

Les fluoroquinolones (FQ), apparues dans les années 1980, sont une classe d'antibiotiques dotée d'une efficacité antibactérienne et d'une diffusion remarquables qui ont permis une utilisation croissante et massive dans les années 1990 notamment dans les infections génito-urinaires communautaires. Cependant, ces antibiotiques ont une faiblesse qui compromet leur succès: les bactéries développent facilement des résistances. Ces résistances ont atteint un niveau important dans les années 2000 obligeant à revoir les modalités de leur utilisation.

Résistance aux fluoroquinolones: impact sur la gestion des infections génito-urinaires

Les fluoroquinolones, des antibiotiques très efficaces

Les FQ inhibent la réplication et la transcription en inhibant le fonctionnement des 2 enzymes bactériennes topoisomérases: l'ADN gyrase et la topoisomérase IV. L'ADN gyrase est composée des sous-unités GyrA et GyrB et la topoisomérase IV des sous-unités ParC et ParE.

Les FQ se fixent sur le complexe ADN-topoisomérase. Ce complexe irréversible conduit, d'une part à l'immobilisation des enzymes qui entraîne la bactériostase et d'autre part à des cassures double-brin de l'ADN activant le système SOS et produisant un effet « poison » responsable de la **bactéricidie intense** des fluoroquinolones.

La résistance aux fluoroquinolones

Le principal mécanisme de résistance est lié à des mutations dans les gènes de structure des topoisomérases, le plus souvent sur les gènes *gyrA* ou *parC*. En présence de quinolone, ces mutations sont sélectionnées avec une fréquence d'environ 1 mutant/10⁸ bactéries.

De plus, d'autres mécanismes acquis avec des plasmides (ADN bactérien extérieur) ont été décrits:

- Protéine Qnr protégeant les topoisomérases
- Enzyme *aac(6)-Ib-cr* inactivant les FQ et certains aminosides.
- Protéine d'efflux entraînant un défaut d'accumulation des FQ.

La résistance clinique aux quinolones résulte le plus souvent de l'association de plusieurs des mécanismes de résistance décrits ci-dessus, chaque mécanisme étant acquis indépendamment. Par exemple chez

Escherichia coli, un niveau de résistance au-dessus des concentrations critiques cliniques n'est atteint que par l'association d'au moins deux mécanismes.

Tableau 1: Evolution de la résistance aux FQ d'*Escherichia coli* en fonction des mécanismes de résistance. L'apparition d'un mécanisme de résistance est détectée par l'acide nalidixique. L'accumulation de 2 mécanismes induit la résistance de la meilleure FQ pour les bacilles à Gram négatif

	Ciprofloxacine	Acide nalidixique
Sauvage	Sensible	Sensible
<i>qnr</i>	Sensible*	Résistant
<i>gyrA</i>	Sensible*	Résistant
<i>gyrA + qnr</i>	Résistant	Résistant
<i>gyrA + parC</i>	Résistant	Résistant
<i>gyrA + parC + qnr</i>	Résistant	Résistant

* résistance de bas niveau aux FQ

Les bas niveaux de résistance aux FQ augmentent significativement le risque de sélection de bactéries mutantes des topoisomérases. En effet, une activité antibactérienne peut être préservée mais avec une bactéricidie beaucoup plus faible, ce qui engendre une pression de sélection de mutants résistants au niveau du foyer infection mais surtout au niveau des flores commensales et saprophytes du patient.

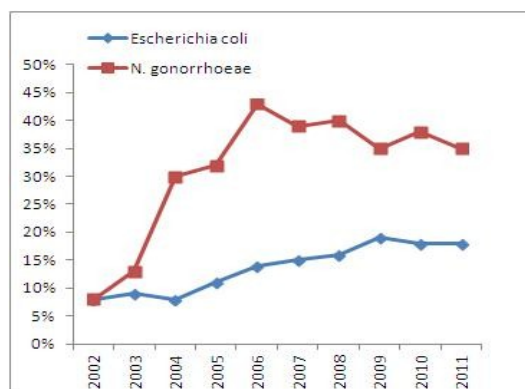
Ce phénomène de mithridatisation* des bactéries par les FQ explique que les souches bactériennes isolées d'un foyer infectieux sont significativement plus fréquemment résistantes aux FQ lorsque le patient a été récemment traité par une FQ (3 à 6 mois qui précèdent selon les études).

♦ Désensibilisation au poison par son ingestion répétée à faibles doses

Epidémiologie de la résistance et traitement probabiliste

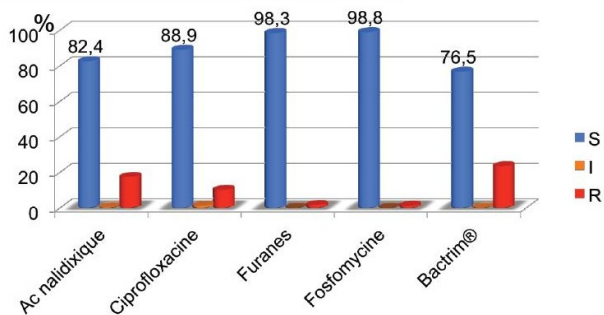
A l'échelle nationale, le relevé de la résistance aux FQ par l'Institut de veille sanitaire (Invs) pour les souches d'*Escherichia coli* et de *Neisseria gonorrhoeae* montre une ascension constante de la résistance aux FQ pendant les années 2000.

Figure 1: Evolution des % de souches d'*Escherichia coli* et de *Neisseria gonorrhoeae* résistantes aux FQ de 2002 à 2011 d'après les rapports de l'Invs.



Les données de résistance aux antibiotiques de 16 328 souches d'*Escherichia coli* d'ECBU de ville en France ont été analysées par l'ONERBA (Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques).

Figure 2: Sensibilité des souches d'*Escherichia coli* d'origine urinaire aux principaux antibiotiques utilisés dans le traitement de la cystite simple. En France en 2012. Résultats présentés à la RICAI 2013 par l'ONERBA.



L'étude montre que Nitrofurantoïne et Fosfomycine ne sont pas touchées par une augmentation de la résistance contrairement aux FQ.

Ces constats d'évolution de la résistance des principaux pathogènes génito-urinaires ont engendrés des modifications de l'utilisation des FQ dans les infections génitales et les cystites aiguës simples.

L'ANSM en 2008 recommande dans le traitement probabiliste des urétrites et cervicites l'injection de ceftriaxone 500 mg ou de spectinomycine 2 g et fait totalement disparaître l'utilisation des FQ. La ciprofloxacine est réservée uniquement aux infections documentées.

L'Infectious Diseases Society of America et l'European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) ont révisé en ce sens en 2010 les recommandations des traitements de la cystite aiguë simple et de la pyélonéphrite chez la femme. Elles préconisent en première intention en cas de cystite aiguë simple la Nitrofurantoïne 100mg 2 fois par jour pendant 5 jours ou la Fosfomycine trometamol 3g en dose unique. Le cotrimoxazole (Bactrim®) n'est pas recommandé en première intention puisque la prévalence de la résistance est supérieure à 20% en France. Les FQ, malgré leur grande efficacité, doivent être réservées aux autres infections que la cystite aiguë simple et donc aux infections urinaires documentées par un ECBU avec un antibiogramme.

Impact sur l'interprétation de l'antibiogramme (ATB)

La connaissance des mécanismes et l'augmentation de la prévalence de la résistance aux FQ ont été peu à peu pris en compte par les microbiologistes et les infectiologues pour réviser les pratiques et préserver l'efficacité de cette classe thérapeutique.

L'ESCMID et la Société Française de Microbiologie (SFM) ont abaissé les concentrations critiques cliniques des FQ et ont recommandé le dépistage systématique des résistances de bas niveau aux FQ par la recherche de résistance *in vitro* à l'acide nalidixique.

Les souches de bas niveau de résistance aux FQ doivent être traitées par une autre classe thérapeutique si les contraintes médicales liées au patient et à la localisation de l'infection le permettent. Les bactéries à Gram négatif sensibles aux FQ doivent être préférentiellement traitées par la ciprofloxacine pour garantir la meilleure efficacité antibactérienne et clinique.

En résumé

Les FQ sont des antibiotiques aux propriétés antibactériennes et pharmacocinétiques remarquables mais l'augmentation constante du nombre de souches résistantes devient problématique.

Les FQ ont été retirées des recommandations des sociétés savantes dans les traitements probabilistes des infections génito-urinaires non compliquées.

Les FQ doivent être utilisées dans les infections documentées par un examen bactériologique avec un antibiogramme. Un bas de niveau de résistance est détecté au niveau de l'ATB par la résistance à l'acide nalidixique qui n'est plus utilisé en thérapeutique. Les FQ perdent significativement leur efficacité en cas de bas niveau de résistance.

Liens et références

<http://www.onerba.org/>
<http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses>
http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/Pages/index.aspx
<http://www.infectiologie.com/site/index.php>
<https://www.escmid.org/>

1. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Clin Infect Dis 2011;52:e103-20.
2. De Lastours V, Fantin B. Résistance aux fluoroquinolones en 2013 : quel impact pour la juste prescription ? Les entretiens de de Bichat 2013.