]. Stahlmann, R. (2002). Clinical toxicological aspects of fluoroquinolones. *Toxicology Letters*, 127(1–3), 269–277. [https://doi.org/10.1016/S0378-4274\(01\)00509-4](https://doi.org/10.1016/S0378-4274(01)00509-4)
- [222]. Perrone, C. E., Takahashi, K. C., & Williams, G. M. (2002). Inhibition of human topoisomerase II α by fluoroquinolones and ultraviolet A irradiation. *Toxicological Sciences*, 69(1), 16–22. <https://doi.org/10.1093/toxsci/69.1.16>
- [223]. Adjei, M. D., Deck, J., Heinze, T. M., Freeman, J. P., Williams, A. J., & Sutherland, J.B. (2007). Identification of metabolites produced from N-phenylpiperazine by *Mycobacterium* spp. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 34(3),219–224. <https://doi.org/10.1007/s10295-006-0189-x>

- [224]. Mph, S. S., & Nautiyal, A. (2017). Sonal Singh MD , MPH University of Massachusetts Medical School. The American Journal of Medicine. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.06.029>
- [225]. Auckenthaler, R. (2009). Que signifie « bêta-lactamases à spectre élargi » en pratique ? 1991–1994.
- [226]. Hooton, T. M., & Stapleton, A. E. (2015). Cefpodoxime vs Ciprofloxacin for Short-Course Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis. 307(6).
- [227]. Hooton, T. M., Stapleton, A. E., & Roberts, P. L. (2017). Amoxicillin-Clavulanate vs Ciprofloxacin for the Treatment of Uncomplicated Cystitis in Women. 293(8),949–955.
- [228]. Clancy, C. J. (2022). Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and.
- [229]. Ren, H., Li, X., Hui, Z., Jian, N., Niu, Y., Cao, B., Xu, J., Cheng, H., Wen, X., & Chen, N. (2017). Treatment of complicated urinary tract infection and acute pyelonephritis by short course intravenous levofloxacin (750 mg / day) or conventional intravenous / oral levofloxacin (500 mg / day): prospective , open label , randomized , controlled , multicenter , non inferiority clinical trial. International Urology and Nephrology. <https://doi.org/10.1007/s11255-017-1507-0>
- [230]. Heil, E. L., Bork, J. T., Abbo, L. M., Barlam, T. F., Cosgrove, S. E., Davis, A., Ha, D.R., Jenkins, T. C., Kaye, K. S., Ii, J. S. L., Ortwine, J. K., Pogue, J. M., Spivak, E.S., Stevens, M. P., Vaezi, L., & Tamma, P. D. (n.d.). Optimizing the Management of Uncomplicated Gram-Negative Bloodstream Infections : Consensus Guidance Using a Modified Delphi Process. 1–7.
- [231]. Diseases, Z. I. (2015). Facility Guidance for Control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) November 2015 Update - CRE Toolkit. November.
- [232]. Duin, D. Van, Arias, C. A., Komarow, L., Chen, L., Hanson, B. M., Weston, G., Cober, E., Garner, O. B., Jacob, J. T., Satlin, M. J., Fries, B. C., Garcia-diaz, J., Doi, Y., Dhar, S., Kaye, K. S., Earley, M., Hujer, A. M., Hujer, K. M., Patel, R., ... Bonomo, R. A. (2020). Articles Molecular and clinical epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacterales in the USA (CRACKLE-2): a prospective cohort study. The Lancet Infectious Diseases, 3099(19), 1–11. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30755-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30755-8)
- [233]. Sabour S, Huang Y, Bhatnagar A, et al. Detection and Characterization of Targeted Carbapenem-Resistant Healthcare-Associated Threats: Findings from The Antibiotic Resistance Laboratory Network, 2017 to 2019. Antimicrob Agents Chemother 2021; 65(e0110521)
- [234]. HAS. (2019). Antibiothérapie des infections à entérobactéries et à *Pseudomonas aeruginosa* chez l'adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives. 1–26. www.ansm.sante.fr

- [235]. Infection, D. U. N. E., Entérobactérie, S. À., & Aux, R. (2019). Antibiothérapie des infections à entérobactéries et à *Pseudomonas aeruginosa* chez l'adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives.
- [236]. Producing, G. O. E., Enterobacteriaceae, C., *Pseudomonas*, M., Kanj, S. S., Kanafani, Z. A., Pg, N., Xjui, J., Nvmujesvh, U., & Qbuiphfot, S. (n.d.). ANTIMICROBIAL THERAPY AGAINST RESISTANT GRAM-NEGATIVE ORGANISMS Current Concepts in Antimicrobial Therapy Against Resistant. *Mayo Clinic Proceedings*, 86(3), 250–259. <https://doi.org/10.4065/mcp.2010.0674>
- [237]. Machuca, I., & Pascual, A. (2018). crossm Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-. 31(2), 1–42.
- [238]. Tamma, P. D., Aitken, S. L., Bonomo, R. A., Mathers, A. J., Duin, D. Van, & Clancy, C. J. (2022). Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC β -lactamase-Producing Enterobacterales, Carbapenem-Resistant.
- [239]. Centers, U. S., & Control, D. (2019). Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019.
- [240]. You, W., To, N., & Time, C. O. (2017). What you need to know .
- [241]. Coyne, A. J. K. (2022). Therapeutic Strategies for Emerging Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Infectious Diseases and Therapy*, 11(2), 661–682. <https://doi.org/10.1007/s40121-022-00591-2>
- [242]. Chakhtoura, N. G. El, Saade, E., Iovleva, A., Yasmin, M., Perez, F., Bonomo, R. A., El, N. G., Saade, E., Iovleva, A., Yasmin, M., Wilson, B., Perez, F., & Bonomo, R. A. (2018). Expert Review of Anti-infective Therapy Therapies for multidrug resistant and extensively bacteria causing nosocomial infections: a perilous journey toward 'molecularly targeted' therapy. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 16(2), 89–110. <https://doi.org/10.1080/14787210.2018.1425139>
- [243]. *Pseudomonas*, M. (2021). It's Not Easy Being Green: A Narrative Review on the Microbiology, Virulence and Therapeutic Prospects of.
- [244]. *Pseudomonas*, E. D. (2019). Epidemiology and Treatment of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant. 32(4), 1–52.
- [245]. Structure, P., Epidemiology, M., Mojica, M. F., Rutter, J. D., Taracila, M., Abriata, L. A., Fouts, D. E., Papp-wallace, K. M., Walsh, T. J., Lipuma, J. J., Vila, A. J., & Bonomo, A. (2019). Isolates in the United States. July, 1–17.
- [246]. *Stenotrophomonas*, P. (2020). The Toxin-Antitoxin Systems of the Opportunistic. 1–18.
- [247]. Trifonova A, Strateva T. *Stenotrophomonas maltophilia* - a low-grade pathogen with numerous virulence factors. *Infect Dis (Lond)* 2019; 51(3): 168-78.
- [248]. Wei C, Ni W, Cai X, Cui J. A Monte Carlo pharmacokinetic/pharmacodynamic simulation to evaluate the efficacy of minocycline, tigecycline, moxifloxacin, and levofloxacin in

the treatment of hospital-acquired pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia*. *Infect Dis (Lond)* 2015; 47(12): 846-51.

[249]. Grillon A, Schramm F, Kleinberg M, Jehl F. Comparative Activity of Ciprofloxacin, Levofloxacin and Moxifloxacin against *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Stenotrophomonas maltophilia* Assessed by Minimum Inhibitory Concentrations and Time-Kill Studies. *PLoS One* 2016; 11(6): e0156690.

[250]. Biagi M, Vialichka A, Jurkovic M, et al. Activity of Cefiderocol Alone and in Combination with Levofloxacin, Minocycline, Polymyxin B, or Trimethoprim-Sulfamethoxazole against Multidrug-Resistant *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother* 2020; 64(9).

[251]. Wei C, Ni W, Cai X, Zhao J, Cui J. Evaluation of Trimethoprim/Sulfamethoxazole (SXT), Minocycline, Tigecycline, Moxifloxacin, and Ceftazidime Alone and in Combinations for SXT-Susceptible and SXT-Resistant *Stenotrophomonas maltophilia* by In Vitro Time-Kill Experiments. *PLoS One* 2016; 11(3): e0152132

[252]. Multirésistante, L. A. G. (2019). La gonorrhée multirésistante.

[253]. Treatment of Uncomplicated Pelvic Inflammatory Disease : CNGOF and SPILFPelvic Inflammatory Diseases Guidelines Version of Record : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468718919301114>. (2019).

[254]. Brown, N. M., Goodman, A. L., Horner, C., Jenkins, A., & Brown, E. M. (2021). JAC- Antimicrobial Resistance Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): updated guidelines from the UK. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlaa114>

[255]. Ebongue, C. O., Tsiazok, M. D., Mefo'o, J. P. N., Ngaba, G. P., Beyiha, G., & Adiogo, D. (2015). Evolution of antibiotic resistance of Enterobacteriaceae isolated at the Douala General Hospital from 2005 to 2012. [149] Road, W. (1999). *The Effect of the Inoculum Size on Bactericidal Activity*. 423–436. [150] Boswell, F. J., Andrews, J. M., Wise, R., and Dalhoff, A. (1999). *Bactericidal Properties of Moxifloxacin and Post-Antibiotic Effect*. *J. Antimicrob. Chemother.*, 20, 227. <https://doi.org/10.11604/pamj.2015.20.227.4770>

[256]. Lecaillon, E., Blosser-Middleton, R., Sahm, D. F., & Jones, M. E. (2004). Activité de l'acide nalidixique et des fluoroquinolones sur des souches de *Escherichia coli* isolées d'infections urinaires non compliquées (réseau TSN - France, 1999 - 2001). *Medecine et Maladies Infectieuses*, 34(10), 450–454. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2004.07.023>

[257]. Dubreuil, L., Goldstein, F., Jarlier, V., Morel, C., Philippon, A., Rouveix, B., ... Thabaut, A. (2020). Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. *Société Française de Microbiologie*, 1.1, 181.

[258]. Pragasam A, Vijayakumar S, Bakthavatchalam Y, Kapil A, Das B, Ray P, et al. Molecular characterisation of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* during 2014 and 2015 collected across India. *Indian journal of medical microbiology*. 2016;34(4):433.

- [259]. AL-Kadmy IM, Ali ANM, Salman IMA, Khazaal SS. Molecular characterization of *Acinetobacter baumannii* isolated from Iraqi hospital environment. *New microbes and new infections*. 2018;21:51-7.
- [260]. Rebic V, Masic N, Teskeredzic S, Aljicevic M, Abduzaimovic A, Rebic D. The Importance of *Acinetobacter* Species in the Hospital Environment. *Medical Archives*.2018;72(5):325.
- [261]. Desroches, M., Jehl, F., Lina, G., Vandenesch, F., & Leclerc, R. (1997). Résistance aux antibiotiques des *S. aureus* résistants à la méticilline et staphylocoques à coagulase négative isolés d'infections ostéo-articulaires: étude prospective multicentrique française, 1.
- [262]. Chervet, D., Lortholary, O., Zahar, J. R., Dufougeray, A., Pilmis, B., & Partouche, H. (2018). Antimicrobial resistance in community-acquired urinary tract infections in Paris in 2015. *Medicine et Maladies Infectieuses*, 48(3), 188–192. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2017.09.013>
- [263]. Salah, F. D., Sadj, A. Y., Akolly, K., Bidjada, B., Awoussi, S., Abaya, A. M., ... Diallo-ouedraogo, F. (2021). Augmentation de la résistance aux antibiotiques des Entérobactéries isolées à l ' Institut Natinal d ' Hygiène de Lomé de 2010 à 2017 Increase in antibiotic resistance of Enterobacteriaceae isolated at the National Institute of Hygiene of Lomé from 2010 .
- [264]. Moutachakir, M., Chinbo, M., Elkhoudri, N., & Soraa, N. (2015). Antibiotic resistance of uropathogenic enterobacteriaceae in pediatric wards at the University Hospital of Marrakech. *Journal de Pédiatrie et de Puericulture*, 28(1), 16–22. <https://doi.org/10.1016/j.jpp.2014.10.007>
- [265]. Le ministère de la santé publique du ministère de la santé publique et de la sécurité sociale du ministère de la santé publique et de la sécurité sociale de la République de Moldavie. *Siberian Oncological Journal*, XXVII.
- [266]. Zouhair, S., Microbiologie-virologie, P. De, Arsalane, L., Microbiologie-virologie, P. De, & Kamouni, Y. (2022). Bactéries hautement résistantes : Fréquence et état de résistance aux antibiotiques.

Annexes

Annexes

Annexe 01 : Nombre et pourcentage des bactéries résistants (R + I) à la Ciprofloxacine de l'année 2016 à 2019

Annexe 02 : Nombre et pourcentage des bactéries résistants (R + I) à la Levofloxacine de l'année 2016 à 2019

Annexe 03 : Valeurs critiques des diamètres des zones d'inhibition et des CMI pour les Entérobactéries

Annexe 04 : Valeurs critiques des diamètres des zones d'inhibition et des CMI pour les *Pseudomonas aeruginosa*

Annexe 05 : Valeurs critiques des diamètres des zones d'inhibition et des CMI pour les *Acinetobacter spp.*

Annexe 0 : Valeurs critiques des diamètres des zones d'inhibition et des CMI pour les *Staphylococcus spp.*

Annexe 01 : Nombre et pourcentage des bactéries résistants (R + I) à la Ciprofloxacine de l'année 2016 à 2019

Bactéries	2016			2017			2018			2019		
	Nb de souches résistantes	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %	Nb de souches résistantes	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %	Nb de souches résistantes	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %	Nb de souches résistantes	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %
<i>Escherichia coli</i>	902	3494	25,82	1363	4986	27,34	1323	4819	27,45	1107	4076	27,16
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	561	1635	34,31	789	2300	34,3	704	2115	33,29	628	1903	33
<i>Enterobacter cloacae</i>	84	313	26,84	136	460	29,57	186	713	26,09	58 9	234	24,79
<i>Serratia marcescens</i>	9	195	4,62	22	259	8,49	59	291	20,27	44	186	23,66
<i>Proteus mirabilis</i>	118	523	22,56	133	719	18,5	189	697	27,12	95	340	27,94
<i>Salmonella spp.</i>	/	/	/	52	191	27,23	35	642	5,45	/	/	/
<i>Acinetobacter spp.</i>	480	622	77,17	482	593	81,28	964	1159	83,18	254	303	83,83
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	171	1119	15,28	166	1065	15,59	160	1400	11,43	126	800	15,75
<i>Staphylococcus aureus</i>	168	556	30,22	260	936	27,78	234	801	29,21	234	812	28,82
<i>Enterococcus faecalis</i>	34	55	61,82	89 3	183	48,63	100	175	57,14	49	88	55,68
<i>Enterococcus faecium</i>	38	38	100	76	93	81,72	37	41	90,24	29	31	93,55

Annexe 02 : Nombre et pourcentage des bactéries résistants (R + I) à la Levofloxacin de l'année 2016 à 2019

Bactéries	2016			2017			2018			2019		
	Nb de souches résistantes	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %	Nb de souches résistantes	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %	Nb de souches résistantes	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %	Nb de souches résistantes	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %
<i>Acinetobacter spp</i>	161	222	72,52	130	161	80,75	372	451	82,48	195	244	79,92
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	87	669	13	43	354	12,15	99	685	14,45	120	746	16,09
<i>Staphylococcus aureus</i>	19	187	10,16	16	85	18,82	113	703	16,07	113	703	16,07
<i>Enterococcus faecalis</i>	54	141	38,3	8	24	FE	64	211	30,33	54	196	27,55
<i>Enterococcus faecium</i>	26	33	78,79	11	14	FE	24	32	75	48	66	73

Annexe 03 : Valeurs critiques des diamètres des zones d'inhibition et des CMI pour les *Entérobactéries*.

Antibiotiques testés	Charge des Disques	Diamètres critiques (mm)			CMI critiques (µg/ml)			Commentaires
		R	I	S	R	I	S	
Ampicilline	10µg	≤ 13	14 – 16	≥ 17	≥ 32	16	≤ 8	La réponse à l'ampicilline est valable pour l'amoxicilline
Amoxicilline +Ac. clavulanique	20/10µg	≤ 13	14 – 17	≥ 18	≥ 32/16	16/8	≤ 8/4	Les breakpoints des céphalosporines et de l'aztréonam ont été révisés en fonction des propriétés PK-PD et des données cliniques. Ainsi, l'application de ces breakpoints dépend du respect de posologies précises : céfazoline (2g toutes les 8h), céfoxitine (2g toutes les 6h), céfotaxime (1g toutes les 8h).
Céfazoline	30µg	≤ 19	20 – 22	≥ 23	≥ 8	4	≤ 2	Suite à la révision des breakpoints des céphalosporines, la lecture interprétative anciennement basée sur la détection ou non d'une BLSE, n'est plus nécessaire. La réponse R, I ou S se fait en se référant aux seuls diamètres mesurés.
Céfalotine	30µg	≤ 14	15 – 17	≥ 18	≥ 32	16	≤ 8	A souligner cependant que la détection phénotypique de la BLSE garde tout son intérêt dans les études épidémiologiques et en hygiène hospitalière. (voir chapitre recherches complémentaires).
Céfoxitine	30µg	≤ 14	15 – 17	≥ 18	≥ 32	16	≤ 8	Pour prédire les résultats des céphalosporines orales quand elles sont utilisées pour le traitement des infections non compliquées du tractus urinaire, le test de la céfazoline est préféré à celui de la céfalotine.
Céfotaxime	30µg	≤ 22	23 – 25	≥ 26	≥ 4	2	≤ 1	Les résultats de la céfazoline permettent de prédire les résultats pour les céphalosporines orales : céfclor, céfdinir, céfpodoxime, cèfprozil, céfuroxime axétil, céphalexine et loracarbef quand elles sont utilisées pour le traitement des infections non compliquées du tractus urinaire dues à <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> et <i>P. mirabilis</i> . Céfpodoxime, céfdinir et céfuroxime axétil peuvent être testés individuellement car certaines souches peuvent être sensibles à ces antibiotiques alors qu'elles sont résistantes à la céfazoline.
Céfazoline (Infections non compliquées du tractus urinaire)	30µg	≤ 14	----	≥ 15	≥ 32	----	≤ 16	Les critères d'interprétation sont basés sur la posologie de 1 g toutes les 8h.
Céftazidime	30µg	≤ 17	18 – 20	≥ 21	≥ 16	8	≤ 4	Les critères d'interprétation sont basés sur la posologie de 1g toutes les 8h.
Aztréonam	30µg	≤ 17	18 – 20	≥ 21	≥ 16	8	≤ 4	Les critères d'interprétation sont basés sur la posologie de 1g toutes les 8h.
Imipénème	10µg	≤ 19	20 - 22	≥ 23	≥ 4	2	≤ 1	Les breakpoints des carbapénèmes ont été révisés en fonction des propriétés PK-PD et des données cliniques. L'application de ces breakpoints dépend du respect des posologies suivantes : Imipénème : 500 mg toutes les 6h ou 1 g toutes les 8h, Ertapénème : 1g toutes les 24h.
Ertapénème	10µg	≤ 18	19 - 21	≥ 22	≥ 2	1	≤ 0,5	La détection phénotypique d'une carbapénémase par le test MHT est réservée aux études épidémiologiques (voir chapitre recherches complémentaires).
Amikacine	30µg	≤ 14	15 – 16	≥ 17	≥ 64	32	≤ 16	
Gentamicine	10µg	≤ 12	13 – 14	≥ 15	≥ 16	8	≤ 4	
Acide nalidixique	30µg	≤ 13	14 – 18	≥ 19	≥ 32	---	≤ 16	La sensibilité diminuée aux fluoroquinolones est détectée chez les salmonelles isolées d'infections extra-intestinales en testant l'acide nalidixique à l'antibiogramme.
Ciprofloxacine	5µg	≤ 15	16 – 20	≥ 21	≥ 4	2	≤ 1	Valable pour entérobactéries autres que <i>Salmonella</i> Typhi et <i>Salmonella</i> spp. extra-intestinales.
Chloramphénicol	30µg	≤ 12	13 – 17	≥ 18	≥ 32	16	≤ 8	Ne pas reporter en routine pour les souches isolées d'ITU sauf pour les salmonelles. Valable pour <i>S.Typhi</i> et <i>Salmonella</i> spp. extra-intestinales.
Colistine**	CMI	-----	-----	-----	>2	-----	≤2	
Furanes	300µg	≤ 14	15 – 16	≥ 17	≥ 128	64	≤ 32	
Triméthoprime+ Sulfaméthoxazole	1.25/ 23.75µg	≤ 10	11 – 15	≥ 16	≥ 4/76	-----	≤ 2/38	

Annexe 04 : Valeurs critiques des diamètres des zones d'inhibition et des CMI pour *Pseudomonas aeruginosa*.

Antibiotiques testés	Charge des disques	Diamètres critiques (mm)			CMI critiques (µg/ml)			Commentaires
		R	I	S	R	I	S	
Ticarcilline	75 µg	≤ 15	16 - 23	≥ 24	≥ 128	32 - 64	≤ 16	Les valeurs critiques pour la pipéracilline et la ticarcilline (avec ou sans ac clavulanique), sont basées sur une posologie d'au moins 3g toutes les 6 heures.
Ticarcilline + ac. clavulanique	75/10µg	≤ 15	16 - 23	≥ 24	≥ 128/2	32/2 – 64/2	≤ 16/2	Détecter une BLSE en plaçant le disque de TCC entre le disque de CAZ et le disque d'ATM (voir chapitre tests complémentaires).
Pipéracilline	100 µg	≤ 14	15 - 20	≥ 21	≥ 128	32 - 64	≤ 16	L'application des breakpoints pour les céphalosporines dépend du respect de posologies précises.
Céftazidime	30 µg	≤ 14	15 – 17	≥ 18	≥ 32	16	≤ 8	Ceftazidime et Aztréonam : 1 g toutes les 6h ou 2g toutes les 8h. Il est recommandé d'informer les infectiologues, pharmaciens, comité des antibiotiques et CLIN de l'hôpital, de ces nouveaux critères d'interprétation. Consulter le clinicien, en particulier pour les patients spécifiques.
Aztréonam	30 µg	≤ 15	16 – 21	≥ 22	≥ 32	16	≤ 8	
Imipénème	10 µg	≤ 15	16 – 18	≥ 19	≥ 8	4	≤ 2	En cas de diamètre R ou I, faire une détection de carbapénémases (voir recherches complémentaires). Valeurs critiques basées sur une posologie de 1g toutes les 8 heures ou 500mg toutes les 6 heures.
Amikacine	30 µg	≤ 14	15 – 16	≥ 17	≥ 64	32	≤ 16	
Gentamicine	10 µg	≤ 12	13 – 14	≥ 15	≥ 16	8	≤ 4	
Nétilmicine	30 µg	≤ 12	13 – 14	≥ 15	≥ 32	16	≤ 8	
Tobramycine	10 µg	≤ 12	13 - 14	≥ 15	≥ 16	8	≤ 4	
Ciprofloxacine	5µg	≤ 15	16 - 20	≥ 21	≥ 4	2	≤ 1	
Lévofloxacine	5µg	≤ 13	14 - 16	≥ 17	≥ 8	4	≤ 2	
Fosfomycine**	---	---	-----	---	---	----	---	Des observations cliniques suggèrent que les infections dues à des souches pour lesquelles la CMI de la fosfomycine est ≤ 128 mg/L (ECOFF) (Epidemiological cut-off value) pourraient être traitées avec de la fosfomycine.
Colistine	10µg	≤ 10	-----	≥ 11	≥ 8	4	≤ 2	

Annexe 05 : Valeurs critiques des diamètres des zones d'inhibition et des CMI pour *Acinetobacter* spp.

Antibiotiques testés	Charge des disques	Diamètres critiques (mm)			CMI critiques (µg/ml)			Commentaires
		R	I	S	R	I	S	
Ticarcilline	75 µg	≤ 14	15 - 19	≥ 20	≥ 128	32-64	≤ 16	Le disque de TCC doit être placé à côté du disque de CAZ. Une synergie entre les 2 disques indique la présence d'une BLSE. (voir recherches complémentaires). Les critères d'interprétation pour l'imipénème sont basés sur la posologie de 500 mg toutes les 6h.
Ticarcilline + ac.clavulanique	75/10µg	≤ 14	15 - 19	≥ 20	≥ 128/2	32/2-64/2	≤ 16/2	
Pipéracilline	100 µg	≤ 17	18 – 20	≥ 21	≥ 128	32-64	≤ 16	
Céftazidime	30 µg	≤ 14	15 – 17	≥ 18	≥ 32	16	≤ 8	
Imipénème	10 µg	≤ 18	19 - 21	≥ 22	≥ 8	4	≤ 2	
Amikacine	30 µg	≤ 14	15 – 16	≥ 17	≥ 64	32	≤ 16	
Gentamicine	10 µg	< 12	13 – 14	> 15	> 16	8	< 4	
Tobramycine	10 µg	< 12	13 – 14	> 15	> 16	8	< 4	
Nétilmicine	CMI	---	----	----	> 32	16	< 8	
Ciprofloxacine	5µg	≤ 15	16 – 20	≥ 21	≥ 4	2	≤ 1	
Lévofloxacine	5µg	≤ 13	14 – 16	≥ 17	≥ 8	4	≤ 2	
Doxycycline	30µg	≤ 9	10 – 12	≥ 13	≥ 16	8	≤ 4	Si résistance à doxycycline, réponse valable pour tétracycline.
Triméthoprim+ sulfaméthoxazole	1.25/23.75µg	≤ 10	11 – 15	≥ 16	≥ 4/76	-----	≤ 2/38	
Colistine	CMI	-----	-----	-----	≥ 4	-----	≤ 2	La colistine est testée pour usage thérapeutique. Il faut déterminer la CMI.

Annexe 06 : Valeurs critiques des diamètres des zones d'inhibition et des CMI pour *taphylococcu*

Antibiotiques testés	Charge des disques	Diamètres critiques (mm)			CMI critiques (µg/ml)			Commentaires
		R	I	S	R	I	S	
Pénicilline	10 UI	≤ 28	---	≥ 29	≥ 0,25	-----	≤ 0,12	Le test de la β-lactamase confirme les cas douteux (voir « Tests complémentaires »). Interprétation valable pour toutes les pénicillines inactivées par les β-lactamases (ampicilline, ticarcilline, pipéracilline...).
Oxacilline (<i>S.aureus</i> et <i>S.lugdunensis</i>)	-----	-----	-----	-----	≥ 4	-----	≤ 2	Tester le disque de céfoxitine 30 µg pour détecter la résistance à la méticilline de <i>S.aureus</i> et des staphylocoques à coagulase négative. La résistance à la céfoxitine signifie la résistance à toute la famille des β-lactamines.
Céfoxitine (<i>S.aureus</i>)	30 µg	≤ 21	---	≥ 22	≥ 8	-----	≤ 4	
Oxacilline (S.C.N. sauf <i>S.lugdunensis</i>)	-----	---	---	-----	≥ 0,5	-----	≤ 0,25	Le disque d'oxacilline n'est pas fiable. Tester le disque de céfoxitine 30 µg pour détecter la résistance à la méticilline de <i>S.aureus</i> et des staphylocoques à coagulase négative.
Céfoxitine (S.C.N. sauf <i>S.lugdunensis</i>)	30 µg	≤ 24	---	≥ 25	---	-----	---	
Gentamicine	10 µg	< 12	13 – 14	> 15	> 16	8	< 4	Les souches résistantes à la gentamicine sont résistantes à tous les autres aminosides sauf à la clindamycine. La détermination de la résistance à l'amikacine est mieux détectée avec la kanamycine. **
Kanamycine	30 µg	< 13	14 – 17	≥ 18	≥ 64	32	< 16	
Amikacine	30 µg	< 14	15 – 16	> 17	≥ 64	32	< 16	
Erythromycine	15 µg	≤ 13	14 – 22	≥ 23	≥ 8	1-4	≤ 0,5	Détecter la résistance inductible en plaçant le disque d'érythromycine à côté du disque de clindamycine. En présence d'une image d'antagonisme, répondre « Résistance à érythromycine et clindamycine ».
Clindamycine	2µg	≤ 14	15 – 20	≥ 21	≥ 4	1-2	≤ 0,5	
Vancomycine (<i>S. aureus</i>)		---	---	-----	≥ 16	4 - 8	≤ 2	Le disque de vancomycine ne permet pas de différencier les souches vanco « S » et « I » de <i>Staphylococcus aureus</i> , ni de différencier les souches vanco « S », « I » et « R » de S.C.N., car les diamètres d'inhibition sont similaires. La détermination de la CMI de vancomycine est obligatoire.
Vancomycine (SCN)		---	---	---	≥ 32	8 - 16	≤ 4	
Teicoplanine	30 µg	≤ 10	11 – 13	≥ 14	≥ 32	16	≤ 8	
Ofloxacine	5µg	< 14	15 – 17	> 18	> 4	2	< 1	
Ciprofloxacine	5µg	< 15	16 – 20	> 21	> 4	2	< 1	
Lévofloxacine	5µg	< 15	16 – 20	> 21	> 4	2	< 1	
Triméthoprim+ sulfaméthoxazole	1.25/23.75µg	< 10	11 – 15	> 16	> 4/76	-----	< 2/38	
Rifampicine	5µg	< 16	17 – 19	> 20	> 4	2	< 1	
Tétracycline	30µg	< 14	15 – 18	> 19	> 16	8	< 4	Les souches sensibles à la tétracycline, sont sensibles à la doxycycline et à la minocycline.
Chloramphénicol	30µg	< 12	13 – 17	> 18	> 32	16	< 8	
Quinupristine-dalphopristine	15µg	≤ 15	16 – 18	≥ 19	≥ 4	2	≤ 1	A reporter pour les souches de <i>S. aureus</i> méthicillino-sensibles. Interprétation valable pour la pristinaamycine.
Acide fusidique**	10 µg	< 24	-----	≥ 24	> 1		≤ 1	
Fosfomycine IV**		---	-----	---	> 32		≤ 32	

