

REPUBLIQUE ALGERIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ SAAD DAHLEB –BLIDA-

FACULTÉ DE MEDECINE

DÉPARTEMENT DE PHARMACIE



Evolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques et conseils en antibiothérapie

Thèse présentée en vue de l'obtention du titre de :

« Docteur en Pharmacie »

Session juin 2019

Présentée par :

M^{lle} : ZIANI Salima

M^{lle} : MOUMEN Samia Iman

Devant le jury suivant:

- Dr. AMMOUR.N : Maitre assistante en hématologiePrésidente.
- Dr. BENAMARA .M : Maitre assistante en microbiologieExaminatrice.
- Dr. BOUKHADOUNI. Z : assistante en microbiologieExaminatrice.
- Dr. AZROU.S : Maitre assistante en microbiologie.....Promotrice.

REPUBLIQUE ALGERIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ SAAD DAHLEB –BLIDA-

FACULTÉ DE MEDECINE

DÉPARTEMENT DE PHARMACIE



Evolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques et conseils en antibiothérapie

Thèse présentée en vue de l'obtention du titre de :

« Docteur en Pharmacie »

Session juin 2019

Présentée par :

M^{lle} : ZIANI Salima

M^{lle} : MOUMEN Samia Iman

Devant le jury suivant :

- Dr. AMMOUR.N : Maitre assistante en hématologiePrésidente.
- Dr. BENAMARA .M : Maitre assistante en microbiologieExaminatrice.
- Dr. BOUKHADOUNI. Z : assistante en microbiologie Examinatrice.
- Dr. AZROU.S : Maitre assistante en microbiologie.....Promotrice.

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, nous remercions ALLAH, notre créateur de nous avoir donné la force, la volonté et le courage afin d'accomplir ce travail modeste.

Nous adressons un grand remerciement :

À notre encadreur Dr. AZROU.S qui a proposé le thème de cette thèse Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, nous vous remercions de nous avoir guidé.

Nous tenons également à remercier mesdames les membres de jury pour l'honneur qu'ils nous ont fait en acceptant de siéger notre soutenance :

Dr. AMMOUR. N pour nous avoir fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire.

Nous souhaitons exprimer notre gratitude à Dr.BENAMARA.M et Dr.BOUKHADOUNI.Z pour avoir examiné et évalué cette thèse. Nous vous remercions pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail et pour vos précieux conseils et remarques.

Enfin, nous adressons nos sincères remerciements à tous les personnels du laboratoire du CHU frantz fanon avec qui nous avons eu la chance de travailler, Merci pour votre accueil et votre accompagnement tout au long de notre stage.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

A Mon très cher Père : Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour et le respect que j'ai toujours pour vous. A l'homme qui m'a aidé à comprendre la vie et devenir plus forte ; MERCI pour tous ce que tu m'as appris ; tes conseils, tes leçons qui resteront un héritage précieux pour le reste de ma vie.

A mon grand amour, l'ange qui me protège pour toujours, à ma source de tendresse de soutiens et de sacrifices, à la femme qui ne cesse de me combler d'amour, tu étais toujours mon secret de bonheur et la raison pour laquelle je survive ; à toi la plus belle MAMAN

Je dédie ce travail à mon précieux cher frère « Salah » Merci pour votre soutien et vos encouragements tout au long de mes études.

A mon très cher frère « Imad » : à mes yeux tu es l'être le plus cher que j'aime temps, que dieu te bénisse et te protège.

A mes Très Chères Sœurs : Samira, Aicha, Amel, Nadjet et Sara : Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous.. Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le bonheur qu'il faut pour vous combler. Merci pour votre soutien et vos encouragements tout au long de mes études.

A toute ma famille paternelle et maternelle « Ziani et Adli » : mes chers oncles, tantes, cousins et cousines, vous avez de près ou de loin contribué à ma formation.

A ma très chère amie d'enfance. A toi mon âme sœur, Plus qu'une amie, une sœur pour moi, merci pour les moments inoubliables ; pour le mal et le bien tu étais toujours là, l'amie qui ne demande rien mais me donne tous « *Amina* » ♥

A mon binôme et mon amie « Samia Imane » : Pour toutes ces années passées ensemble, tous les moments vécus ensemble, pour ton amitié et pour ton soutien.

A ma deuxième famille, mes très chères amies : Merci pour l'ambiance, le soutien dans les moments de joies et les moments un peu plus difficiles



Salima

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Salima'.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail

À du plus gentils des papas, l'amie, et le frère, mon cher papa **Boulanouar** qui a toujours cru en moi, qui a mis à ma disposition tous les moyens nécessaires pour que je réussisse dans mes études qui m'a aidé à surmonté les difficultés de la vie

À ma douce et chère maman **Saadia**, qui m'a donné le gout de vivre et le gout d'apprendre, Ce travail est le fruit de tes conseils, de tes sacrifices et de tes prières en ma faveur.

À ma seour **Ayat Mounira** et ma belle sœur **Fatna** à mes freres **Mohamed, Bilel, Abdenour** qui n'ont jamais cessé de prier pour moi, qui ont toujours été à mes côtés et m'ont tendu la main dans les moments les plus difficiles. Acceptez donc ici l'hommage de ma gratitude et mon grand merci.

À mon chère amie **Bouthina**, je te souhaite une heureuse vie pleine de santé.

À ma chère copine et ma binome **Salima**, merci pour les moments inoubliables durant ces années, merci pour ton amitié et ton soutien.

À mes chères **amies**, je vous souhaite de bonheur, de santé et de réussite, vous êtes des amoures.

À notre ange **Tamim** le plus adorable petit du monde qu'Allah te procure santé miséricorde et longue vie.

À tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

À tous ceux qui m'ont transmis leur savoir depuis la maternelle.

À toutes les personnes malades et qui souffrent, que dieu nous aide à apaiser vos souffrances.



Samia

RESUME

A partir des années 1950, de nombreux antibiotiques ont été découverts ou synthétisés et pour chaque nouvelle classe développée, nous avons assisté par la suite à l'émergence de nouveaux mécanismes de résistance, entraînant la diffusion de bactéries pathogènes de plus en plus difficiles à traiter. La résistance bactérienne aux antibiotiques est apparue rapidement après leur introduction dans le traitement des maladies infectieuses. L'émergence de cette résistance est un phénomène naturel, mais qui est accéléré par le mauvais usage et la prescription inappropriée des antibiotiques chez l'homme et l'animal. Les principales bactéries isolées en pathologie humaine : *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*. Ces bactéries additionnent les résistances à diverses familles d'antibiotiques et deviennent ainsi des multi-résistants. Cette évolution conduit à des impasses thérapeutiques.

Afin de limiter et lutter contre ce phénomène on insiste sur l'utilisation raisonnable des antibiotiques et s'assurer le bon diagnostic des maladies avant de les prescrire.

ملخص

منذ عام 1950، تم اكتشاف وتصنيع العديد من المضادات الحيوية، ولكل فئة جديدة مطورة عايشنا لاحقاً آليات جديدة من مقاومة العلاج وانتشار بكتيريا ممرضة متسببة في امراض من الصعب علاجها. ان مقاومة البكتيريا للمضادات الحيوية هي ظاهرة طبيعية، الا ان سوء استعمالها وصرف وصفات غير متطابقة مع المرض لدى الانسان والحيوان، ادى الى تزايد حدتها.

مقاومة البكتيريا الرئيسية المعزولة في علم الجراثيم البشرية ضد العلاج بالمضادات الحيوية وهي: المعوية، المكورات العنقودية، المكورات المعوية، الزائفة الزنجارية والراكدة البومانية. هذه البكتيريات تضيف اليات جديدة لمختلف عائلات المضادات الحيوية، وبالتالي تصبح متعددة المقاومة. هذا التطور يؤدي الى صعوبات في العلاج

وللحد من هذه الظاهرة توجب الاستعمال العقلاني للمضادات الحيوية والتأكد من طبيعة المرض قبل وصفها.

ABSTRACT

Starting from the 1950s, numerous antibiotics were discovered or synthesized, and for each new developed class, we assisted to the emergence of new resistance mechanisms, inducing the diffusion of pathogenic bacteria, more and more hard to treat. The bacterial resistance towards antibiotics appeared rapidly after their introduction in the treatment of infectious diseases. The emergence of this resistance is a natural phenomenon, but is accelerated due to the mis-use and inappropriate prescriptions of antibiotics for humans and animals.

The main isolated bacteria in human bacteriology: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. These bacteria add up resistances to various antibiotics families and become multi-resistant. This evolution leads to therapeutical dead ends.

In order to limit and fight against this phenomenon we insist on the reasonable use of antibiotics and ensuring the proper diagnosis of diseases before prescribing them.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Comparaison entre la paroi cellulaire d'une bactérie gram positive (à droite) et gram négative à gauche	3
Figure 2 : représentation schématique d'une bactérie	4
Figure 3 : Représentation schématique de la biosynthèse du peptidoglycane et du mode d'action des glycopeptides	12
Figure 4 : action des sulfamides et du triméthoprime sur la synthèse de l'acide folique	16
Figure 5 : Alexander Fleming	32
Figure 6 : Les différents mécanismes de la résistance aux antibiotiques	40
Figure 7 : ADN et plasmides bactérien, représentation dans la cellule bactérienne. Source : futura sciences	43
Figure 8 : Représentation d'un transposon, IR : séquence répétitive inversée, IS : séquence d'insertion. Source : Université Pierre et Marie Curie. Cours de génétique, les transposons	45
Figure 9 : Les trois classes d'intégrons impliquées dans la résistance aux antibiotiques	45
Figure 10 : Aspect de <i>Staphylococcus aureus</i> au microscope électronique	50
Figure 11 : Aspect d' <i>Escherichia coli</i> au microscope électronique	52
Figure 12 : Différentes classes de béta-lactamases selon la classification d'Ambler	56
Figure 13 : Aspect de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> au microscope électronique	57
Figure 14 : Aspect d' <i>Acinetobacter baumannii</i> au microscope électronique	59
Figure 15 : Aspect de <i>Streptococcus pneumoniae</i> au microscope	61
Figure 16 : Aspect d' <i>Haemophilus influenzae</i> au microscope	62
Figure 17 : Diagramme des interfaces « One Health »	64
Figure 18 : description de l'évolution de la résistance d' <i>Escherichia coli</i> aux Bactamines selon le réseau national (2012-2016)	66
Figure 19 : description de l'évolution de la résistance d' <i>Escherichia coli</i> aux autres molécules antibiotiques selon le réseau national (2012-2016).....	67
Figure 20 : description de l'évolution de la résistance de <i>Staphylococcus aureus</i> aux β -lactamines et aux aminosides selon le réseau national (2012-2016).....	68
Figure 21 : description de l'évolution de la résistance de <i>Staphylococcus aureus</i> aux autres molécules antibiotiques selon le réseau national (2012-2016).....	69
Figure 22 : description de l'évolution de la résistance de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> aux β -lactamines selon le réseau national (2012-2016)	71
Figure 23 : description de l'évolution de la résistance de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> aux aminosides selon le réseau national (2012-2016)	72
Figure 24 : description de l'évolution de la résistance d' <i>Enterococcus faecium</i> aux antibiotiques selon le réseau national (2012-2016).....	74
Figure 25 : description de l'évolution de la résistance d' <i>Acinetobacter baumannii</i> aux β -lactamines selon le réseau national (2012-2016)	76
Figure 26 : description de l'évolution de la résistance d' <i>Acinetobacter baumannii</i> aux aminosides selon le réseau national (2012 – 2016).....	77

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : liste des pénèmes avec leurs spectres et mode d'action	7
Tableau 2 : Exemples d'indications d'une association d'antibiotiques afin d'obtenir un effet synergique	30
Tableau 3 : Effets synergiques des associations d'antibiotiques	30
Tableau 4 : Associations d'antibiotiques pouvant avoir un effet antagoniste	31
Tableau 5 : quelques exemples de résistances naturelles ou acquises	34
Tableau 7 : l'apparition des résistances chez quelques espèces bactériennes	49
Tableau 8 : La résistance naturelle des Entérobactéries	53
Tableau 9 : description de l'évolution de la résistance d' <i>Escherichia coli</i> aux Blactamines selon le réseau national (2012-2016)	65
Tableau 10 : description de l'évolution de la résistance d' <i>Escherichia coli</i> aux autres molécules antibiotiques selon le réseau national (2012-2016)	66
Tableau 11 : description de l'évolution de la résistance de <i>Staphylococcus aureus</i> aux β -lactamines et aux aminosides selon le réseau national (2012-2016)	68
Tableau 12 : description de l'évolution de la résistance de <i>Staphylococcus aureus</i> aux autres molécules antibiotiques selon le réseau national (2012-2016)	69
Tableau 13 : description de l'évolution de la résistance de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> aux β -lactamines selon le réseau national (2012-2016).....	71
Tableau 14 : description de l'évolution de la résistance de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> aux aminosides selon le réseau national (2012-2016)	72
Tableau 15 : description de l'évolution de la résistance d' <i>Enterococcus faecium</i> aux antibiotiques selon le réseau national (2012 – 2016)	73
Tableau 16 : description de l'évolution de la résistance d' <i>Acinetobacter baumannii</i> aux β -lactamines selon le réseau national (2012-2016)	75
Tableau 17 : description de l'évolution de la résistance d' <i>Acinetobacter baumannii</i> aux aminosides selon le réseau national (2012 - 2016)	76

LISTE DES ABREVIATIONS

A

- **AAC** : Aminosides-N-amino-acétyl transférases
- **AAD** ou **ANT** : Aminosides-o-nucléotidyl transférases
- **AC** : Acide clavulanique
- **ABMR** : *Acinetobacter baumannii* multirésistant
- **ADN** : Acide désoxyribonucléique
- **AMK** : Amikicine
- **AMM** : Autorisation de mise sur le marché
- **AMP** : Ampicilline
- **AMX** : Amoxicilline
- **ANSM** : Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé
- **ARMR** : *Acinetobacter baumannii* multirésistant
- **ARN** : Acide ribonucléique
- **ARNm** : Acide ribonucléique messenger
- **APH** : Aminosides-o-phosphotransférases
- **ATB** : Antibiotique
- **ATP** : Adénosine triphosphate

B

- **BGN** : Bacille à gram négatif
- **BHRe** : Bactéries hautement résistantes aux ATB
- **BLNAR** : β -lactamase négative ampicilline résistances
- **BLSE** : Bétalactamase à spectre élargi
- **BMR** : Bactéries multirésistantes
- **BTR** : Bactéries totorésistantes

C

- **C1G** : Céphalosporine de 1^{ère} génération
- **C2G** : Céphalosporine de 2^{ème} génération
- **C3G** : Céphalosporine de 3^{ème} génération
- **CAI** : Commission des anti-infectieux
- **CAZ** : Céfotaxime
- **CHL** : Chloramphénicol
- **CHU** : Centre hospitalier-universitaire
- **CIP** : Ciprofloxacine
- **CLI** : Clindamycine
- **CLIN** : Comité de la Lutte contre les Infections Nosocomiales
- **CMI** : Concentration minimale inhibitrice
- **CNR** : Centre national de référence
- **COL** : Colistine
- **CTX-M** : Céfotaximase-Munich

D

- **D-ala** : D-alanine
- **DCI** : Dénomination commune internationale
- **DHF** : Dihydrofolate
- **DHPS** : Dihydroptéroate synthétase

E

- **EBCASE** : Enterobactéries résistantes aux β -lactamines par hyperproduction de céphalosporinases
- **EBLSE** : Entérobactéries sécrétrices de bêtalactamase à spectre élargi
- **EDTA** : Ethylène diamine tétra-acide
- **EPC** : Entérobactéries productrices de carbapénémases
- **ERG** : Entérocoques résistants aux glycopeptides
- **ERV** : Entérocoques résistants à la vancomycine
- **ERY** : Erythromycine

F

- **FOX** : Céfoxitine
- **FOS** : Fosfomycine
- **FUS** : Acide fucidique

G

- **GEH** : Gentamycine à haut niveau
- **GEI** : Gastro-entérite infantile
- **GEN** : Gentamicine
- **GISA** : Glycopeptide intermédiaire *Staphylococcus aureus*

I

- **I** : Intermédiaire
- **ICEs** : Eléments intégratifs et conjugatifs
- **ICPTM** : Infections compliquées de la peau et des tissus mous
- **IPM** : Imipénème
- **ISCR** : Insertion séquence common région

K

- **KAN** : Kanamycine
- **KPC** : Klebsiella pneumoniae productrice des carbapénémases

L

- **LVX** : Lévofloxacine

M

- **MBL** : Carbapénèmases métallo-enzyme
- **MDR** : Multiple-drug-resistance.
- **MLS** : Macrolides-Lincosamine-Streptogramine

N

- **NDM** : Nonsense-mediated ARNm decay
- **NIT** : Nétilmicine

O

- **opr** : Opéron
- **ORL** : Ortho-Rinho-Laryngologie
- **OFX** : Ofloxacine
- **OMS** : Organisation mondiale de la santé

P

- **PABA** : Acide para-amino benzoïque
- **PAMR** : *Pseudomonas aeruginosa* multirésistant
- **PBP** : Pénicilline binding proteins
- **PEN** : Pénicilline
- **PER-1** : Pseudomonas Extended Resistance
- **PET-CT** : Positron emission topographie scan
- **PIP** : Pipéracilline
- **PLP** : Protéine liant la pénicilline
- **PRI** : Pristinamycine
- **PO** : Passage oral
- **PSDP** : Pneumocoque à sensibilité diminuée aux pénicillines
- **PSE** : Pseudomonas Specific Enzyme

Q

- **QDF** : Quinupristine-Dalfopristine

R

- **R** : résistant
- **RIF** : Rifampicine

S

- **S** : Sensible
- **SARM** : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline
- **SARP** :

- **SASM** : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline
- **SCN** : Staphylococcus coagulase négatif
- **SDR** : specific-drug-resistance
- **SMR** : Service médical rendu
- **SERM** : *Staphylococcus epidermidis* résistant à la méticilline)
- **SESM** : *Staphylococcus epidermidis* sensible à la méticilline
- **SHV** : Sulf Hydryl Variable
- **SI** : séquences d'insertion
- **SIDA** : Syndrome d'immunodéficience acquise
- **SPMR** : Streptococcus pneumoniae multiresistants
- **SXT** : Triméthoprim + sulfaméthoxasol

T

- **TCC** : Ticarcilline + acide clavulanique
- **TCY** : Tétracycline
- **TDR** : Testes de diagnostique rapide
- **TEC** : Teicoplanine
- **TEM** : TEMoniera
- **THF** : Tétrahydrofolate
- **TIC** : Ticarcilline
- **TMP** : Thymidine monophosphate
- **TOB** : Tobramycine
- **TROD** : Tests rapides d'orientation diagnostique

V

- **VAN** : Vancomycine
- **VISA** : Vancomycine intermédiaire *Staphylococcus aureus*
- **VRSA** : Vancomycine résistant *Staphylococcus aureus*

RESUME	VI
LISTE DES FIGURES	IX
LISTE DES TABLEAUX	X
LISTE DES ABREVIATIONS	XI

TABLE DES MATIERES

Introduction	1
CHAPITRE I : GENERALITES	2
Rappel sur la structure bactérienne	2
1. Les éléments constants	2
2. Les éléments facultatifs	3
CHAPITRE II : LES ANTIBIOTIQUES	5
1. Définition	5
2. Classification et mode d'action	5
2.1. Mode d'action	5
2.2. Critères de classification	6
2.3. Classification des antibiotiques	7
2.3.1. Inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane (paroi)	7
β-lactamines, glycopeptides et fosfomycine	7
2.3.2. Inhibiteur de la synthèse des protéines	13
2.3.3. Antibiotiques actifs sur les enveloppes membranaires	14
2.3.4. Inhibiteurs des acides nucléiques	14
2.3.5. Inhibiteur de la synthèse des folates (inhibiteurs compétitive)	15
3. Nouvelles molécules antibiotiques	16
3.3. β-lactamines	16
3.4. Macrolides	19
3.5. Lipoglycopeptides	20
3.6. Lipopeptide cyclique	21
3.7. Oxazolidinone	21
3.8. Diaminopyrimidine	22

3.9. Glycylcyclines	23
3.10. Fluoroquinolones	23
4. Les antibiotiques en association	28
CHAPITRE III : RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES	32
1. Historique	32
2. Définition	33
3. types de résistances bactériennes	35
4. Mécanismes de la résistance bactérienne aux antibiotiques	35
4.1. Inactivation enzymatique de l'antibiotique	35
4.2. Modification ou remplacement de la cible de l'antibiotique	36
4.3. Pompes à efflux (l'efflux actif)	38
4.4. Perméabilité réduite	38
4.5. Protection de la cible de l'antibiotique	39
4.6. Piégeage de l'antibiotique	40
5. Support génétique de la résistance bactérienne aux antibiotiques	40
5.1. Génétique de la résistance aux antibiotiques	40
5.2. Support génétiques de la résistance aux antibiotiques	41
5.2.1. Aquisition de gènes	42
5.2.2. Les plasmides	42
5.2.3. Les transposons	43
5.2.5. Les intégrons et l'intégration	45
5.2.6. Les éléments intégratifs conjugatifs et les îlots génomiques	46
5.2.7. Les bactériophages et la transduction.....	46
5.2.8. La transformation	47
CHAPITRE IV : LES BACTERIES MULTI RESISTANTES	49
1. Définition	49
2. Principales BMR	49
2.1. <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline	50
2.2. Enterobactéries sécrétrices de β -lactamase à spectre élargi	52
2.3. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> multirésistant	56
2.4. <i>Acinetobacter baumannii</i> multirésistant	58
2.5. <i>Streptococcus pneumoniae</i> de sensibilité diminuée à la pénicilline	61

2.6. β -lactamase négative ampicilline résistant <i>haemophilus influenzae</i>	62
CHAPITRE V : EVOLUTION DE LA RESISTANCE BACTERIENNE CHEZ LES PRINCIPALES BACTERIES D'INTERET CLINIQUE	63
1. Facteurs favorisant la résistance aux antibiotiques	63
2.1. Évolution de la résistance bactérienne d' <i>Escherichia coli</i>	65
2.2. Evolution de la résistance aux β -lactamines	65
2.3. Evolution de la résistance aux autres molécules antibiotiques	66
3. Évolution de la résistance bactérienne des staphylocoques	68
3.1. Evolution de la résistance aux β -lactamines et aux aminosides	68
3.2. Evolution de la résistance aux autres molécules antibiotiques	69
4. Evolution de la résistance bactérienne de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	70
4.1. Résistance aux β -lactamines	70
4.2. Résistance aux aminosides	72
5. Evolution de la résistance bactérienne d' <i>Entérocooccus faecium</i>	72
6. Evolution de la résistance bactérienne d' <i>Acinetobacter baumannii</i>	74
6.1. Résistance aux β -lactamines	75
6.2. Résistance aux aminosides	76
CHAPITRE VI : LES CONSEQUENCES DE L'EVOLUTION DE LA RESISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES	78
CHAPITRE VII : PREVENTION DE L'EMERGENCE DES RESISTANCES BACTERIENNES AUX ANTIBIOTIQUES ET DE LA DIFFUSION DES BACTERIES MULTIRESISTANTES	80
1. Actions préventives contre l'émergence et la dissémination des résistances	80
2. Recommandations	85
2.1. Organisation générale de la prescription des antibiotiques à l'hôpital	85
3. Role du pharmacien d'officine dans la lutte contre la résistance bactérienne	88
3.2. Les pharmaciens d'officine dans les stratégies de lutte contre l'automédication ...	88
3.3. Propositions d'évolution des missions du pharmacien d'officine dans la lutte contre la résistance aux antibiotiques	91
4. Concept d'One Health	91
4.1. Définition	91
4.2. Operationalisation de « One health » en Afrique	92
CONCLUSION	93

REFERENCES.....XVIII

ANNEXES.....XXIX

Introduction :

Les bactéries pathogènes sont responsables de plusieurs maladies épidémiques et pandémiques [1]. La découverte des antibiotiques, qui ont sauvé tant de vies humaines et amélioré l'espérance de vie nous a fait croire que la bataille contre les infections bactériennes était gagnée. Malheureusement, les infections microbiennes sont devenues récurrentes du fait de l'apparition progressive des bactéries pathogènes résistantes aux antibiotiques [2].

Ce sont les bactéries, et non les êtres humains ou les animaux, qui deviennent résistantes. Elles peuvent alors provoquer chez l'homme ou l'animal des infections plus difficiles à traiter que celles dues à des bactéries non résistantes [3].

L'utilisation massive et répétée d'antibiotiques en santé humaine et animale génère au fil du temps une augmentation des résistances bactériennes. En effet, les antibiotiques agissent non seulement sur leur cible spécifique, la bactérie responsable de l'infection à traiter, mais également, pour la majorité d'entre eux, sur d'autres cibles telles que les bactéries commensales du tube digestif qui sont des bactéries utiles et non pathogènes [4].

L'adaptation rapide des bactéries multi-résistantes et la propagation de leurs résistances est un phénomène complexe [3]. Cette grave menace n'est plus une prévision, mais bien une réalité dans chaque région du monde, et tout un chacun, quels que soient son âge et son pays, peut être touché [5].

Au cours de cette thèse, les différents aspects de la résistance bactérienne aux antibiotiques seront abordés, avec tout d'abord une première partie qui établit des généralités sur les bactéries, les antibiotiques et la résistance bactérienne, ainsi que l'épidémiologie et le développement de cette résistance.

Dans une seconde partie, nous détaillerons l'évolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques des bactéries les plus fréquemment isolées au laboratoire.

Enfin, la troisième partie sera réservée à la surveillance et les stratégies de prévention, le conseil en antibiothérapie, ainsi que le rôle du pharmacien dans la lutte contre la résistance bactérienne aux antibiotiques.

CHAPITRE I : GENERALITES :

Rappel sur la structure bactérienne :

Le terme **bactérie** est un nom vernaculaire qui désigne certains organismes vivants microscopiques et procaryotes présents dans tous les milieux. Le plus souvent unicellulaires, elles sont parfois pluricellulaires (généralement filamenteuses), la plupart des espèces bactériennes ne vivent pas individuellement en suspension, mais en communautés complexes adhérant à des surfaces au sein d'un gel muqueux (biofilm) [6].

Les bactéries sont des cellules relativement simples, caractérisées par une absence de noyau et d'organites comme les mitochondries et les chloroplastes, elles n'ont pas non plus de réticulum endoplasmique ou d'appareil de Golgi[7].

La structure bactérienne est composée d'éléments constants et d'éléments facultatifs :

1. Les éléments constants :

1.1. La paroi :

Les bactéries sont entourées par une paroi complexe et différente selon que la bactérie est à Gram positif ou négatif. Dans les deux cas, le composant principal de structure de la paroi est le peptidoglycane, un réseau tridimensionnel de chaînes polysaccharidiques (composées de N-acétylglucosamine et d'acide N-acétylmuramique) et d'acides aminés.

Chez les bactéries à Gram positif, la paroi est constituée presque exclusivement de la couche de peptidoglycane, à laquelle sont associés des polymères d'acide teichoïque.

Les bactéries à Gram négatif ont une paroi plus complexe, la couche de peptidoglycane est plus fine que celle des Gram positif, et elle est entourée par une membrane externe composée de lipopolysaccharides et de lipoprotéines [8]. La partie lipopolysaccharidique de la paroi des Gram négatif comprend les molécules d'endotoxine (lipide A) qui contribuent au pouvoir pathogène bactérien.

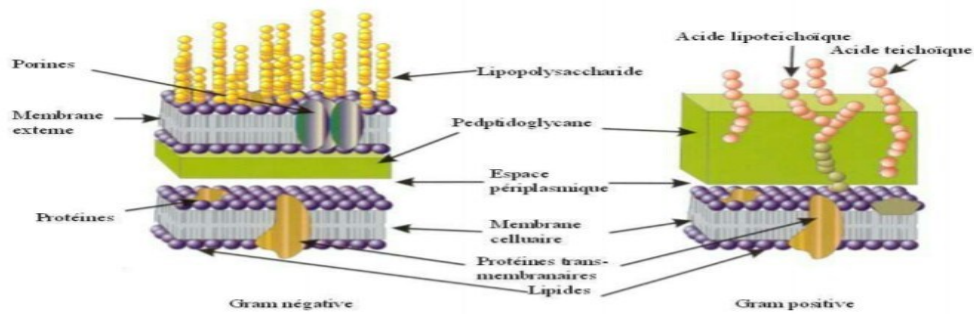


Figure 1 : Comparaison entre la paroi cellulaire d'une bactérie gram positive (à droite) et gram négative à gauche [9]

1.2. La membrane cytoplasmique :

Aussi bien les bactéries à Gram positif que les bactéries à Gram négatif ont une membrane cytoplasmique formée d'une bicouche lipidique associée à des protéines.

1.3. Les ribosomes :

Il n'y a pas d'autre organelle dans le cytoplasme que les ribosomes, qui sont de plus petite taille que ceux des cellules eucaryotes.

1.4. Le génome bactérien :

Comme tous les protistes procaryotes, les bactéries possèdent un ADN n'étant pas localisé dans un noyau et qui est constitué d'acide desoxyribonucléique représentant le support de l'information génétique. L'ADN chromosomique est constitué d'une double hélice d'ADN circulaire.

Les constituants de l'appareil nucléaire sont la cible d'action de plusieurs antibiotiques. [10]

2. Les éléments facultatifs :

De nombreuses bactéries possèdent des flagelles, des pilis, ou une capsule à l'extérieur de la paroi. Beaucoup contiennent des structures circulaires d'ADN extra-chromosomique appelées plasmide. [8]

2.1. L'ADN extra-chromosomique :

A côté du chromosome, support de l'hérédité, la bactérie peut contenir des éléments génétiques (ADN) de petite taille, extra-chromosomiques.

Ces éléments, appelés **plasmides**, ne sont pas indispensables à la vie de la bactérie dans les conditions habituelles de croissance. Ils se répliquent indépendamment et en général plus rapidement que le chromosome bactérien. On les détecte lorsque les gènes qu'ils transportent confèrent à la bactérie de nouvelles propriétés.

2.2. La capsule :

La capsule est un enduit excrété par certaines bactéries. Elle est habituellement de nature polysaccharidique.

Chez les espèces bactériennes capsulées, des mutations peuvent affecter la production de capsule : Les bactéries sauvages capsulées donnent des colonies lisses (S pour « smooth ») ou muqueuses, tandis que les bactéries mutantes non capsulées donnent des colonies rugueuses.

2.3. Cils ou flagelles :

Les cils, ou flagelles, sont des structures inconstantes chez les bactéries. Ce sont des appendices filamenteux, composés entièrement de protéines (flagellines antigéniques).

Elles sont différentes d'une espèce bactérienne à une autre.

Les flagelles sont attachés dans le cytoplasme bactérien par une structure complexe.

2.4. Les pili ou fimbriae :

De nombreuses bactéries à Gram négatif (exceptionnellement des bactéries à Gram positif) possèdent des appendices de surface plus courts et plus fins que les flagelles et que l'on appelle pili (de pilus = poil), ou fimbriae (frange). On en distingue deux catégories :

2.4.1. Les pili communs : Les pili communs, sont des structures protéiques filamenteuses, disposés régulièrement à la surface de la bactérie.

2.4.2. Les pili sexuels :

Plus longs mais en nombre plus restreint que les pili communs sont codés par des plasmides (facteur F). Ils jouent un rôle essentiel dans l'attachement des bactéries entre elles au cours de la conjugaison [10].

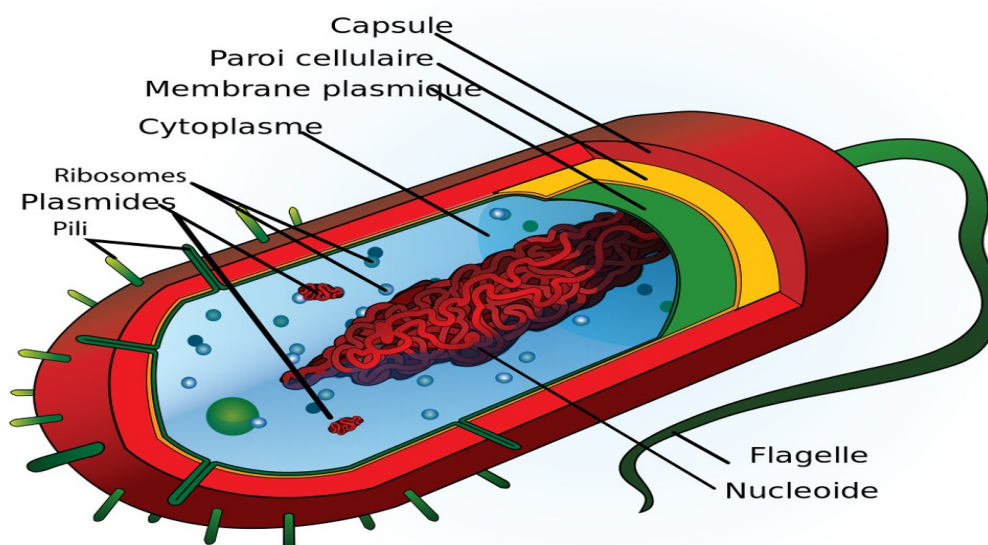


Figure 2 : représentation schématique d'une bactérie [11]

CHAPITRE II : LES ANTIBIOTIQUES

1. Définition :

Sur base de l'étymologie du mot « antimicrobien » (du grec anti : contre, mikros : petit et bios : vie), on définit un composé de ce type comme toute substance capable d'agir contre la vie des microorganismes [2].

On appelle « antibiotique » toute substance naturelle d'origine biologique élaborée par un organisme vivant (champignon ou bactérie) ou substance chimique produite par synthèse ou substance semi synthétique obtenue par modification chimique d'une molécule de base naturelle et ayant les propriétés suivantes :

- activité antibactérienne : Ces molécules ont la propriété de tuer les bactéries (antibiotiques bactéricides) ou d'en limiter la multiplication (antibiotiques bactériostatiques) **mais n'ont aucun effet sur les virus [12]**.
- activité en milieu organique.
- bonne absorption et bonne diffusion dans l'organisme [13].

2. Classification et mode d'action :

2.1. Mode d'action :

Les antibiotiques ont la propriété d'interférer directement avec la prolifération des micro-organismes à des concentrations tolérées par l'hôte, ils sont donc actifs sur les bactéries en phase de multiplication [14].

Ils agissent à l'échelon moléculaire au niveau d'une ou plusieurs étapes métaboliques indispensables à la vie des bactéries. Selon leur nature et leur concentration, les antibiotiques agissent selon deux principes différents, la bactériostase et la bactéricidie.

Le mécanisme d'action des antibiotiques n'est pas toujours parfaitement élucidé mais on distingue deux grands modes d'actions :

2.1.1. Toxicité sélective au niveau de la synthèse :

- de la paroi bactérienne
- des protéines
- des enveloppes membranaires
- des acides nucléiques

2.1.2. Inhibition compétitive :

Dans ce cas, l'antibiotique est un analogue structural, il interfère avec une fonction essentielle à la bactérie.

2.2. Critères de classification :

La classification des antibiotiques peut se faire selon :

2.2.1. L'origine : élaboré par un organisme (naturel) ou produit de synthèse (synthétique ou semi synthétique)

2.2.2. Le mode d'action : inhibiteur de la synthèse de la paroi, de la membrane cytoplasmique, des protéines ou des acides nucléiques.

2.2.3. Le spectre d'activité : liste des espèces sur lesquelles les antibiotiques sont actifs (spectre étroit ou large) [13].

Le spectre antibactérien répartit les espèces selon leur comportement probable vis-à-vis de l'antibiotique :

- **espèces habituellement sensibles :** naturellement sensibles à l'antibiotique, inhibées par des concentrations atteintes après administration de l'antibiotique aux posologies validées : prévalence de la résistance acquise inférieure à 10%.
- **espèces modérément sensibles :** naturellement intermédiaires en l'absence de mécanisme de résistance ; une augmentation des posologies de l'antibiotiques est nécessaire.
- **espèces inconstamment sensibles :** la prévalence de la résistance acquise est supérieure à 10% et peut poser problème.
- **espèces résistantes :** naturellement résistante à l'antibiotique dont la fréquence de résistance supérieure à 90% [14].

2.2.4. La nature chimique : très variable, elle est basée souvent sur une structure de base (ex. Cycle β -lactame) sur laquelle il y a héli-synthèse [13].

La classification selon la nature chimique nous permet de classer les antibiotiques en familles (β -lactamine, glycopeptides, fosfomycine, aminosides, MLS, tétracycline, phénicolés, acide fucidique, polymixines, quinolones et fluoroquinolones, Rifamycines, nitrofuranes, novobiocine, nitroimidazolés, sulfamides, 2-4diaminoptéridine, sulfamides+trimitoprimine).

2.3. Classification des antibiotiques :

Nous adopterons la classification selon le mode d'action et la structure chimique, La liste des antibiotiques cités n'est pas exhaustive.

2.3.1. Inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane (paroi) :

β -lactamines, glycopeptides et fosfomycine:

Ces antibiotiques n'auront aucune action sur les bactéries naturellement dépourvues de paroi (Mycoplasmatales), sur les protoplastes, les sphéroplastes et les formes L.

2.3.1.1. Les β -lactamines:

Le mécanisme d'action des β -lactamines repose sur leur liaison aux enzymes participant à la synthèse des peptidoglycane, principal constituant de la paroi bactérienne : les protéines de liaison aux pénicillines (PLP) ou « penicillin binding proteins » (PBP).

L'interaction des β -lactamines avec les PLP entraîne l'inhibition de la biosynthèse et du remodelage du peptidoglycane par inhibition des fonctions de transpeptidation.

Il s'agit d'une famille d'antibiotiques bactéricides qui comprend 5 groupes majeurs :

Les pénames, les pénèmes, les oxapénames, les céphèmes et les monobactames [13].

• **Pénames** : ce groupe d'antibiotiques se subdivise en plusieurs sous-groupes représentés dans les tableaux suivants :

Tableau 1 : liste des pénèmes avec leurs spectres et mode d'action [15, 16, 17].

Sous-groupes	Antibiotiques (DCI)	Spectre d'activité	Mode d'action
Pénicilline G et ses dérivés (Formes retard) Sensibles aux pénicillinases	Parentérales : -Benzyl-penicilline pénicilline G) -Benzyl-pénicilline-procaine -Benéthamine-benzyl-pénicilline -Benzathine-benzyl pénecilline	Cocci Gram (+) : streptocoques (Groupes A, C, G et B), pneumocoques sensibles aux β -lactamines. Cocci Gram (-) : Neisseria (surtout <i>Neisseria meningitidis</i>) Bacilles Gram (+) : <i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Bacillus anthracis</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , anaérobies...	Paroi bactérienne, par toxicité sélective : Ils agissent sur la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane en inhibant les protéines liant la pénicilline (PLP) Les PLP ont une activité transpeptidasique, carboxypeptidasique et transglycolasique. L'inhibition des PLP aboutit à l'inhibition de la formation des ponts pentacycliques responsables de la structure réticulée de la paroi. On obtient ainsi des formes bizarroïdes (rondes ou filamenteuses) qui aboutissent à la lyse bactérienne.
	Orales : -phénoxy-méthyl pénicilline (pénicilline V) -Clométocilline.		
Penicillines M, antistaphylococciques Résistance aux pénicillinases	-Meticilline (retiré du marché) -oxacilline -Isoxazolyl-pénecillines : cloxacilline, dicloxacilline, flucloxacilline....	Staphylocoque producteur de pénicillinase Staphylocoque SASM (sensible à l'oxacilline)	
Aminopinecillines : Pénicillines à large spectre Sensibles aux pénicillinases	-Ampicilline -Dérivés de l'ampicilline : bacampicilline, metampicilline, pivampicilline, hétacilline... -Analogues de l'ampicilline : amoxicilline, épécilline.	-Entérobactéries du groupe I : <i>Escherichia coli</i> , salmonelles, shigelles, <i>Proteus mirabilis</i> - <i>Listeria monocytogenes</i> - <i>Brathonella spp</i> - <i>Haemophilus influenzae</i> b sensible (penecillinase-) - <i>Neisseria meningitidis</i> -Streptocoques (groupes A,C,G) inacifs sur : - Enterobacteries du groupe II et III : klebsiella Enterobacter, Serratia, Citrobacter et proteus indol (+) (résistance naturelle) - Pseudomonas et Acinetobacter.	

Sous-groupes	Antibiotiques (DCI)	Spectre d'activité	Mode d'action
Carboxy-pénicillines	-Carbénécilline -Ticarcilline	- <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , Acenitobacter -Bacilles à Gram(-) résistants à l'apmicilline -Entérobactéries productrices de céphalosporinases : Citrobacter, Enterobacter, Serratia, Proteus indol(+).	
Ureido-penicillines (Acyl-amino-penicillines)	-Azlocilline -Mezlocilline -Piperacilline	-Entérobactéries productrices de céphalosporinases - <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , Acenitobacter.	
Amidino-pénicillines	-Mecillinam -Pivmécillinam	Actifs uniquement sur les bacilles à Gram(-) pas d'action sur les cocci à Gram (+)	
Pénicillines- sulfones : Inhibiteurs de β -lactamases, utilisées en association avec une β -lactamine.	-Ampicilline + sulbactam -Pipéracilline + tazobactam	Bactéries à Gram (-) fermentaires Bactéries à Gram(-) oxydatives	

- **Céphèmes :**

En général, les céphèmes, céphamycines et l'oxa-1-céphèmes, en dépit de leurs différences de structure sont souvent désignés en céphalosporines et classés selon leur activité antibactérienne en générations.

[15, 16, 17].

Générations	Antibiotiques (DCI)	Spectre d'activité	Mode d'action
Céphalosporines de 1ère génération : Sensibles aux céphalosporinases de nombreux bacilles à Gram(-).	Injectables, instables métaboliquement : Céfalotine, céfacétrile, céfapirine Injectables, stables métaboliquement : céfaloridine, céfazoline. Céphalosporines orales : cefalexine, céfradine, céfadroxil, cefaclor.	- staphylocoque sensible (SASM) - streptocoques (sauf entéroques) - <i>Haemophilus influenzae</i> - certains bacilles à Gram (-) (<i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , salmonelles) - inactifs sur <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , Enterobacter, Serratia, Proteus indol (+)	Le mode d'action des céphalosporines est identique au mode d'action des autres β -lactamines (voir pénames)
Céphalosporines de 2ème génération	Injectables : Céfoxitine (Céfamycine) Céfotétan (Céfamycine) Céfuroxime, Céfamandole	- Staphylocoque sensible (SASM) - Streptocoques groupe A - <i>Streptococcus pneumoniae</i> - <i>Haemophilus influenzae</i> b - Bacilles à Gram (-) - inactifs sur <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
Céphalosporines de 3ème génération	Injectables : Céfotaxime, céftizoxime, céftriaxone. Latamoxef (Oxacephem), ceftazidime cefménoxime, cefpirome, cefulodine orales : céfixime	-Bacilles a Gram (-) : Entérobactéries, Pseudomonas et acenitobacter (ceftazidime, cefulodine) - Cocci a Gram (+) : Pneumocoque, Streptocoque (sauf Entérocoque) - Cocci a Gram (-)	
Autres céphalosporines	Céfépime, cefpirone	Pseudomonas, Cocci a Gram (-), entérobacteries.	

Ce sont tous les produits à large spectre mais dont l'intérêt réside surtout dans leur activité sur les bacilles à Gram négatif.

- **Carbapénèmes, oxapénèmes et monobactames :**

Liste des Carbapénèmes, Oxapénèmes et monobactames avec leurs spectres et mode d'action [15, 16,17].

Groupe	Antibiotiques (DCI)	Spectre d'activité	Mode d'action
Carbapénèmes	Imipénème (associé à la cilastine), méropénème, ertapénème, faropenem, doripénème.	Spectre très large : -cocci à Gram (+) sauf SARM et <i>Enterococcus faecium</i> -cocci a Gram (-) - Enterobacteries - autre bacilles Gram (-) dont <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (sauf ertapénème), <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> est résistant - Bacille Gram (+) - anaérobies	Le mode d'action de ces antibiotiques est identique au mode d'action des autres. β-lactamines (voir pénames) Faible activité antibactérienne de l'acide clavulanique.
Oxapénèmes ou clavams : Acide clavulanique (inhibiteur de β-lactamases) utilisé en association avec β-lactamine	Amoxicilline + acide clavulanique. Ticarcilline + acide clavulanique.	Bactérie à Gram (-) fermentaires Bactéries à Gram (-) oxydatives	
Monobactames	Aztréonam	-Actifs uniquement sur les bacilles a Gram (-) y compris <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . -Inactifs sur <i>Acinetobacter baumannii</i>	

2.3.1.2 Les glycopeptides et les fosfomycine :

Comme les β -lactamines et la fosfomycine, les glycopeptides sont des bactéricides inhibiteurs de la synthèse de la paroi bactérienne, plus précisément du constituant majeur de celle-ci, le polymère peptidoglycane [18, 19].

Le mode d'action de ces antibiotiques repose sur leur forte affinité pour l'extrémité des précurseurs monomériques de la paroi se terminant par un dipeptide D-alanyl-D-alanine à laquelle ils se fixent par l'intermédiaire de cinq liaisons hydrogène [20].

Les glycopeptides s'y fixent au niveau de la face externe de la membrane cytoplasmique [18, 19]. Sans pénétrer dans le cytoplasme, ils empêchent ainsi, par encombrement stérique (du fait de leur masse moléculaire élevée), les étapes enzymatiques (transglycosylation et transpeptidation) au cours de l'assemblage du peptidoglycane naissant (Figure 3).

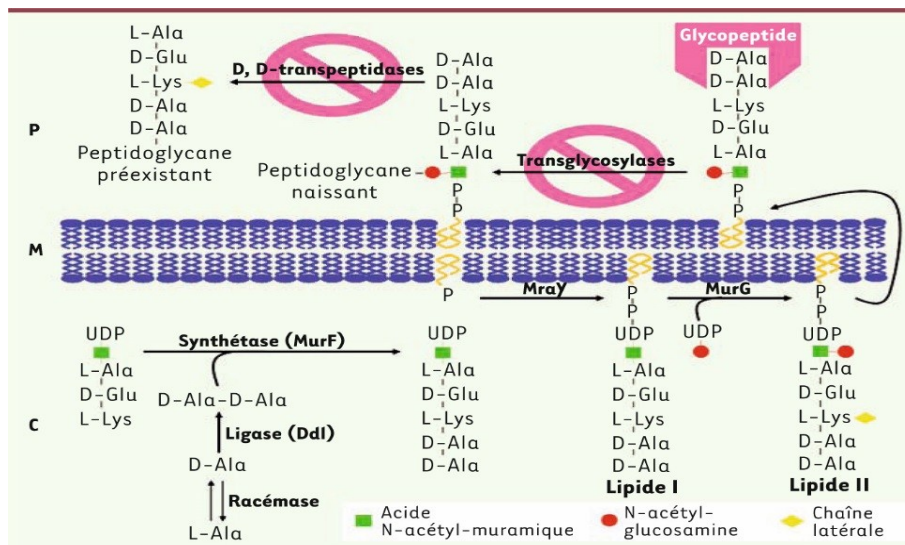


Figure 3 : Représentation schématique de la biosynthèse du peptidoglycane et du mode d'action des glycopeptides [18,19] .

Ils sont des bactéricides, ils agissent par inhibition de la paroi bactérienne : les glycopeptides (vancomycine et teicoplanine) par blocage de la polymérisation du peptidoglycane (arrêt de la synthèse de la paroi) par un mécanisme complexe, tandis que les fosfomycines agissent par inhibition de la synthèse des précurseurs du peptidoglycane (stade précoce de sa synthèse).

2.3.2. Inhibiteur de la synthèse des protéines :

2.3.2.1. Aminosides :

Ils agissent au niveau de la sous-unité 30S du ribosome en provoquant une erreur de lecture du code génétique lors de la traduction des protéines.

C'est une famille d'antibiotiques bactéricides qui comprend :

- Streptomycine, dihydrostreptomycine.
- Néomycine, paromomycine, framycétine (voie locale).
- Kanamycine, tobramycine, dibékacine, amikacine.
- Gentamicine, sisomycine, nétilmicine.
- spectinomycine

Spectre : large cocci et bacilles à Gram positif (sauf les streptocoques) ; cocci et bacilles à Gram négatif, mycobactéries. Toutes les bactéries anaérobies sont résistantes [15, 16, 17].

2.3.2.2 Macrolides-lincosamides-Streptogramines (MLS) :

Les MLS sont des inhibiteurs de la synthèse des protéines, ils agissent au niveau de la sous-unité 50S du ribosome.

Ils inhibent la croissance de la chaîne polypeptidique en formation

Ils sont des bactériostatiques qui comprennent :

Macrolides vrais :

14 atomes : érythromycine, oléandromycine, roxithromycine, clarithromycin, dirithromycine, télichromycine (kétolide).

15 atomes: azithromycine (azalides)

16 atomes: josamycine, spiramycine, midécamycine

Lincosamides :

-lincomycine, clindamycine.

Streptogramines :

Pristinamycine, virginamycine, quinupristine-dalfopristine.

Spectre : assez comparable à celui de la pénicilline G : cocci Gram + et -, bacilles Gram +
Totement inactifs sur les entérobactéries et sur *Pseudomonas* sp [15, 16,21].

2.3.2.3. Tétracyclines :

Ils sont des inhibiteurs de la phase d'élongation de la chaîne polypeptidique en agissant au niveau de la sous-unité 30S du ribosome, ils empêchent la fixation de l'aminocyl-ARNt.

Ces bactériostatiques sont les suivants :

- Oxytétracycline, chlortétracycline.

- Doxycycline, minocycline
- Glycylcyclines : Tigécycline [16, 22].

Spectre : large mais résistances fréquentes, actives sur les germes à développement intracellulaire y compris rickettsies, chlamydiales et mycoplasmes.

2.3.2.4. Phénicolés :

Inhibition de la synthèse des protéines par fixation sur la sous-unité 50S du ribosome [16, 17, 23].

Chloramphenicol, Thiamphénicol.

Spectre : bactériostatiques à large spectre y compris rickettsies et chlamydiale.

2.3.2.5. Acide fucidique :

L'acide fucidique inhibe l'élongation au niveau du ribosome, arrêtant ainsi la synthèse protéique.

Spectre : limité surtout utilisé comme antistaphylococcique [23, 24].

2.3.3. Antibiotiques actifs sur les enveloppes membranaires :

2.3.3.1. Polymyxines :

Elles possèdent une charge positive et agissent comme des agents tensio-actifs.

Elles agissent sur la membrane cellulaire en se fixant sur les phospholipides d'où rupture de la barrière osmotique.

Spectre : bactéricides à forte dose, actifs sur les bacilles à Gram négatif [23].

2.3.4. Inhibiteurs des acides nucléiques :

2.3.4.1. Quinolones et fluoroquinolones :

Agissent spécifiquement sur deux enzymes l'ADN gyrase (ou topoisomérase II) et la topoisomérase IV ; elles inhibent l'élongation de l'ADN bactérien et bloquent la réplication bactérienne [15, 16, 25].

Spectre : limité aux bactéries à Gram négatif à l'exception de *Pseudomonas aeruginosa*

2.3.4.2. Rifamycines :

Les rifamycines sont des antibiotiques bactéricides, inhibant la synthèse de l'ADN bactérien. Elles bloquent l'initiation de la transcription de l'ADN bactérien en ARN messager (ARNm) en se fixant sur la sous-unité B de l'ARN polymérase.

Spectre :

- Mycobactéries

- Bactéries à Gram (+) à développement cellulaire.
- Divers bacilles à Gram (-) dont Brucella[15, 16].

2.3.4.3. Nitrofuranes :

Le mode d'action est complexe : interaction avec l'ARN ribosomale et l'ADN, et l'inhibition de la synthèse protéique.

Spectre : large, utilisés dans le traitement des infections urinaires (Nitrofurantoiné Hydroxy-méthyl-nitrofurantoiné) ou intestinales (Furazolidone, Nifuroxazide).

2.3.4.4. Nitro-imidazolés :

Activité bactéricide par altération de l'ADN bactérien, conduisant à l'inhibition de la synthèse des acides nucléiques.

Spectre : limité aux bactéries anaérobies, surtout les bacilles Gram - et les bacilles Gram + sporulés [14].

2.3.4.5. Non classé : Novobiocine

Inhibe la réplication de l'ADN en empêchant la fixation d'ATP sur la sous-unité B de l'ADN-gyrase.

2.3.5. Inhibiteur de la synthèse des folates (inhibiteurs compétitifs) :

2.3.5.1. Sulfamides :

Inhibent la synthèse des folates, acides puriques et acides nucléiques en se fixant sur la dihydroptéroate synthétase (DHPS).

Spectre : théoriquement large, mais résistances fréquentes.

2.3.5.2. Diaminoptéridine (Triméthoprime):

Inhibent la synthèse des folates, acides puriques et acides nucléiques en se fixant sur la dihydrofolate reductase.

2.3.5.3. Association sulfamide + triméthoprime :

Le Bactrim® - cotrimoxazole :

Le Bactrim® ou cotrimoxazole est une association de deux antibiotiques, le sulfaméthoxazole et le triméthoprime qui agissent en synergie sur le métabolisme de l'acide folique de la bactérie.

Le sulfaméthoxazole est un sulfamide anti bactérien dont la cible est une enzyme, la dihydroptéroate synthétase (figure 4). Il agit comme un analogue (structural) qui va entrer en

compétition avec l'acide para-aminobenzoïque (PABA) au départ de la synthèse de l'acide tétrahydrofolique (forme réduite de l'acide folique, indispensable à l'activité biologique).

La dihydroptéroate synthétase a plus d'affinité pour le sulfaméthoxazole que le PABA, il va donc préférentiellement choisir l'antibiotique [26].

Le triméthoprime quant à lui va se lier à une autre enzyme importante pour la synthèse des folates, c'est la dihydrofolate réductase. Il va ainsi bloquer son action de réduction de l'acide DHF en acide THF, car il a une très forte affinité pour cette enzyme.

Spectre : large, résistances beaucoup moins fréquente.

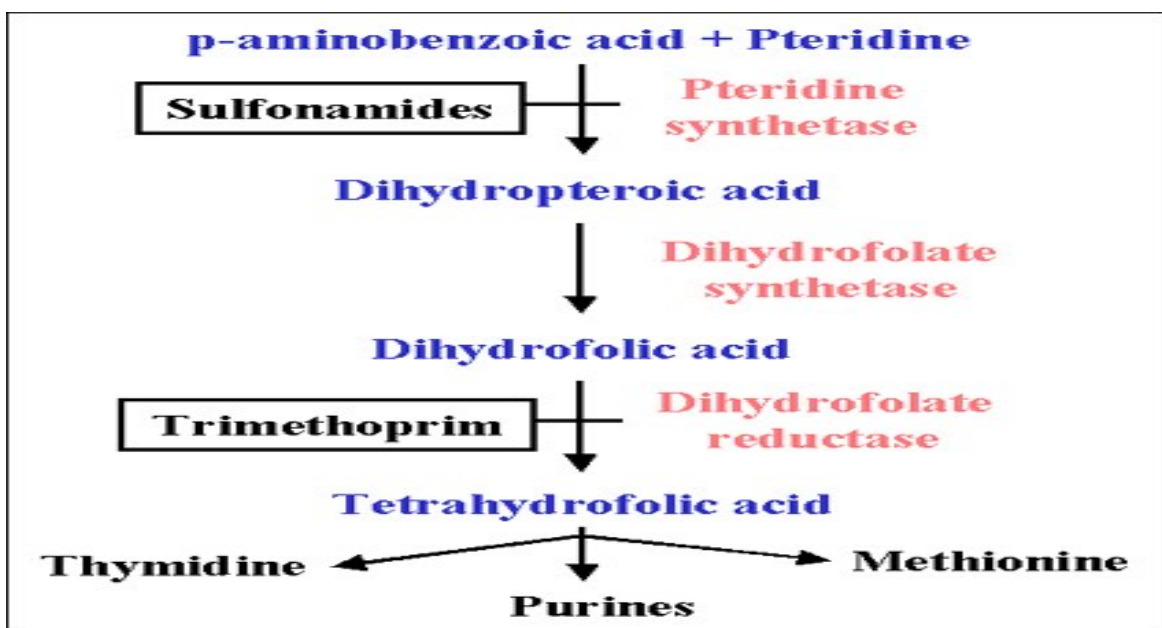


Figure 4 : action des sulfamides et du triméthoprime sur la synthèse de l'acide folique [27].

2. Nouvelles molécules antibiotiques :

2.3. β -lactamines :

2.3.1. Céphalosporines de 5^{ème} génération :

2.3.1.1. Céfotibiprole :

Cette molécule présente une forte affinité pour les PLP2a et PLP2x responsables de la résistance aux β -lactamines chez *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pneumoniae* respectivement.

Le ceftobiprole est stable vis-à-vis des pénicillinases de *Staphylococcus aureus* et des entérobactéries et l'est relativement vis-à-vis des céphalosporinases, tout en étant faiblement inducteur de ces dernières.

Par contre il est hydrolysé par la plupart des β -lactaminases à spectre étendu (BLSE) et les carbapénémases.

Service médical rendu (SMR) : 1^{ère} céphalosporine anti-SARM, à large spectre des infections difficiles à traiter contractées par des bactéries Gram (+) et Gram (-).

Autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2008 mais retirée du marché en 2010 pour cause de réserve sur le respect des « bonnes pratiques cliniques » lors des études menées.

Spectre d'action : large, antibiotique bactéricide

Actif sur :

- Les bactéries à Gram positif : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline (SASM) ou résistant à la méticilline (SARM) [ce dernier étant résistant aux autres céphalosporines], streptocoques β -hémolytiques, *Streptococcus pneumoniae* sensible ou pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP), *Enterococcus faecalis*.
- Les bactéries à Gram négatif : Entérobactéries (phénotype sauvage) sauf *Proteus vulgaris* avec une activité comparable à celle du céfépime, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*.
- Les anaérobies : comme les céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G), le ceftobiprole n'est pas actif sur les bactéries anaérobies sauf sur *Clostridium perfringens*.

Inactif sur : *Enterococcus faecium*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Bacteroides fragilis*, *Proteus vulgaris*

2.3.1.2. Ceftaroline :

Céftaroline conserve son activité contre *Staphylococcus aureus* présentant une résistance à la vancomycine hétérointermédiaire (h VISA) et intermédiaire (VISA).

Céftaroline est actif contre *Streptococcus pneumoniae*, y compris les souches intermédiaires et résistantes à la pénicilline. Il existe une résistance intrinsèque à *Pseudomonas aeruginosa* contrairement à la ceftobiprole

Les β -lactamases (BLSE et carbapénémases) inactivent la ceftaroline, celle-ci reste stable vis-à-vis des pénicillinases de *Staphylococcus aureus* et des entérobactéries.

SMR : c'est une céphalosporine à large spectre avec une activité contre le SARM. AMM en 2010.

Spectre d'action : *Staphylococcus aureus* méricillino sensible ou SARM, *Streptococcus pneumoniae* sensible ou PDSP, *Haemophilus influenzae*, *Echericheia coli*, *Salmonella* spp, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*.

Anaérobies à Gram positif.

Action réduite sur : *Enterobacter cloacae*, *Proteus vulgaris*, *Providencia* spp.

Inactif sur : *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp, BLSE, enterocoques et anaérobies à Gram négatif.

2.3.2. Carbapénèmes :

2.3.2.1. Doripénème :

Une résistance croisée est possible, toutefois certaines souches résistantes aux autres carbapénèmes peuvent se montrer sensibles au doripénème.

SMR : antibiotique rapidement bactéricide, avec une activité sur le *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux autres carbapénèmes. AMM en 2008.

Spectre d'action :

- *Pseudomonas aeruginosa* résistant à l'imipénème et à la céftazidime
- *Enterococcus faecalis*, Staphylocoques (seulement souches sensibles à la méticilline), *Streptococcus pneumoniae* avec une activité inférieure à celle de l'imipénème mais meilleure que celle du méropénème et ertapénème. *Streptococcus* spp. *Haemophilus influenzae*.
- Enterobactéries (BLSE), *Pseudomonas aeruginosa* sauvage y compris les souches mucoides

Action réduite sur : *Acinetobacter* spp, *Burkholderia cepacia*.

Inactif sur : le SARM (toujours considéré comme résistant au doripénème), *Enterococcus faecium*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Legionella* spp.

2.3.2.2. Faropénème :

SMR : carbapénème par voie orale utilisée en pédiatrie pour les traitements des infections respiratoires communautaires essentiellement à pneumocoque (et PSDP). Commercialisé au Japon en 2005. Pas d'AMM.

Spectre d'action : *Streptococcus pneumoniae*(S, I ou R a la pénicilline), *Haemophilus influenza*, *Moraxella catarrhalis*, Streptocoque (*Streptococcus pyogenes*, groupe B, *milleri*, *viridans*), *enterococcus faecalis* et *faecium*, Staphylocoques sensibles à la méticilline, *Neisseria gonorrhoeae* et *meningitidis*, *Echerichia coli*, *Klebsiella* spp, *Proteus mirabilis*,

Citrobacter spp, *Salmonella* spp, *Shigella* spp, *Providentia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens* et *Peptostreptococcus* spp.

Moins actif sur *Citrobacter freundii*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter* spp, *Proteus vulgaris* et *Morganella morganii*.

2.3.2.3. Tébipénème :

SMR : 1^{er} carbapénème orale pour le traitement des infections ORL et respiratoires en pédiatrie dues au pneumocoque résistant à la pénicilline. Commercialisé au Japon en 2005. Pas d'AMM.

Spectre d'action : *Streptococcus pneumoniae* (sensible, intermédiaire ou résistant à la pénicilline), Streptocoques (*Streptococcus pyogenes*, groupe B, *milleri*, *viridans*), *Haemophilus influenzae* [β -lactamase négative ampicilline résistance (BLNAR)], *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, Enterobactéries, Staphylocoques sensibles à la méticilline, *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium*.

2.4. Macrolides :

2.4.1. Dirithromycine :

SMR : nouveau macrolide de meilleure facilité d'administration et de tolérance que l'érythromycine. Il n'y a pas d'amélioration du service médical rendu en termes d'efficacité. AMM en 1994.

Spectre d'action : Staphylocoques méticillino-sensibles, *Rhodococcus equi*, *Branhamella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Moraxella*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Coxiella*, *Chlamydia*, *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*, Leptospires, *Propionibacterium acnes*, *Actinomyces*, *Eubacterium*, *Porphyromonas*.

Action réduite sur : *Neisserie gonorrhoeae*, vibrio, *Ureaplasma urealyticum*, *Legionella pneumophila*, *Haemophilus influenza*, *Haemophilus parainfluenza*, *Streptococcus pneumoniae*, enterocoques, *Campylobacter coli*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium perfringens*.

Inactive sur : SARM, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Mycoplasma hominis*, *Nocardia*, *Fusobacterium*, *Bacteroides fragilis*.

2.5. Lipoglycopeptides :

2.5.1. Oritavancine :

SMR : antibiotique agissant sur les bactéries à Gram positif résistants aux glycopeptides et le biofilm, avec une accumulation intra cellulaire et une bonne facilité d'administration. Pas d'AMM.

Spectre d'action : *Staphylococcus aureus* et *epidermidis* : SASM, SESM (*Staphylococcus epidermidis* sensible à la méticilline), SARM, SERM (*Staphylococcus epidermidis* résistant à la méticilline), VISA / VERSA (plus active que la vancomycine).

Enterocoques : *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, ERV (*Enterococcus* résistant à la vancomycine) [vanA, vanB, vanC].

Streptococcus pneumoniae ++, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus viridans*.

Anaérobies à Gram positif.

Inactif sur : les bacilles à Gram négatif, Anaérobies à Gram négatif.

2.5.2. Dalbavancine :

SMR : antibiotique anti SARM et anti VISA (vancomycine intermédiaire *Staphylococcus aureus*) avec forte accumulation intra cellulaire, et unique administration par semaine. AMM en 2007.

Spectre d'action : Action sur les bactéries à Gram positif avec des CMI plus basses que celle de la vancomycine.

Actif sur : SARM, GISA (glycopeptide intermédiaire *Staphylococcus aureus*), *Staphylococcus aureus* résistant au linézoïde.

Enterococcus faecalis et *Enterococcus faecium* sensibles ou résistants aux glycopeptides sauf phénotype vanA, Streptocoques y compris les souches résistantes du pneumocoque *Corynebacterium* spp, *Bacillus* spp, *Legionella monocytogenes*, majorité des bactéries anaérobies à Gram positif.

Inactif sur : les Bacilles à Gram négatif, VRSA (vancomycine résistant *Staphylococcus aureus*).

2.5.3. Télavancine :

SMR : antibiotique actif sur les infections cutanées dues aux bactéries à Gram positif, actif sur les l'ERV vanA. AMM en 2008

Spectre d'activité : SARM, VISA, SCN sensibles ou non à la méticilline, Streptocoques y compris les souches résistantes du pneumocoque, *Corynebacterium spp*, *Bacillus spp*, *Legionella monocytogenes*, *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium* et ERV de type vanA contrairement à la dalbavancine.

Anaérobies à Gram positif.

Inactif sur : les bactéries à Gram négatif

NB : synergie avec l'imipénème et l'association pipéracilline-tazobactam.

2.6. Lipopeptisde cyclique :

2.6.1. Daptomycine :

SMR : 1^{er} est seul antibiotique des lipopeptides cycliques, actif sur les SARM utilisé dans les endocardites et les infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM). AMM en 2006.

Spectre d'action : *Staphylococcus aureus* (SASM, SARM et GISA, sur le VRSA la réponse diffère d'un auteur à l'autre).

Autres Staphylocoques, *Streptococcus sp*, et *Streptococcus pneumoniae* y compris PDSP *Entérocooccus faecalis* (sensible à la vancomycine), l'action in vivo sur *Enterococcus faecalis* (résistant à la vancomycine) et sur *Enterococcus faecium* n'est pas encore bien établie.

Anaérobies à Gram négatif.

Remarque :

- Synergie bactéricide en association avec la gentamycine sur les staphylocoques.
- Synergie bactéricide en association avec la gentamycine et la rifampicine sur les enterocoques.

2.7. Oxazolidinone :

2.7.1. Linézolide :

SMR : 1^{er} antibiotique de la famille des oxazolidinones, agissant sur les bactéries à Gram positif y compris les SARM et les ERV, administré par voie orale avec une excellente diffusion tissulaire. AMM en 2001.

Spectre d'action : Bactériostatique sur : *Staphylococcus aureus* (SARM ou GISA), SCN sensibles ou non à la méticilline, Entérocoques (y compris ceux résistants à la vancomycine).

Bactéricide sur : Streptocoques β -hémolytiques, *Streptococcus pneumoniae* (dont PSDP)

Agit également sur : *Listeria spp*, certaines bactéries anaérobies comme : *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus spp*, *Actinomyces spp*, *Propionibacterium acnes*.

Actif in vitro sur : *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium kansasii*, *Nocardia* spp

Inactif sur : les enterobactéries et *Pseudomonas aeruginosa*.

2.7.2. Torézolide phosphate :

SMR : oxazolidinone de 2^e génération par voie orale, en cours d'élaboration pour le traitement des infections graves à bactéries à Gram positif, notamment résistantes au linézolide. Cet antibiotique est en cours d'élaboration et n'a pas encore de nom de spécialité.

Spectre d'action : antibiotique bactéricide.

Staphylococcus aureus (SARM, SASM, VRSA et *Staphylococcus aureus* résistant au linézolide), SCN sensibles ou non à la méticilline, *Streptococcus pneumoniae* (sensible, intermédiaire ou résistant à la pénicilline) et autres streptocoques que *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium* (y compris ceux résistants à la vancomycine).

Campylobacter jejuni, *Listeria monocytogenes*, *Chlamydia* spp, *Legionella* spp.

Torézolide est plus actif que linézolide contre les staphylocoques et les enterocoques, et est plus actif que le céfotaxime et la lévofloxacine, contre les staphylocoques, les enterocoques et les streptocoques.

D'une manière générale, son efficacité est de 4 à 8 fois plus élevée que linézolide contre les souches sensibles au linézolide et 16 fois plus actif sur les souches résistantes au linézolide.

2.8. Diaminopyrimidine :

2.8.1. Iclaprim :

SMR : antibiotique promoteur pour le traitement des infections aux bactéries qui résistent au triméthoprime, aux macrolides, aux fluoroquinolones et aux glycopeptides. Pas d'AMM.

Spectre d'action : Possède une activité in vitro contre essentiellement des bactéries à Gram positif

Inactif sur : SASM, SARM, VRSA, *Streptococcus pneumoniae* (sensible, intermédiaire ou résistant à la pénicilline), Enterocoques (y compris ERV)

Activité sur les germes intracellulaires et les pathogènes atypiques (*Legionella pneumophila*), *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* : contrairement au triméthoprime.

Entérobactériacae (même activité que le triméthoprime)

Activité plus puissante que celle de triméthoprime.

Actif sur *Staphylococcus aureus* et les souches résistantes au triméthoprime, aux macrolides, aux fluoroquinolones et aux glycopeptides.

Activité variable sur : *Acinetobacter* spp et sur *Streptococcus maltophilia*.

Inactif sur : *Pseudomonas aeruginosa*

2.9. Glycylcyclines :

3.9.1. Tigécycline :

SMR : c'est la 1^{er} glycylcycline (dérivé semi-synthétique que des tétracyclines) active vis-à-vis des souches bactériennes sensibles et résistantes à la tétracycline, sans ajustement de la posologie chez l'insuffisant rénal. AMM en 2006.

Spectre d'action : C'est un antibiotique bactériostatique, actif sur : *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium* et *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* (et PSDP), *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp, *Citrobacter* spp, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Serratia marcescens*, *Bacteroides fragilis* spp, *Prevotella* spp (y compris BLSE) *Peptostreptococcus* spp, *Clostridium perfringens*.

Activité réduite sur : *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia cepacia*, *Proteus* spp, *Providencia* spp, *Streptococcus maltophilia*. Activité in vitro contre les pathogènes résistants : SARM, ERV, *Acinetobacter baumannii* (mais inconstant). Leur corrélation in vivo est inconnue.

Inactif sur : *Pseudomonas aeruginosa*

3.10. Fluoroquinolones :

3.10.1. Loméfloxacin :

La loméfloxacin est un antibactérien à indication urinaire exclusive. C'est une fluoroquinolone de 2^{ème} génération bactéricide, active in vitro sur les staphylocoques métilino-sensibles et les bactéries à Gram négatif habituellement résistantes aux aminoglycosides et aux céphalosporines de 3^{ème} génération.

SMR : indication exclusivement urinaire, active sur les BGN résistantes aux C3G. AMM en 1992

Spectre d'action : Antibiotique bactéricide, actif sur : *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Staphylococcus aureus* sensible à la métiline.

Activité modérée sur : *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Providencia* spp, *Serratia* spp, *Pseudomonas aeruginosa*.

Inactif sur : Staphylocoque résistant à la méticilline, Streptocoque, Enterocoque, *Acinetobacter baumannii*.

Actif in vitro sur : *Proteus indole* +, *Salmonella* spp, *Shigella* spp, *Yersinia* spp, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenza*, *Haemophilus ducreyi*, *Chlamydia trachomatis*, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*.

3.10.2. Enoxacine :

Enoxacine est un antibactérien à indication urinaire exclusive.

C'est une fluoroquinolone de 2^{ème} génération bactéricide, active in vitro sur les *Staphylococcus aureus* méticillino sensibles et les bactéries à Gram négatif habituellement résistantes aux aminoglycosides et aux céphalosporines de 3^{ème} génération.

SMR : indication exclusivement urinaire, active sur les BGN résistantes aux C3G. AMM en 1998.

Spectre d'action : Actif sur : *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp, *Serratia* spp, *Proteus mirabilis*, *Proteus indole* +, *Citrobacter* spp, *Salmonella* spp, *Shigella* spp, *Haemophilus*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Vibrio* spp, *Campylobacter* spp, *Moraxella* spp.

Activité réduite sur : Staphylocoques sensible à la méticilline, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp, *Clostridium perfringens*.

Inactif sur : Streptocoques, Pneumocoques, germes anaérobies à Gram négatif, *Chlamydia* spp, mycoplasme, spirochète, *Mycobacterium tuberculosis*, *Pseudomonas cepacia*, *Xanthophilia maltophilia*, *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline.

3.10.3. Grépaflxacine :

La ciprofloxacine est une fluoroquinolone de 3^{ème} génération avec une activité accrue sur les souches de *Streptococcus pneumoniae* résistantes à la pénicilline.

SMR : activité sur les PSDP. AMM en 1997. Retirée du marché pour cause de toxicité cardiaque.

Spectre d'action : Grépaflxacine a une activité contre un large éventail des bactéries à Gram positif et à Gram négatif aérobies, ainsi que certaines bactéries atypiques.

La production de β -lactamase n'a aucun effet sur l'activité de la grépaflxacine ainsi que la résistance à la pénicilline des souches de *streptococcus pneumoniae*.

La Grépafloraxine est bactéricide à des concentrations égales ou légèrement supérieures à la concentration minimale inhibitrice (CMI).

La Grépafloraxine est active sur la plupart des souches de micro-organismes suivants, la fois in vitro et dans les infections cliniques :

Streptococcus pneumoniae (sensible à la pénicilline), *Haemophilus influenza*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*.

3.10.4. Gémifloraxine :

La Gémifloraxine est une fluoroquinolone de 4^{ème} génération. Par rapport aux autres fluoroquinolones disponibles, la gémifloraxine démontre une activité accrue in vitro sur *Streptococcus pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline et multi résistant, les pathogènes respiratoires à Gram négatif (*Haemophilus influenza*, *Moraxella catarrhalis*) et les bactéries atypiques telles que *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, et *Mycoplasma pneumoniae*. La gémifloraxine, tout comme les autres fluoroquinolones à une activité insuffisante sur le SARM.

SMR : activité sur les PSDP, et sur les bactéries responsables d'infections respiratoires y compris les bactéries atypiques. AMM en 2003. Molécule agréée en Algérie en 2009.

Spectre d'action : La gémifloraxine est une fluoroquinolone de 4^{ème} génération fortement bactéricide à spectre étendu, active sur les bactéries à Gram positif et à Gram négatif responsables d'infections respiratoires ainsi que les bactéries atypiques aérobies à Gram positif.

- *Streptococcus pneumoniae* (y compris multi-souches résistantes SPMR).

SPMR : *Streptococcus pneumoniae* multirésistants, comprend des isolats précédemment connu sous le nom du PSDP (*Streptococcus Pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline), et les souches résistantes à deux ou plusieurs des antibiotiques suivants : pénicilline (CMI \geq 2mg / ml), céphalosporines de 2^{ème} génération, macrolides, tétracyclines et triméthoprime / sulfaméthoxazole.

- *Haemophilus influenza*, *Haemophilus parainfluenza*

- *Klebsiella pneumoniae*

- *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*

Les données suivantes sont disponibles, mais leur signification clinique est inconnue : In vitro, la concentration minimale inhibitrice de la gémifloraxine (CMI) est de 0,25 mg /ml ou moins sur la plupart (\geq 90%) des souches de micro-organismes suivants, mais la sécurité et

l'efficacité de la gémifloxacine pour traiter les infections cliniques causées par ces microorganismes n'ont pas été établies et contrôlées par des essais cliniques :

Staphylococcus aureus (souches sensibles à la méticilline seulement), *Streptococcus pyogenes*, *Acinetobacter* spp, *Klebsiella oxytoca*, *proteus vulgaris*, *Legionella pneumophila*.

Molécule agréée en Algérie en 2009

3.10.5. Garénoxacine :

Garénoxacine premier antibiotique synthétique actif sur le streptococcus pneumoniae de sensibilité diminuée à la pénicilline

Garénoxacine est aussi active sur les SARM.

Garénoxacine est une fluoroquinolone de 4^{ème} génération active sur les bactéries responsables d'infections du tractus respiratoire et de la sphère ORL.

SMR : activité sur les PDSP et les SARM. Très bonne activité sur les bactéries responsables d'infections respiratoires et ORL. Pas AMM.

Spectre d'action : Garénoxacine est une fluoroquinolone de 4^{ème} génération à spectre d'action étendu, couvrant la plupart des bactéries d'intérêt médical : *Staphylococcus* spp, les SARM, *Streptococcus* spp, incluant *streptococcus pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline et *Streptococcus pneumoniae* multi résistant, *Morexella catarrhalis* incluant les souches productrices de BLSE (β -lactamase à spectre étendu), *Haemophilus influenza* incluant les souches BLNAR (β -lactamase négative ampicilline résistance), *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* incluant les souches productrices de BLSE. *Enterococcus* spp. Résistant à la vancomycine.

CMI de la garénoxacine : 0.1 – 3.13 mg / l, cette CMI est 4 fois plus basse que la CMI de la lévofloxacine et est 2 fois plus basse que la gatifloxacine.

En règle générale, l'activité in vitro de la garénoxacine est comparable à celle de la moxifloxacine et de la gatifloxacine sur les bactéries aérobies tandis que son activité est meilleure sur les bactéries anaérobies.

Par rapport à la lévofloxacine, la garénoxacine est 4 à 16 fois plus active sur les bactéries à Gram positif et les bactéries atypiques tandis que leurs efficacités sont similaires sur les bactéries à Gram négatif.

La garénoxacine est très active sur les souches de *Campylobacter jejuni* et d'*Helicobacter pylori* alors qu'elle l'est peu sur les souches de *Pseudomonas aeruginosa* par rapport à la ciprofloxacine.

La garénoxacine présente aussi une activité sur certaines espèces de mycobactéries à croissance rapide, comme *Mycobacterium fortuitum* et *Mycobacterium smegmatis* et sur certaines espèces du genre *Nocardia*, comme *Nocardia asteroides*.

Enfin, les CMI₅₀ est CMI₉₀ vis-à-vis des *M. tuberculosis* sont respectivement de 2 et 4 mg/l.

3.10.6. Gatifloxacine :

La gatifloxacine est une fluoroquinolone de 4^{ème} génération active sur les bactéries à Gram positif et à Gram négatif en couvrant largement les bactéries anaérobies. Uniquement pour usage ophtalmique local.

SMR : indication exclusivement oculaire. AMM en 2003. Molécule agréée en Algérie en 2008. La molécule pour usage général a été retirée du marché pour cause de diabètes sévères, de cardiotoxicité et d'hépatotoxicité.

Spectre d'action : active sur :

- Les bactéries à Gram positif : *Corynebacterium propinquum*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, Streptococcus des groupes C, F et G.
- Les bactéries à Gram négatif : *Haemophilus influenzae*, *Acinetobacter lwiffii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Haemophilus parainfluenza*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*, *Vibrio cholerae*, *Yersinia enterocolitica*.
- Autres bactéries : *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycoplasma pneumoniae*.
- Les anaérobies : *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens*

3.10.7. Délafloxacine :

Délafloxacine, nouvelle fluoroquinolone à caractère anionique, très actif sur les bactéries à Gram positif y compris *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline avec des CMI nettement inférieur à celle des autres fluoroquinolones.

Contrairement à la moxifloxacine, le PH acide favorise l'accumulation intracellulaire de la délafloxacine : l'activité relative est 10 fois supérieure à celle à PH neutre et l'efficacité relative est maximale car l'effet bactéricide est atteint en 24h.

SMR : activité sur les bactéries à Gram positif, en particulier les SARM. Caractère anionique, très active en milieu acide. Active à des CMI très basses. AMM en Europe en 2011.

Spectre d'action : La délafloxacine est une fluoroquinolone de nouvelle génération avec un large spectre d'activité. Ce composé est nettement plus actif que les autres quinolones sur les bactéries à Gram positif, y compris bactéries à Gram positif résistantes aux quinolones et *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM).

Défloxacine est au moins 16 fois plus puissante que la lévofloxacine, ciprofloxacine, la moxifloxacine et la gatifloxacine contre les SARM résistants à la ciprofloxacine ($CMI_{90} \leq 0.5 \mu\text{g} / \text{ml}$ pour défloxacine versus $CMI_{90} \geq 16 \mu\text{g} / \text{ml}$ pour toutes les autres quinolones).

La défloxacine est plus puissante que les quinolones existantes sur une série de bactéries à Gram positif et anaérobies à Gram négatif [28].

4. Les antibiotiques en association :

La décision d'utiliser ou non une association d'antibiotiques dépend de nombreux facteurs liés aux :

- bactéries responsables (certaines sont considérées comme difficiles à traiter : *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Serratia*, *Enterobacter*)
- antibiotiques prescrits (certains induisent facilement l'émergence de mutants résistants : fosfomycine, rifampicine, acide fusidique, fluoroquinolones)
- malades (sites infectés difficiles d'accès : infections osseuses, neuroméningées ou sur corps étranger ; immunodépression, pathologie sous-jacente) [29, 30, 31].

Exemple : Une pyélonéphrite non récidivante (très probablement à *Escherichia coli*) chez une femme de 20 ans immunocompétente sera traitée et guérie sans problème par l'emploi en monothérapie d'une céphalosporine récente ou d'une fluoroquinolone.

Avec la même évidence, un état de choc septique ou une infection nosocomiale grave, quel que soit le terrain, nécessitera, au moins dans un premier temps, l'emploi d'une association d'antibiotiques.

4.1.Objectifs de l'utilisation d'associations d'antibiotiques : [32]

Les objectifs théoriques de la pratique d'une association sont les suivants.

4.1.1. Élargir le spectre :

C'est l'objectif recherché le plus facile à atteindre, particulièrement dans le cadre de l'antibiothérapie probabiliste et du traitement des infections polymicrobiennes à flore mixte aéro- et anaérobie.

Il est particulièrement justifié avec des antibiotiques à spectre étroit. De nouvelles molécules à spectre large en diminuent la nécessité sans méconnaître l'inactivité de certaines d'entre elles sur certaines bactéries (staphylocoque méti-R, anaérobies...)

4.1.2. Obtenir une synergie (tableaux 2 et 3) :

La synergie, l'antagonisme et la potentialisation en antibiothérapie :

L'une des joies du chimiste dans le domaine de la santé, c'est la détermination des interactions entre les différentes molécules d'un mélange. C'est l'une des différences significatives entre un produit naturel et un produit chimique.

Les catégories d'interactions sont au nombre de 3 :

- La synergie qui peut être :
 - Additive complète : la somme de l'activité des 2 molécules est égale à l'activité des molécules prises séparément.
 - Additive partielle : la somme de l'activité des 2 molécules est inférieure à l'activité des molécules prises séparément.
 - Potentialisatrice : la somme de l'activité des 2 molécules est supérieure à l'activité des molécules prises séparément.
- La potentialisation correspond l'augmentation de l'action d'une molécule A en rapidité, en durée ou en intensité par l'administration simultanée d'une molécule B ayant une activité pharmacologique différente.
- L'antagonisme : Cela correspond à la diminution (antagonisme partiel) ou annulation (antagonisme total) de l'activité d'une molécule A par l'administration simultanée d'une molécule B [33].

La synergie résulte d'une interaction positive entre deux antibiotiques dont l'action antibactérienne conjointe est supérieure à la somme des actions de chacun des deux antibiotiques pris isolément.

La recherche d'une synergie n'est habituellement justifiée que dans les situations où la bactéricidie est difficile à obtenir avec un seul antibiotique : index thérapeutique faible (rapport concentration locale/CMI faible), défenses locales ou générales inopérantes...

Dans certains cas, au lieu de la synergie attendue, c'est un antagonisme qui est observé (tableau 4).

Tableau 2 : Exemples d'indications d'une association d'antibiotiques afin d'obtenir un effet synergique

<ul style="list-style-type: none"> • Endocardite à entérocoque pénicilline G + aminoside • Endocardite à streptocoque tolérant pénicilline G + aminoside • Endocardite à streptocoque sur prothèse pénicilline G + aminoside • Endocardite sur prothèse à <i>Staphylococcus aureus</i> méticilline-sensible et à souches à coagulase négative bêtalactamine + aminoside • Listériose (méningo-encéphalite) ampicilline + aminoside • Infection à streptocoque B bêtalactamine + aminoside • Infection à <i>Pseudomonas</i> bêtalactamine + aminoside • Infection à staphylocoque méticilline-résistant vancomycine-rifampicine
--

Tableau 3 : Effets synergiques des associations d'antibiotiques

Associations	Mécanismes d'action	Bactéries concernées
bêtalactamine + aminoside	incorporation intrabactérienne accrue de l'aminoside	– coques à Gram + – bactéries à Gram - – <i>Listeria</i> – bactéries tolérantes
vancomycine + aminoside	Idem	– coques à Gram +
Betalactamine+fosfomycine	inhibition de la synthèse de la PLP*2a	– staphylocoque méticilline-résistant – pneumocoque pénicilline-résistant
2 bêtalactamines	– inhibition des bêtalactamases – action simultanée sur plusieurs PLP	-bactéries à Gram -

triméthoprime + sulfaméthoxazole	– blocage à deux niveaux de la même voie métabolique	bactéries à Gram + et Gram -
vancomycine + rifampicine		– staphylocoque

Tableau 4 : Associations d'antibiotiques pouvant avoir un effet antagoniste

Association	Bactérie
aminoside + chloramphénicol	<i>Proteus mirabilis</i> <i>Klebsiella pneumoni</i>
ampicilline + chloramphénicol	Pneumocoque, <i>Listeria monocytogenes</i> , streptocoque B
rifampicine + bêtalactamine vancomycine + rifampicine péfloxacine + rifampicine	<i>Staphylococcus aureus</i>

4.1.3. Diminuer l'émergence de souches résistantes :

Au sein de la population bactérienne visée par le traitement, la proportion de mutants résistants varie selon l'espèce et selon l'antibiotique.

Par exemple, la proportion de bactéries mutantes résistantes aux bêtalactamines par hyperproduction de céphalosporinase est d'environ 10^{-6} pour *Enterobacter cloacae*, mais seulement de 10^{-10} pour *Escherichia coli*.

La proportion de mutants résistant à la fois à deux antibiotiques est beaucoup plus faible puisque égale au produit des proportions de mutants résistant à chacun des deux antibiotiques.

Le nombre absolu de mutants résistants est ainsi toujours en relation directe avec la proportion de mutants et la taille de la population bactérienne (inoculum).

La sélection, sous traitement, de mutants résistants est conditionnée par les paramètres pharmacodynamiques. Elle n'est possible que si la concentration de l'antibiotique au sein du site infectieux est supérieure à la CMI de l'antibiotique vis-à-vis de la population sensible et inférieure à la CMI de l'antibiotique vis-à-vis de la sous-population résistante.

4.1.4. Diminuer la toxicité du traitement :

Cet objectif est illusoire. Les antibiotiques utilisés en association doivent être utilisés chacun aux doses préconisées par l'AMM. Les associations additionnent les risques d'effets indésirables de chaque médicament et peuvent être responsables d'une potentialisation de toxicité.

CHAPITRE III : RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES:

1. Historique :

LES ANTIBIOTIQUES UTILISÉS DÈS LES ANNÉES 1940

Pour bien comprendre l'alarmant problème de « l'antibiorésistance », commençons par le commencement.

Le premier antibiotique – la pénicilline G – a été découvert totalement par hasard le 3 Septembre 1928 par le biologiste écossais **Alexander Fleming** mais ne fut utilisé qu'à partir de 1941.



Figure 5 : Alexander Fleming [34]

Entre temps, une autre classe d'antibiotiques, les sulfamides, dont l'action fut mise en évidence par des pasteuriens fut largement utilisée et sauva des milliers de vie pendant la seconde guerre mondiale.

Quant au problème de l'antibiorésistance, il fut soulevé par Fleming lui-même dès 1945. Il présentait les risques liés à une mauvaise utilisation de la molécule qu'il avait découverte : « Cela aboutirait à ce que, au lieu d'éliminer l'infection, on apprenne aux microbes à résister à la pénicilline et à ce que ces microbes soient transmis d'un individu à l'autre, jusqu'à ce qu'ils en atteignent un chez qui ils provoqueraient une pneumonie ou une septicémie que la pénicilline ne pourrait guérir. »[35].

En ouvrant des boîtes de pétris où il cultivait des staphylocoques, il a la mauvaise surprise de découvrir que ces boîtes sont envahies de moisissures verdâtres. Avant de laver ces boîtes, **Alexander Fleming** observe qu'au niveau des colonies de moisissures le staphylocoque n'a pas pu se développer. Il émet alors l'hypothèse que les champignons en sont directement responsables : il suppose qu'ils auraient sécrétés une substance qui aurait empêché le

développement du staphylocoque. **Alexander Fleming** nomme cette substance la pénicilline [36].

Lors de la mise sur le marché des pénicillines vers 1944, Fleming constatait déjà l'apparition des premières résistances. Ce phénomène est plus ou moins rapide après la mise sur le marché des molécules. Pour les thérapeutes, c'est une véritable difficulté qu'ils rencontrent au quotidien. Lorsqu'ils sont confrontés à des bactéries multi-résistantes, il faut trouver l'antibiotique qui fonctionne sans occasionner plus de résistance [37].

2. Définition:

Les bactéries ont un grand pouvoir d'adaptation qui leur permet d'acquérir de nouvelles propriétés (modification de leur génome ou information génétique nouvelle) leur permettant de résister aux antibiotiques.

La résistance aux antibiotiques est un phénomène général observé pour toutes les espèces bactériennes rencontrées chez l'homme. De plus, on assiste à des multi-résistances : une bactérie est résistante à plusieurs familles d'antibiotiques [38].

Selon la définition **microbiologique** du terme, une souche est dite résistante lorsqu'elle se cultive en présence de concentration plus élevée en antibiotique comparativement à d'autres souches qui lui sont phylogénétiquement liées [2].

Définition clinique : Une bactérie est dite « résistante » quand elle échappe à l'action de l'antibiotique supposé actif, prescrit au malade, c'est ce qui se manifeste par un échec clinique relatif ou absolu de l'antibiothérapie. Dans la majorité des infections, un échec clinique se traduit par l'absence d'amélioration (fièvre, état général, etc.) après environ 72 heures de traitement et la prescription d'un deuxième antibiotique [39, 40].

Définition thérapeutique : Une souche est dite « résistante » lorsque la concentration d'antibiotique qu'elle est capable de supporter est notablement plus élevée que la concentration atteignable in vivo.

Tableau 5 : quelques exemples de résistances naturelles ou acquises [43].

ANTIBIOTIQUE	BACTERIE	RESISTANCE NATURELLE	RESISTANCE ACQUISE
Aminoside	Anaérobies Streptocoques Entérocoques	Imperméabilité par défaut de transport actif	
Aminosides (sauf Amikacine)	Providencia	Enzyme inactivatrice	
Aminosides	Bacilles à gram (-) Cocci a gram (+)		Enzymes inactivatrice
Pénicilline G	Bacilles a gram (-)	Imperméabilité (porines)	
Pénicillines	- <i>Klebsiella</i> spp. - <i>Citrobacter koseri</i> . - <i>Citrobacter amalonaticus</i>	β -lactamase de type penicillinase	
Aminopénicillines Certains céphalosporines	-Enterobactéries du groupe3 - <i>Pseudomonas aeruginosa</i> - <i>Acinetobacter baumannii</i>	β -lactamase de type céphalosporinase	
β -lactamines	Très nombreuses espèces		β -lactamase
β -lactamines	Bacille a gram (-)		Impermeabilité et /ou efflux actif
β -lactamines	Pneumocoque, streptocoque, enterocoques et staphylocoque		Modification de la cible (PLP)
Anciennes quinolones	Cocci a gram (+)	Faible affinité de la cible	
Fluoroquinolones	Bacilles a gram (-)		Modification de la cible Impermeabilité et/ou efflux actif Protection de la cible (Qnr) Inactivation enzymatique
Fluroquinolone	Staphylocoque		Modification de cible Efflux actif
Glycopeptides	Bactéries a gram (-)	Impermeabilité (porines)	
Glycopeptides	Certain cocci a gram (+) Nombreux lactobacilles	Absence de cible	
Glycopeptides	Enterocoques		Modification de cible
Linézolide	Staphylocoques Enterocoques		Modification de cible
Daptomycine	Staphylocoques Enterocoques		Modification de cible

3. types de résistances bactériennes :

3.1. Résistance bactérienne naturelle :

Si les antibiotiques, molécules naturelles, sont synthétisés par la plupart des micro-organismes pour supplanter d'autres micro-organismes dans un environnement donné, ces substances peuvent ne pas être actives sur tous les micro-organismes. On dira que ces micro-organismes ont une résistance naturelle vis-à-vis de cette molécule. La résistance naturelle à un antibiotique donné est un caractère présent chez toutes les souches de la même espèce. C'est ainsi que, les bacilles à Gram négatif sont naturellement résistants aux antibiotiques hydrophobes car ces molécules ont des difficultés à passer la membrane externe de leur paroi. Les mycoplasmes, bactéries dépourvues de parois présentent une résistance naturelle aux beta-lactames, puisque le mode d'action de cette famille d'antibiotique consiste à inhiber la synthèse du peptidoglycane.

Ce type de résistance est détecté dès les premières études réalisées afin de déterminer l'activité d'un antibiotique et contribue à définir son spectre antibactérien [41,42].

3.2. Résistance bactérienne acquise :

La résistance bactérienne acquise à un antibiotique est un phénomène qui apparaît au niveau des souches d'une espèce donnée, normalement sensible à cet antibiotique. C'est l'acquisition d'un facteur génétique qui se traduit par une réduction de la sensibilité à la molécule qui lui était fatale. Elle peut donc se faire soit par mutation chromosomique soit par acquisition des gènes transférés d'un autre micro-organisme [41].

4. Mécanismes de la résistance bactérienne aux antibiotiques :

L'utilisation souvent abusive des antibiotiques favorise l'évolution des bactéries vers la résistance entraînant fréquemment des échecs thérapeutiques [11].

4.1. Inactivation enzymatique de l'antibiotique :

Il existe de nombreuses enzymes bactériennes qui peuvent détruire les antibiotiques par diverses réactions, on peut citer des hydrolyses, des acétylations, des phosphorylations, des nucléotidylations, des estérifications, des réductions et des réactions d'addition d'un glutathion.

L'enzyme en modifiant le noyau actif de l'antibiotique par clivage ou par addition d'un groupement chimique, empêche la fixation de l'antimicrobien sur sa cible et provoque une perte d'activité [2].

Ce type de résistance est représenté principalement par les bêta-lactamases codées par des plasmides ou des éléments génétiques transposables.

Le nombre des bêta-lactamases plasmidique est très élevé et elles sont classées selon leurs vitesses d'hydrolyse, leurs constantes d'affinité pour les bêta-lactamines, leur faculté à être inhibée par les inhibiteurs tel que l'acide clavulanique. Sur un plan pratique, les bêta-lactamases peuvent être regroupées en 4 catégories :

a/ Les pénicillinases sensu stricto ; chez *Staphylococcus aureus*, elles inactivent la pénicilline G, les pénicillines A ... , Elles sont par contre sans action sur la pénicilline M (oxacilline ou méticilline) ainsi que sur les céphalosporines.

b/ Les bêta-lactamases à spectre élargi ; ces bêta-lactamases, codées par des plasmides, entraînent une résistance (ou une diminution d'activité) vis-à-vis des pénicillines G, des pénicillines M, des carboxypénicillines, des uréidopénicillines, des céphalosporines de 1ère et de 2ème génération (sauf les céphamycines). Les bêta-lactamases à spectre élargi sont bien inhibées par l'acide clavulanique, le sulbactam ou le tazobactam.

c/ Les bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) ; ces bêta-lactamases dérivent des enzymes précédentes par mutation des gènes codant pour les bêta-lactamases à spectre élargi. Le profil de résistance conféré est identique à celui conféré par les bêta-lactamases à spectre élargi mais, il s'étend aux céphalosporines de 3ème génération et à l'aztréonam. Les bêta-lactamases à spectre étendu restent sensibles aux inhibiteurs.

d/ Les bêta-lactamases résistantes aux inhibiteurs ; les bêta-lactamases résistantes aux inhibiteurs dérivent de certaines bêta-lactamases à spectre élargi par mutations ponctuelles. Le profil de résistance conféré est identique à celui des bêta-lactamases à spectre élargi mais ces enzymes ne sont pas inhibées par l'acide clavulanique, le sulbactam ou le tazobactam [44].

On décrit également ce type de résistance pour le groupe MLS (macrolides, lincosamides, streptogramines), pour des aminoglycosides, les phénicolés, les tétracyclines, la fosfomycine et plus récemment pour les fluoroquinolones, bien que cette inactivation ne représente pas le mécanisme de résistance qui prévaut pour ces molécules.

Ces enzymes sont généralement associées à des éléments génétiques mobiles [2]

4.2.Modification ou remplacement de la cible de l'antibiotique :

La cible de l'antibiotique peut être structurellement modifiée ou remplacée, de telle sorte que le composé antibactérien ne puisse plus se lier et exercer son activité au niveau de la bactérie.

La modification de la cible, mécanisme de résistance décrit pour presque tous les antibiotiques, est particulièrement importante pour les résistances aux pénicillines, aux glycopeptides et aux molécules du groupe MLS chez les bactéries gram positives, et pour les résistances aux quinolones chez les bactéries gram positives et gram négatives. Ce type de résistance peut être la conséquence de l'acquisition de matériel génétique mobile codant pour une enzyme modifiant la cible de l'antibiotique, ou peut résulter d'une mutation au niveau de la séquence nucléotidique de la cible. Le remplacement de la cible de l'antibiotique est, quant à lui, un mécanisme décrit pour les sulfamides, les diaminopyrimidines (triméthoprime) et les bêta-lactames dont les *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline (SARM) ainsi qu'à toutes les bêtalactames d'usage vétérinaire sont un exemple remarquable par la synthèse d'une nouvelle PBP (Penicillin Binding Protein) possédant une affinité moindre pour la méthicilline [2]

Exemple : modification des PLP

(Protéines liant les pénicillines) : les PLP sont des enzymes qui catalysent l'étape finale de la biosynthèse du peptidoglycane (paroi bactérienne) et qui sont la cible des bêta-lactamines (en se fixant aux PLP les bêta-lactamines les empêchent de jouer leur rôle ; la synthèse du peptidoglycane est donc entravée).

Trois mécanismes peuvent intervenir :

a/ Diminution de l'affinité des PLP pour les bêta-lactamines ; (ex. : *Streptococcus pneumoniae* ; les bêtalactamines ont du mal à se fixer aux PLP qui restent disponibles pour la synthèse du peptidoglycane) ;

b/ Augmentation de la synthèse des PLP ; existantes avec hyperexpression de PLP possédant naturellement une faible affinité pour les bêta-lactamines (ex. : *Enterococcus* spp ; cas précédent avec en plus une augmentation du nombre de PLP disponibles pour la synthèse du peptidoglycane ce qui conduit à une impossibilité pour une même dose de bêta-lactamines de toutes les bloquer)

c/ Synthèse d'une ou de plusieurs nouvelles PLP insensibles aux bêta-lactamines ; (ex. : *Staphylococcus aureus* : l'acquisition et l'intégration dans le chromosome d'un gène (mecA), d'origine mal connue, induit la synthèse d'une nouvelle PLP, la PLP 2a qui est capable d'assurer à elle seule l'assemblage du peptidoglycane et elle confère une résistance à toutes les bêta-lactamines [44]).

4.3.Pompes à efflux (l'efflux actif) :

Médié par des protéines transmembranaires connues sous le terme de pompes à efflux ou transporteurs actifs, est un mécanisme nécessitant de l'énergie et utilisé par les bactéries, par les cellules eucaryotes dont notamment les protozoaires, pour expulser à l'extérieur des métabolites et des composés toxiques étrangers tels que des antibiotiques et d'autres médicaments. Ces pompes à efflux ont généralement une spécificité de substrats assez large, et seulement certaines d'entre elles confèrent une résistance aux antibiotiques. La résistance provient de la réduction de concentration en antimicrobien dans le cytoplasme de la bactérie, ce qui prévient et limite l'accès de l'antibiotique à sa cible.

On classe ces pompes à efflux sur base notamment de leur spécificité de substrats et de la source d'énergie employée. Certains de ces transporteurs sont très spécifiques et on les appelle pompes SDR (pour specific-drug-resistance), alors que d'autres agissent sur une multitude de molécules et on les nomme pompes MDR (pour multiple-drug-resistance).

Les pompes SDR, généralement responsables de hauts niveaux de résistance et dont les gènes sont portés par des éléments génétiques mobiles, représentent un important mécanisme de résistance aux tétracyclines essentiellement parmi les bactéries gram négatives, aux composés du groupe MLS et aux phénicolés.

Les pompes MDR (dont notamment MexAB-OprM chez *Pseudomonas aeruginosa*, AcrAB-TolC chez *Escherichia coli*, QacA chez *Staphylococcus aureus*, VceAB chez *Vibrio cholerae*, MdrL chez *Listeria monocytogenes* et MreA chez *Streptococcus agalactiae*) [45], généralement responsables de bas niveaux de résistance et dont les gènes sont fréquemment chromosomiques, sont classées en deux groupes sur base de la source d'énergie utilisée : les transporteurs ABC (pour ATP-binding cassette) utilisant l'hydrolyse de l'ATP et plutôt spécifiques de certains composés comme le groupe MLS, et les transporteurs secondaires exploitant le gradient électrochimique transmembranaire de protons et d'ions sodium pour expulser la molécule à l'extérieur de la cellule et responsables de résistances multiples aux antibiotiques.

4.4.Perméabilité réduite :

Au sein des bactéries gram négatives, les antibiotiques hydrophiles pénètrent dans la bactérie via des protéines transmembranaires nommées porines, alors que les molécules hydrophobes diffusent simplement à travers la couche phospholipidique. La membrane externe de certaines bactéries telles que *Pseudomonas aeruginosa* est moins perméable que

celle d'autres espèces, ce qui lui confère un niveau moins élevé de sensibilité aux antimicrobiens.

En outre, des mutations au niveau des gènes qui codent pour les porines et qui conduisent à leur perte, ou à la réduction de leur taille ou encore à une diminution de leur expression, se traduiront par l'acquisition de bas niveaux de résistance vis-à-vis de nombreux antibiotiques. Citons comme exemple, la réduction de l'expression de la porine OmpF chez *Escherichia coli* qui entraîne une réduction de sensibilité aux quinolones, aux bêta-lactamines, aux tétracyclines et au chloramphénicol. La diminution de la perméabilité est donc un mécanisme de résistance cliniquement très important chez les bactéries gram négatives et plus précisément chez *Pseudomonas aeruginosa* et les Enterobacteriaceae, étant donné le large spectre d'antibiotiques qu'elle cible.

En outre, on décrit également ce type de phénomène pour expliquer la résistance aux aminoglycosides parmi les germes anaérobies ainsi que le faible niveau de sensibilité clinique (résistance intrinsèque à bas niveau) observé vis-à-vis de cette famille de composés parmi les bactéries anaérobies facultatives telles que les entérocoques et les streptocoques. En effet, cette famille d'antibiotiques pénètre à l'intérieur des cellules bactériennes via un mécanisme de transport dépendant d'un métabolisme aérobie

4.5. Protection de la cible de l'antibiotique :

La protection de la cible de l'antibiotique est un mode de résistance bien connu pour la famille des tétracyclines et plus récemment décrit pour les quinolones et les fluoroquinolones. Ainsi, on ne dénombre pas moins de huit protéines de protection ribosomiale qui confèrent une résistance aux tétracyclines en les déplaçant de leur site de fixation par la création d'un encombrement stérique au niveau du ribosome.

Depuis quelques années, des souches présentant des résistances sub-cliniques dites à bas niveau aux fluoroquinolones ont été observées. Ces résistances sont notamment dues à la présence de gènes plasmidiques qnr (pour quinolone resistance) dont 5 groupes existent. Ce mécanisme a été rapporté parmi différentes bactéries gram négatives à travers le monde, et des analogues de ces gènes ont également été décrits chez des bactéries gram positives [47].

Les protéines qnr en se fixant sur les topoisomérases, cibles des fluoroquinolones, réduisent l'affinité de la famille d'antibiotiques pour leurs cibles.

4.6. Piégeage de l'antibiotique :

Les bactéries sont capables de piéger un antibiotique en augmentant la production de sa cible ou en produisant une autre molécule possédant une affinité pour ce dernier. Il en résulte une diminution de l'antibiotique à l'état libre au niveau de la cible. Ainsi des mutations chromosomiques responsables d'une surproduction des cibles des sulfamidés et du triméthoprime ont été décrites chez de nombreuses espèces bactériennes. Ce mécanisme est également impliqué dans des bas niveaux de résistance aux glycopeptides chez certaines souches de *Staphylococcus aureus*, et à la tobramycine chez *Escherichia coli* [2].

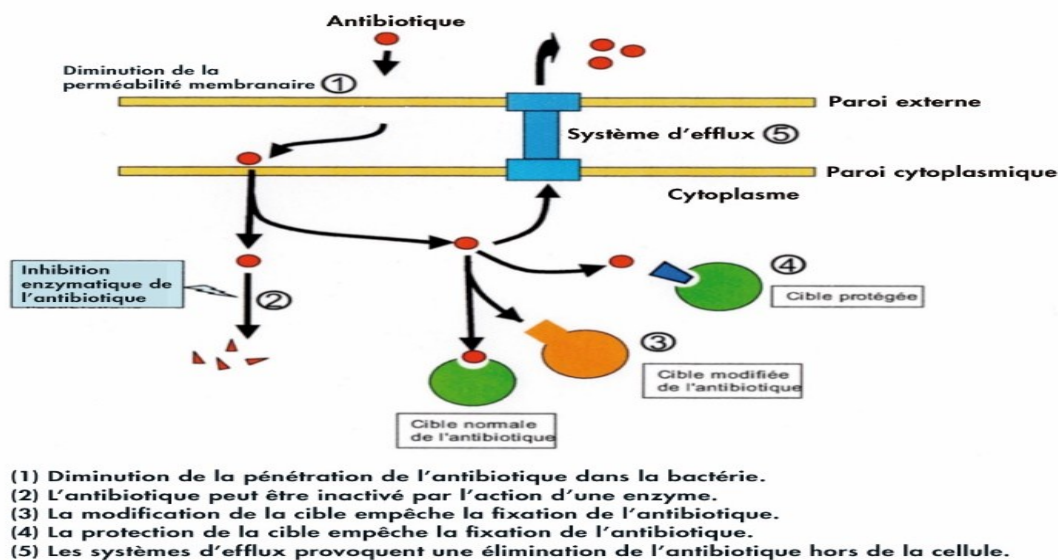


Figure 6 : Les différents mécanismes de la résistance aux antibiotiques [47].

5. Support génétique de la résistance bactérienne aux antibiotiques :

5.1. Génétique de la résistance aux antibiotiques :

✓ Origine et évolution des gènes de résistance aux antibiotiques :

Les bactéries ont acquis des résistances aux antibiotiques par mutations au sein de leur ADN modifiant la cible de l'antimicrobien, par hyperproduction de gènes initialement présents ou encore, par acquisition de gènes de résistance hétérologues.

De plus, divers gènes intrinsèques, tels que les gènes codant pour des pompes à efflux, sont également une source primaire de nombreux déterminants de résistance.

Les gènes de résistance aux antimicrobiens et les mécanismes de transfert qui y sont associés existent probablement depuis bien avant l'introduction des antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire. En effet, des bactéries résistantes âgées de plus de deux mille ans ont été isolées d'un glacier canadien des régions arctiques hautes.

De même, des microorganismes résistants ont également été identifiés au sein de collections historiques de souches réalisées avant l'ère moderne des antibiotiques.

Actuellement, il semble probable que l'origine de nombreux mécanismes de résistance aux antibiotiques proviennent de germes environnementaux producteurs naturels de substances antimicrobiennes leur assurant une protection contre les substances toxiques qu'ils produisent. Cette théorie est d'ailleurs renforcée par l'existence de nombreuses similarités génétiques et biochimiques entre les déterminants de résistance provenant des bactéries produisant des antibiotiques et les gènes de résistance les plus importants et les plus largement répandus, identifiés actuellement au sein des bactéries gram négatives et gram positives.

✓ **les Mutations :**

Les mutations, conséquence d'altérations au niveau de l'ADN existant ou d'erreurs survenant au cours du processus de réplication, se produisent naturellement au sein de tout organisme vivant.

Face à ces mutations, aux effets souvent délétères sur la survie d'une cellule individuelle, les bactéries ont été contraintes de développer des mécanismes de correction et de réparation de l'ADN.

Cependant, ces systèmes ne sont pas non plus à l'abri des mutations, créant ainsi des bactéries dites « super mutantes », dotées de capacité d'adaptation plus élevées lorsqu'elles sont confrontées à un environnement hostile tel qu'en présence d'antibiotiques [48].

5.2. Support génétiques de la résistance aux antibiotiques :

La dissémination des gènes de résistance nécessite leur présence sur des supports génétiques pouvant être transmis à la descendance (transfert vertical) et capables de diffuser horizontalement d'une bactérie à une autre. Les deux supports génétiques capables de se répliquer et donc transmis aux cellules-filles sont le chromosome et les plasmides. D'un point de vue général, les gènes de résistance sont toujours portés par l'une de ces deux structures génétiques dans la bactérie.

Les deux molécules que constituent le chromosome et les plasmides sont le support des diverses structures génétiques comme les transposons, les intégrons, les éléments intégratifs et conjugatifs (ICEs) qui véhiculent les gènes de résistance soit au niveau intra-cellulaire (transposons, cassettes des intégrons) ou inter-cellulaire (plasmides, transposons, ICEs) [13].

5.2.1. Aquisition de gènes :

Les mouvements des gènes de résistance aux antibiotiques peuvent se produire à deux niveaux distincts, à savoir intra- et intercellulaire, impliquant chacun des éléments de mobilité différents.

Au niveau intracellulaire, les gènes de résistance aux antibiotiques se déplacent à l'intérieur du génome bactérien composé du chromosome et des éléments réplcatifs tels que les plasmides et les phages, via des recombinaisons homologues (homologie de séquences) ou non (site spécifique) des transposons et des intégrons.

Quant aux mouvements intercellulaires (transmission horizontale), trois mécanismes en sont potentiellement responsables, à savoir, les transformations (acquisition de segments d'ADN libre), les transductions (transfert via des bactériophages) et les conjugaisons (transfert par des plasmides ou d'autres éléments conjugatifs) [48].

5.2.2. Les plasmides :

5.2.2.1. Définition :

Un plasmide est un fragment d'ADN double brin, le plus souvent circulaire, que l'on retrouve dans le cytoplasme des bactéries ou des levures.

Le plasmide n'est pas indispensable à la cellule hôte, mais il lui confère différentes propriétés. En effet, les plasmides sont porteurs de gènes utiles aux bactéries. Transmis par transfert horizontal, ces gènes codent pour des protéines qui peuvent rendre les bactéries résistantes aux antibiotiques, aux antiseptiques ou aux métaux lourds, permettant une adaptation de celles-ci en milieu hostile [49].

5.2.2.2. Les plasmides non conjugatifs :

Ils codent rarement pour plusieurs caractères (notamment pour la résistance à plus de deux familles d'antibiotiques), ils sont dépourvus d'opéron *Tra* mais ils peuvent cependant se transmettre à la faveur d'une conjugaison codée par un plasmide conjugatif co-existant à la même bactérie (phénomène de mobilisation ou de co-transfert).

Le plasmide mobilisable profite du travail effectué par le plasmide conjugatif, en particulier la mise en contact de la bactérie donatrice et la bactérie réceptrice [13].

5.2.2.3. Les plasmides conjugatifs :

Sont des molécules d'ADN extra-chromosomique capables d'une réplcation autonome régulée par eux-mêmes, et d'échanges (réplcation du plasmide suivie de son transfert) au sein

de populations bactériennes grâce au phénomène de conjugaison via un appendice de transfert, le pilus, codé par le plasmide et localisé en surface de la bactérie [50].

5.2.2.4. Fonctions des plasmides :

Les plasmides ne sont pas essentiels à la survie de la bactérie. Cependant ils sont porteurs de gènes conférant un avantage sélectif à la cellule qui les possède. En effet, les fonctions codées par les plasmides se répartissent en fonctions de base qui leur sont essentielles, telles que la réplication, la partition, la conjugaison et autres modes de transfert, et en fonctions non essentielles, conférant un phénotype particulier à la bactérie hôte, telles que des résistances à des antibiotiques. À des métaux lourds ou aux ultra-violets, des facteurs de virulence (adhésines, toxines), des propriétés de fermentation, des propriétés de dégradation, des propriétés métaboliques, des bactériocines, ou encore la capacité de fixer l'azote atmosphérique.

Des plasmides de résistance sont identifiés à la fois parmi des bactéries pathogènes et commensales, gram positives et gram négatives. Ils sont porteurs de gènes de résistance vis-à-vis de la majorité des antibiotiques disponibles pour un usage clinique actuellement, y compris les fluoroquinolones, et il n'est pas rare qu'un seul plasmide soit simultanément porteur de gènes de résistances vis-à-vis de plusieurs antibiotiques de familles différentes, et qu'il soit porté par des genres bactériens différents [51]. Par conséquent, les plasmides offrent, aux cellules hôtes, la capacité d'occuper une grande variété de niches écologiques, et contribuent dès lors à l'évolution, non seulement des espèces bactériennes, mais également des plasmides au sein de ces espèces.

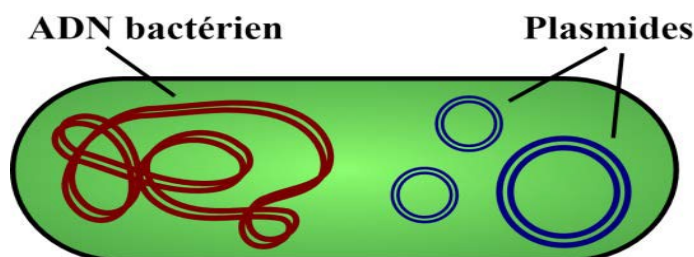


Figure 7 : ADN et plasmides bactérien, représentation dans la cellule bactérienne. Source : futura sciences [52].

5.2.3. Les transposons :

Le transposon, également surnommé jumping gène, code pour ses propres transposases et conserve sa capacité à « sauter » d'une région à l'autre du génome lorsqu'il se déplace. Le

mouvement effectué par le transposon est appelé transposition et les enzymes qui en sont responsables sont nommées transposases.

La transposition consiste en l'insertion, en un site du génome de la bactérie (le chromosome ou un plasmide), d'une unité discrète d'ADN (un segment), appelé transposon ou séquence d'insertion.

Tous les transposons bactériens sont constitués au niveau de leurs extrémités, de séquences d'ADN inversées et répétées, cibles des transposases et de courtes séquences répétées de l'ADN cible qui encadrent le transposon. Les plus petits transposons bactériens, nommés séquences d'insertion (SI), contiennent très peu d'informations génétiques outre les gènes codant pour les transposases.

Lorsque deux séquences d'insertion de séquences similaires, généralement en orientation inversée, encadrent d'autres gènes que ceux requis pour la transposition, comme par exemple des gènes de résistance aux antibiotiques, on parle de **transposon composite**.

Les transposons non composites complexes ne sont pas associés à des séquences d'insertion, et se composent quant à eux, de courtes séquences répétées inversées encadrant une région centrale composée notamment des gènes nécessaires à la transposition et des gènes de résistance, qui ne représentent qu'une petite partie de l'unité transposable.

Les transposons conjugatifs diffèrent des autres transposons car, d'une part, ils possèdent des fonctions de transfert, faisant d'eux une sorte d'hybride entre le transposon et le plasmide, et par, d'autre part, l'absence de séquences répétées inversées. Le transposon conjugatif est capable de promouvoir son excision du génome de la cellule hôte, pour former une structure intermédiaire circulaire d'ADN bicaténaire, suivie ensuite d'une étape de conjugaison à une bactérie voisine. Cette étape de conjugaison peut, en fait, être vue comme une forme de réplication. Les transposons conjugatifs ont été identifiés parmi les bactéries gram négatives et gram positives [50].

5.2.4. ISCR :

Ces structures particulières, nommées ISCR (IS pour insertion sequence soulignant l'étroite relation entre ces éléments et les séquences d'insertion, et CR pour common region soulignant la présence de séquences conservées de recombinaisons), réalisent une transposition répllicative, et se composent d'un gène codant pour une enzyme analogue des transposases, non flanqué des séquences répétées inversées habituellement présentes dans les SI, mais délimité par des séquences d'initiation et de terminaison de réplication.

Ces éléments s'insèrent de façon aléatoire dans le génome bactérien, et disposent d'un mécanisme de répllication imprécis se poursuivant généralement au-delà du site de terminaison, et permettant ainsi une mobilisation des séquences adjacentes aux ISCR [53, 54].

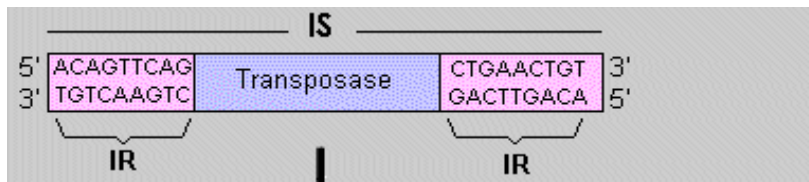


Figure 8 : Représentation d'un transposon, IR : séquence répétitive inversée, IS : séquence d'insertion. Source : Université Pierre et Marie Curie. Cours de génétique, les transposons [55].

5.2.5. Les intégrons et l'intégration :

Les intégrons sont des systèmes génétiques de capture, d'incorporation et de transformation en gènes fonctionnels, de fenêtres de lecture ouverte. Ils ne sont pas mobiles à eux-seuls, mais ils sont souvent localisés sur des éléments génétiques conjugatifs tels que les plasmides et les transposons. Ils sont dotés d'une structure spécifique, composée de deux segments conservés encadrant une région centrale dans laquelle peuvent s'insérer les « cassettes » de gène de résistance aux antimicrobiens.

Un intégron peut incorporer successivement plusieurs cassettes.

Les intégrons sont aussi bien répartis parmi les bactéries gram négatives que gram positives, et semblent d'ailleurs impliqués parmi ces dernières dans la dissémination de gènes de résistance autrefois supposés restreints aux germes gram négatifs [54].

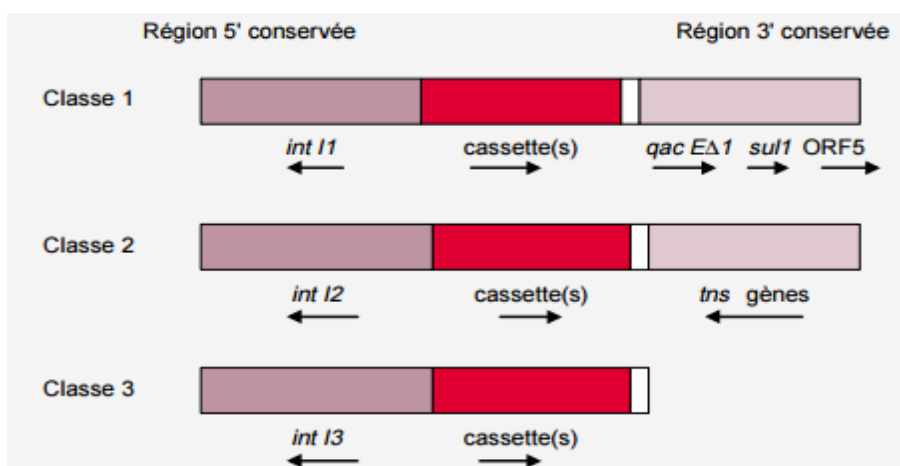


Figure 9 : Les trois classes d'intégrons impliquées dans la résistance aux antibiotiques [56].

Les flèches indiquent le sens de la transcription. Le rectangle en aval de la cassette représente le site de recombinaison attC. La région 5' conservée contient le gène int codant pour une intégrase. La région 3' conservée est différente selon les intégrons. Les intégrons de classe 1 contiennent 3 cadres de lecture ouverts : qacEΔ1, sul1 et ORF5. Les intégrons de classe 2 contiennent les gènes tns codant pour des fonctions de transposition. La région 3' des intégrons de classe 3 n'a pas été décrite.

5.2.6. Les éléments intégratifs conjugatifs et les îlots génomiques :

Un îlot génomique se définit comme une région d'ADN chromosomique de grande taille, identifiée par sa présence dans le génome d'une espèce mais absente du génome d'autres souches de la même espèce ou d'espèces proches. On distingue les îlots génomiques par le contenu en gC, les biais en gC, et l'usage de codons différents du reste du chromosome de la bactérie dans laquelle ils se sont intégrés. Ces structures sont souvent insérées au niveau de l'extrémité 3' d'un ARN de transfert, site de reconnaissance spécifique de certains types d'intégrase, on les appelle dans ce cas, éléments intégratifs conjugatifs (EIC). Ils sont habituellement flanqués de courtes séquences répétées directes qui représentent, en fait, le site spécifique d'intégration de l'îlot génomique dans l'ADN cible et qui peuvent également servir de séquence de reconnaissance pour leur excision enzymatique.

Les îlots génomiques contiennent fréquemment des gènes de mobilité impliqués dans leur transfert, comme des gènes cryptiques ou fonctionnels codant pour des intégrases, ou des gènes codant pour des facteurs impliqués dans des mécanismes de conjugaison, ou encore des phages. Les îlots génomiques sont généralement porteurs d'éléments d'insertion ou de transposons, impliqués dans l'introduction, la mobilisation ou la délétion de matériel génétique à l'intérieur de ceux-ci.

Enfin, les îlots génomiques sont souvent porteurs de gènes conférant un avantage sélectif à la bactérie hôte qu'elle soit pathogène ou environnementale, et jouent par conséquent un rôle crucial dans l'évolution de ces dernières en permettant la dissémination de nombreux gènes tels que des gènes de résistance aux antibiotiques, des gènes de virulence, ou encore des gènes codant pour diverses voies métaboliques [57].

5.2.7. Les bactériophages et la transduction

Les bactériophages ou phages sont des virus infectant les bactéries. Comme tous les virus, ils se caractérisent par la possession d'une seule molécule d'acide nucléique et par un parasitisme intracellulaire obligatoire.

Lors de contact entre une bactérie et un phage, trois situations sont envisageables :

- la bactérie résiste à l'infection
- le phage ou seulement son acide nucléique pénètre dans la bactérie, s'y multiplie, on parle dans ce cas de phage virulent et son cycle productif aboutit ou non à la lyse bactérienne ;
- le phage ou seulement son acide nucléique est introduit dans la bactérie et s'intègre au génome bactérien à l'état latent sous la forme d'un prophage, on parle dans ce cas de phage tempéré et le cycle est qualifié de lysogénique.

Les bactériophages ne sont pas seulement responsables de l'infection des bactéries, ils sont parfois également impliqués dans le transfert de matériel génétique entre bactéries au cours d'un procédé nommé transduction.

Il existe deux types de transduction chez les bactéries : la transduction généralisée au cours de laquelle n'importe quelle région du génome de la cellule hôte peut être transférée à une autre, et la transduction spécialisée, au cours de laquelle seuls certains gènes proches du site d'attachement dans le chromosome du phage lysogénique peuvent être transférés.

On observe également la transduction de plasmide pouvant ainsi se maintenir dans la bactérie receveuse par réplication.

Enfin, lorsque le matériel génétique transféré contient un transposon, celui-ci peut « sauter » et s'insérer au niveau d'un plasmide ou du chromosome de l'hôte.

Les échanges génétiques par transduction impliquent l'infection d'une bactérie par un bactériophage, la réplication de celui-ci, l'incorporation d'ADN bactérien (contenant éventuellement des gènes de résistance) à l'ADN du phage, la lyse de la cellule hôte et l'infection d'une nouvelle bactérie à qui les déterminants de résistance peuvent alors être transmis, intégrés ou non au chromosome.

5.2.8. La transformation :

La transformation, premier mécanisme de transfert d'ADN découvert chez les procaryotes, est impliquée dans l'acquisition de l'ADN d'une bactérie morte en cours de dégradation par une bactérie compétente se trouvant à proximité de cette dernière. En effet, lors de la mort d'une bactérie, l'ADN altéré, fragmenté et libéré, et qui contient éventuellement des gènes de résistance vis-à-vis de différents antibiotiques, peut être récupéré par transformation et incorporé par recombinaison dans le génome des bactéries compétentes présentes dans le milieu.

Sur base de ces considérations, la contribution du phénomène de transformation dans l'évolution des résistances aux antibiotiques reste difficile à évaluer bien que théoriquement envisageable.

Malgré l'abondance de phénotypes de résistance aux antibiotiques observés au sein des bactéries, seul un nombre limité de mécanismes par lesquels ces résistances sont acquises ont été décrits. Ainsi, les gènes codant pour les déterminants des résistances aux antibactériens sont localisés, soit sur le chromosome bactérien, soit sur des éléments génétiques mobiles tels que des plasmides ou des transposons, pour être transmis verticalement et horizontalement.

La facilité avec laquelle les populations bactériennes s'adaptent à un environnement hostile, associée à leur grande capacité d'échange de matériel génétique, souligne le caractère inévitable du phénomène biologique des résistances aux antibiotiques, auquel nous faisons face aujourd'hui et qui sera probablement un problème récurrent de santé publique pour les décennies à venir [2].

CHAPITRE IV : LES BACTERIES MULTI RESISTANTES:

La résistance des bactéries aux antibiotiques est devenue aujourd'hui une menace planétaire. En effet, depuis la découverte de la pénicilline les bactéries se sont régulièrement aux différentes molécules d'antibiotiques introduites dans les schémas thérapeutiques des infections bactériennes, à telle point que certaines sont devenues multi-résistantes [58] et d'autres hautement résistantes BHRe et totorésistantes.

L'évolution de cette résistance caractérise la fin du XXème siècle, avec la description des bactéries multi-résistantes(BMR).

Tableau 6 : l'apparition des résistances chez quelques espèces bactériennes [59]

Date d'apparition de la résistance	ATB concerné	La bactérie résistante
1940	Pénicilline G	SARP
1961	Méticilline	SARM
1981	Céfotaxime	Entérobactéries
1986	Imipénème	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

1. Définition:

« Les bactéries sont dites multi-résistantes aux antibiotiques (BMR) lorsque, du fait de l'accumulation de résistances naturelles et /ou acquises à plusieurs familles d'antibiotiques, elles ne sont plus sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotiques utilisables en thérapeutique ». Ce petit nombre variant de 0 à 3. Les BMR ne cependant pas plus virulentes que les bactéries sensibles de la même espèce mais la multi-résistance peut rendre difficile le traitement [60,61].

2. Principales BMR :

Les bactéries multi-résistantes concernent aussi bien les bactéries à Gram positif que les bactéries à Gram négatif.

- Parmi les souches à Gram positif, nous distinguons :
 - *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline(SARM).
 - *Staphylococcus aureus* de sensibilité diminuée aux glycopeptides /vancomycine (GISA/VISA).

-Enterocoques résistants aux glycopeptides (ERG) et notamment les entérocoques résistants à la vancomycine (EVR).

- Et parmi les souches à Gram négatif, nous distinguons :

- Les Entérobactéries sécrétrices de β -lactamase à spectre élargi (EBLSE).

- Les Entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC).

- *Pseudomonas aeruginosa* multirésistant (PAMR).

- Certaines catégories de bactéries peuvent être rattachées à ce groupe :

- Enterobactéries résistantes aux β -lactamines par hyperproduction de céphalosporinases (EBCASE).

- *Acinetobacter baumannii* multirésistant (ABMR) [62,63].

Actuellement, les ERG, les ERV et les EPC sont considérées comme bactéries hautement résistantes aux ATB (BHRe).

En Algérie, on n'a pas isolé à l'heure actuelle de souches GISA et de VISA.

2.1. *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) :

Staphylococcus aureus est une espèce bactérienne importante en pathologie médicale. C'est l'un des principaux agents étiologiques des infections suppuratives superficielles et profondes, ainsi que des syndromes liés à l'action des toxines. Sa souche résistante à la méticilline (SARM) est l'une des principales BMR responsables d'infections nosocomiales [64].

2.1.1. *Staphylococcus aureus* (Rappel) :

- **Définition :**

Staphylococcus aureus (staphylocoque doré) appartient à la famille des staphylococcaceae qui sont des cocci à Gram positif et qui s'organisent en amas ou en grappe de raisin.

Staphylococcus aureus est une bactérie non exigeante aéro-anaérobie facultative capable de fermenter le glucose et de produire une catalase et une coagulase, elle est immobile et le plus souvent capsulée [65].

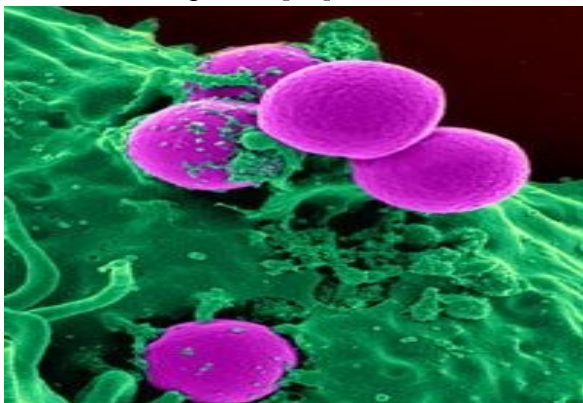


Figure 10 : Aspect de *Staphylococcus aureus* au microscope électronique [66]

- **Habitat :**

C'est un germe commensal de la peau et de muqueuses de l'homme et des animaux [67].

- **Pouvoir pathogène :**

Staphylococcus aureus peut impliquer chez l'humain de multi infections pyogènes : cutanée (furoncles, panaris, impétigo), cardiaque (endocardite), respiratoire (pneumonie), osseuse (ostéomyélite), systémique (septicémie) [68].

Ces infections sont liées à une série d'enzymes et de toxines extracellulaires comme les coagulases plasmatiques, les hémolysines, les leucocidines, les exfoliatines et la toxine du syndrome de choc toxique [69].

- **Résistance naturelle :**

Les souches sauvages de *Staphylococcus aureus* n'ont aucune résistance vis-à-vis les bêtalactamines. Par contre, elles sont résistantes aux quinolones [70].

2.1.2. *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) :

- **Définition :**

Le SARM est un staphylocoque qui a développé une résistance à la méticilline par modification de sa cible (PLP), cette résistance s'étend à toutes les bêtalactamines [71].

- **Historique :**

Les premières souches cliniques de SARM ayant été observées dès 1961, dans l'année qui a suivi la commercialisation de la méticilline. Vers 1980, les SARM étaient présents uniquement en milieu hospitalier. Puis, dans les années 2000, de nouveaux clones de cette bactérie ont été décrits comme responsables d'infections communautaires [72,73].

- **Mécanisme de résistance :**

La méticilline est une pénicilline M non hydrolysée par les pénicillinases. La résistance à la méticilline est principalement due à la production d'une nouvelle PLP, la «PLP2a» ayant une affinité diminuée pour les β -lactamines. Cette PLP2a est une transpeptidase qui peut catalyser à elle seule l'assemblage du peptidoglycane lorsque les autres PLP sont saturées par les β -lactamines [74,75].

La PLP2a est codée par le gène *mecA* situé sur un élément génétique mobile particulier qui s'intègre sur l'ADN chromosomique et qui est appelé « Staphylococcal Cassette chromosome *mec* » ou «SCC*mec* », retrouvé uniquement chez les souches résistantes à la méticilline [76].

Pour les SARM hospitaliers, le gène *mecA* est porté par un élément chromosomique qui contient également d'autres gènes de résistance aux métaux lourds et à d'autres antibiotiques, rendent compte du profil de multi-résistance [77].

2.2. Enterobactéries résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération :

Parallèlement à l'utilisation massive des β -lactames, les β -lactamases bactériennes ont évolué vers la diversification, l'élargissement de leur spectre d'activité, et leur diffusion parmi de nombreuses espèces d'entérobactéries [61,78]

2.2.1. Les Entérobactéries (Rappel) :

- **Définitions**

Les Enterobacteriaceae constituent l'une des familles les plus importantes dans le monde bactérien. Cette famille comprend de nombreux genres répondant aux critères suivants :

- Bacilles à Gram négatif.
- Aéro-anaérobies facultatifs.
- Mobiles ou immobiles.
- Facilement cultivables.
- Fermentent le glucose avec ou sans production de gaz.
- Réduisent les nitrates en nitrites.
- Dépourvus d'oxydase [79,80].



Figure 11 : Aspect d'*Escherichia coli* au microscope électronique [81]

La famille des Entérobactéries comprend actuellement 100 espèces répertoriées. Les espèces les plus communément isolées en bactériologie clinique appartiennent à 12 genres : *Escherichia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Protus*, *Providencia*, *Moranella*, *Citrobacter*, *Hafnia*, *Yersinia*.

Les différences entre les nombreux genres et espèces viennent de critères plus précis, comme la fermentation des différents sucres, la production ou non de sulfure, la présence ou l'absence d'enzymes du métabolisme (désaminases, décarboxylases) [79,80].

- **Habitat :**

Les entérobactéries sont des hôtes du tube digestif de l'homme et de nombreux animaux où ils sont retrouvés l'état commensal. Mais cette localisation digestive n'est pas exclusive. On les retrouve également dans l'environnement (sols, eaux) [82].

- **Pouvoir pathogène :**

Les espèces pathogènes possèdent une grande variabilité dans leurs comportements et leurs agressivités chez l'hôte. On distingue alors deux groupes d'entérobactéries pathogènes :

- Les Entérobactéries pathogènes opportunistes : Elles sont susceptibles de déclencher une infection chez un sujet immunodéprimé, elles sont retrouvées surtout en milieu hospitalier, ce qui les a mis sur le même pied que d'autres germes d'hôpitaux tels que le *Staphylococcus* et le *Pyocyanique* dans les infections respiratoires, urinaires et abdominales en particulier iatrogènes en post-opératoire.

Chez l'homme, les entérobactéries sont responsables d'environ 50 % des infections nosocomiales. Exemple : *Serratia*, *Klebsiella* [83].

- Les entérobactéries pathogènes spécifiques : leur point d'entrée. Certaines espèces provoquent des pathologies spécifiques :

Salmonella typhi est l'agent responsable de la fièvre typhoïde ; *Shigella dysenteriae* est l'agent responsable de la dysenterie bacillaire ; *Escherichia coli* entérotoxique est l'agent responsable de gastro-entérite infantile ou GEI ; *Yersinia pestis* est l'agent responsable de la peste [84].

- **Résistance naturelle :**

Escherichia coli est une bactérie naturellement sensible à toutes les β -lactamines, malgré la présence d'une céphalosporinase chromosomique d'espèce de classe C qui est exprimée à très bas niveau (présente mais non détectable) [85]. Les résistances naturelles des autres espèces sont détaillées dans le tableau.

Tableau 7 : La résistance naturelle des Entérobactéries [86]

Bactérie	AMP/ AMX	AMC	TIC/ PIP	CIG	FOX	GEN	TCY	COL	NIT
----------	-------------	-----	-------------	-----	-----	-----	-----	-----	-----

<i>Klebsiella spp</i>	R		R						
<i>C.koseri</i>	R		R						
<i>C.freundii</i>	R	R		R	R				
<i>E.cloacae</i>	R	R		R	R				
<i>E.aerogenes</i>	R	R		R	R				
<i>S.marcescens</i>	R	R		R				R	
<i>P.mirabilis</i>							R	R	R
<i>P.vulgaris</i>	R			R			R	R	R
<i>M.morganii</i>	R	R		R			R	R	R
<i>P.stuartii</i>	R	R		R		R	R	R	R
<i>Y.enterocolitica</i>	R	R	R	R	R				

R : résistant

AMP : Ampicilline

AMX : Amoxicilline

TIC : Ticarcilline

PIP : Pipéracilline

C1G : Céphalosporine de 1^{ère} génération

FOX : céfoxitine

GEN : Gentamicine

TCY : Tétracycline

COL : colistine

NIT : Nétilmicine

2.2.2. Les Entérobactéries résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération :

L'expansion de la résistance des entérobactéries aux céphalosporines de troisième génération constitue probablement l'un des faits les plus marquants des deux dernières décennies [87].

Cette résistance est principalement assurée par la production de β -lactamases à spectre étendu et de céphalosporinases plasmidiques (AmpC). Ces enzymes confèrent une résistance élevée à la plupart des bêta-lactamines thérapeutiques (à l'exception notable des carbapénèmes chez l'Homme), et leurs gènes, principalement localisés sur des plasmides, diffusent très facilement entre bactéries [88].

- **Définition, classification et mécanisme de résistance des β -lactamases :**

Les β -lactamases sont historiquement décrites en 4 classes selon la classification dite d'Ambler [89-90].

Classification d'Ambller: [91]

Aussi appelée *classification structural* c'est la première classification basée sur des critères scientifiques.

Elle a été proposée en 1980 par Ambler et distinguait initialement deux classes d'enzymes ; elle en compte aujourd'hui quatre :

-Classe A : Une classe de serine enzymes :

Les enzymes de ce groupe sont des sérines β -lactamases. Par définition, cette classe regroupe les pénicillinases et les céphalosporinases qui sont inhibées par l'acide clavulanique (AC).

Deux grands ensembles se distinguent au sein de ce groupe en fonction des supports génétiques.

Tout d'abord, les enzymes principalement chromosomiques, puis les enzymes préférentiellement plasmidiques.

Ces enzymes ont une tendance importante à évoluer en élargissant leur spectre d'inhibition donnant des BLSE qui hydrolysent les céphalosporines à large spectre.

- Classe B :

Les enzymes de cette classe sont des métallo-enzymes car ils sont dépendants de la présence d'ions zinc ou magnésium. Ils peuvent être inhibées in vitro en présence de chélateurs d'ions, comme l'EDTA par exemple, mais l'acide clavulanique est inefficace.

Phénotypiquement, ces enzymes confèrent la résistance à diverses β -lactamines telles que les pénicillines, avec une sensibilité variable de la pipéracilline, des céphalosporines de 3^{ème} génération, les carbapénèmes ou encore des céphamycines. Seul l'aztréonam semble peu ou pas inactivé.

- Classe C :

Elle est constituée de céphalosporinases chromosomiques (AmpC) ou plasmidiques, résistantes à l'acide clavulanique.

- Classe D :

C'est la classe possédant le moins d'enzymes et certainement la plus éloignée phylogéniquement des 3 autres classes. Elle est assez hétérogène avec environ 54 enzymes qui ont moins de 50% d'homologies entre elles.

Cette classe regroupe les β -lactamases appelées « oxacillinases » ou OXA. En effet, elles sont caractérisées par leur taux d'hydrolyse pour la cloxacilline et l'oxacilline.

Ces β -lactamases sont peu inhibées par l'acide clavulanique ou le tazobactam. La majorité des OXA n'hydrolyse pas les céphalosporines de large spectre. Certaines sont inhibées, in vitro, par les ions Cl^-

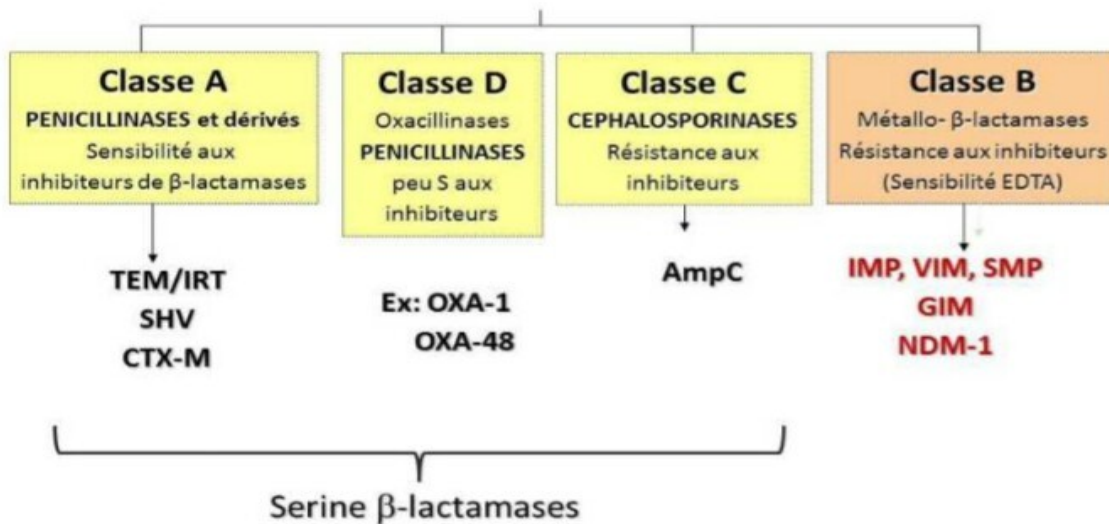


Figure 12 : Différentes classes de bêta-lactamases selon la classification d'Ambler [92]

Les BLSE sont des enzymes, de type pénicillinases, qui hydrolysent toutes les bêtalactamines même les C3G, excepté les inhibiteurs de bêtalactamases, les céphamycines et les carbapénèmes. Leur support étant plasmidique, elles sont transférables de bactérie à bactéries, de même espèce ou d'espèces différentes. Elles sont souvent associées à des résistances à d'autres familles d'antibiotiques comme les aminosides et les fluoquinolones [93].

Trois types de BLSE sont prépondérants : il s'agit de **TEM**, **SHV** et **CTX-M**. Les BLSE de type TEM ou SHV étaient essentiellement isolées chez *Klebsiella pneumoniae*, et CTX-M chez *Escherichia coli* [94].

Ainsi TEM et SHV restaient essentiellement cantonnées à l'hôpital, alors que CTX-M diffusait beaucoup plus largement dans la communauté [95].

2.3. *Pseudomonas aeruginosa* multirésistant PAMR :

Pseudomonas aeruginosa est une bactérie ubiquitaire pathogène opportuniste pouvant être à l'origine d'infections nosocomiales et communautaires. Elle se distingue par sa capacité à acquérir des résistances aux différents antibiotiques [96].

2.3.1. *Pseudomonas aeruginosa* (Rappel) :

- **Définition :**

Pseudomonas aeruginosa ou pyocyanique appartient au genre *Pseudomonas*, de la famille des *pseudomonaceae*. C'est un bacille à Gram négatif très fin asporulé, mobile grâce à un cil polaire qui joue un rôle important dans la pathogénicité. C'est une bactérie non exigeante, aérobie strict, elle possède une oxydase et une catalase. Ces bactéries peuvent produire deux pigments : la pyocyanine (vert-bleu) et la pyoverdine (jaune-vert fluorescents) [97-98].



Figure 13 : Aspect de *Pseudomonas aeruginosa* au microscope électronique [99,100]

- **Habitat :**

Pseudomonas aeruginosa est ubiquitaire, se retrouve particulièrement en milieu humide. C'est une bactérie de l'environnement hospitalier par excellence [101].

- **Pouvoir pathogène :**

Pseudomonas aeruginosa est un agent pathogène opportuniste qui se retrouve dans une variété d'infection (le plus souvent chez les immunodéprimés) notamment des pneumonies, des bactériémies, des infections urinaires d'origine nosocomiale, mais également dans des infections de la peau et des tissus mous. Elle sévit particulièrement en milieu hospitalier surtout dans les services de réanimation [102].

Pseudomonas aeruginosa peut sécréter un vaste éventail de toxines extracellulaires, notamment l'exotoxine Aet des entérotoxines [103].

- **Résistance naturelle :**

Pseudomonas aeruginosa est naturellement résistant à un grand nombre d'antibiotiques en raison :

- de la production d'une β -lactamase chromosomique inductible de classe C
- d'une mauvaise perméabilité membranaire (système d'efflux) [104].

Pseudomonas aeruginosa est résistant aux : aminopénicilline, C3G, C2G, céfotaxime, ceftriaxone, kanamycine, tétracyclines, chloramphénicol, triméthoprime, quinolones [86].

2.3.2. *Pseudomonas aeruginosa* multirésistant «PAMR» :

- **Définition :**

En absence d'une définition standardisée, la multi-résistance chez *Pseudomonas aeruginosa* est habituellement décrite comme la résistance à au moins trois classes d'antibiotiques actifs sur les souches sauvages [105-106].

- **Historique :**

La résistance de *Pseudomonas aeruginosa* à l'imipénème, a apparu pour la première fois en 1986 [107].

- **Mécanisme de résistance :**

Les souches de PAMR cumulent constamment plusieurs mécanismes de résistance par mutations et acquisitions de gènes. L'analyse moléculaire de souches résistantes a montré la résistance de :

-***Pseudomonas aeruginosa* à la CAZ :** la résistance résulte des mutations entraînant une surproduction de la céphalosporinase constitutive AmpC, et une acquisition d'un gène plasmidique qui code pour BLSE [108].

- ***Pseudomonas aeruginosa* à L'IPM :** le principal mécanisme de résistance aux carbapénèmes reste l'imperméabilité par mutation inactivatrice d'*opéronD* (*oprD*), gène codant la protéine D2. La perte de cette porine de la membrane externe confère une résistance de haut niveau à l'imipénème [109].

- ***Pseudomonas aeruginosa* à la CIP :** la résistance à la ciprofloxacine dans cette espèce est exclusivement chromosomique. Elle émerge par mutations des gènes des topoisomérases II (*GyrA*) et /ou de ceux régulant l'expression des systèmes d'efflux. Les mutations de *GyrA* semblent pouvoir induire seules une résistance de haut niveau, cependant les systèmes d'efflux actif sont responsables d'une résistance de bas niveau [110-111].

2.4. *Acinetobacter baumannii* multirésistant (ABMR) :

Les bactéries du genre *Acinetobacter* sont restées très longtemps méconnues en raison de leur faible pouvoir pathogène et de leur taxonomie changeante. Depuis les années 1980, ces bactéries ont développé de multiples mécanismes de résistance vis-à-vis les ATB et ont pris

une place importante parmi les BMR responsables d'infection nosocomiales, et plus particulièrement en réanimation [112].

2.4.1. *Acinetobacter baumannii* (Rappel) :

- **Définition :**

Le genre *Acinetobacter* est rattaché à la famille des *Moraxellaceae* (qui comporte également le groupe *Moraxella-Psychrobacter*) [113-114].

Acinetobacter baumannii est un coccobacille à Gram négatif, non fermentaire, immobile, aérobic stricte, catalase positive et oxydase négative. L'*Acinetobacter* croit rapidement sur les milieux nutritifs (gélose au sang de mouton ou soja tryptique) à 37 °C. Les colonies apparaissent lisses, opaques, de couleur jaune pale à grisatre [115-116]

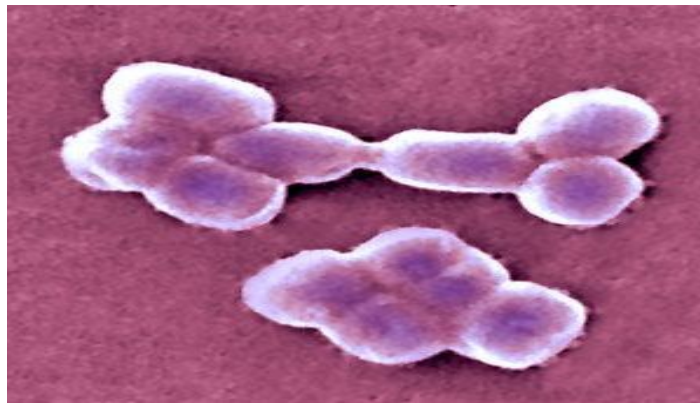


Figure 14 : Aspect d'*Acinetobacter baumannii* au microscope électronique [117]

- **Habitat :**

Bien que la plupart des espèces d'*Acinetobacter* soient ubiquitaires (sols, eau, végétaux, hommes), *Acinetobacter baumannii* n'a pas de réservoir naturel connu en dehors de l'hôpital.

Lors d'épidémies hospitalières, *Acinetobacter baumannii* est retrouvé dans l'environnement immédiat du malade (appareils de ventilation, lit, matelats, tables...) et dans l'environnement humide (siphons de lavabo, linge humide...) ainsi que sur les mains des soignants. En effet, ce genre possède une capacité de survie prolongée dans l'environnement, car il résiste bien à la dessiccation [118,119,120].

- **Pouvoir pathogène :**

Acinetobacter baumannii est l'espèce impliquée dans les infections nosocomiales (90 à 95) % des *Acinetobacter* isolés des prélèvements pathologiques de patients sont des « *baumannii* ».

Acinetobacter baumannii est le plus souvent responsable de pneumopathies, en particulier chez les patients sous ventilation mécanique. Il peut aussi être la cause de bactériémies et plus rarement d'infection de la peau et des tissus mous, d'infection urinaires, de méningites, d'endocardites, de kératites, et d'endophtalmies [121].

- **Résistance naturelle :**

Acinetobacter baumannii est naturellement résistant à de nombreux antibiotiques tels que les aminopénicillines, les C1G et les C2G, fosfomycine, triméthoprime ainsi que l'értapénème, l'acide pipémidique et la norfloxacine (mais pas à l'acide nalidixique). Deux β -lactamases participent à la résistance naturelle de *Acinetobacter baumannii* : AmpC (une céphalosporinase non inductible exprimée à bas niveau) et une oxacillinase [122].

2.4.2. *Acinetobacter baumannii* multirésistant (ABMR) :

- **Définition :**

Les espèces d'*Acinetobacter* sont des bactéries marquées par leur extrême capacité à acquérir des mécanismes de résistance, elles sont dites BMR lorsqu'elles présentent une résistance à la céftazidime (CAZ-R) et /ou à l'imipénème (IPM-R) et/ou à la ciprofloxacine (CIP-R). Comme elles peuvent être totorésistantes (BTR) lorsqu'elles sont résistantes à l'ensemble de ces ATB [113-123].

- **Historique :**

En l'espace 40 ans, *Acinetobacter baumannii*, est passé du statut de « bactérie sans grand intérêt en infectiologie » car peu pathogène et sensible à la plupart des antibiotiques commercialisés à cette époque, à celui de bactérie championne de la « multi-résistance » [124].

- **Mécanisme de résistance :**

Les mécanismes de résistance acquise sont extrêmement nombreux. Pour la :

-**CAZ-R** : résulte d'une hyperproduction des β -lactamases de type céphalosporinases (*Acinetobacter* chromosomal Enzyme : ACE-1 et ACE-2) suite à une mutation chromosomique. Ces enzymes inhibent les C1G, C2G et C3G, les aminopénicillines, les uréidopénicillines...

- **IPM-R** : le principal mécanisme de résistance aux carbapénèmes est la sécrétion de carbapénémases de type oxacillinase qui peuvent être quasi-spécifiques d'*Acinetobacter baumannii*.

Il existe d'autres mécanismes : altération de PLP – modification de la perméabilité membranaire (modification de la structure des lipopolysaccharides).

- **CIP-R** : les mécanismes de résistance aux quinolones sont liés à une ou des mutations sur l'ADN-gyrase. Les souches présentant des CMI élevées vis-à-vis de la ciprofloxacine présentent une substitution de Serine-83 par une leucine et d'Alanine-84 par une proline [125]

2.5. *Streptococcus pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP):

Les pneumocoques sont définis comme des cocci à Gram positif disposés, le plus souvent en diplocoques ou courtes chainettes.

Ils possèdent une capsule de taille importante révélée par agglutination.

Ils sont classés parmi les streptocoques oraux. En effet, *in vitro* sur gélose au sang incubé en atmosphère aérobie ou enrichie en CO₂, on observe autour des colonies une hémolyse de type α [126].

Streptococcus pneumoniae est un commensal de la flore oro-pharyngée, il est souvent impliqué dans les infections respiratoires de l'enfant et de l'adulte, prédominant aux âges extrêmes, et responsable d'otite, de sinusite, de pneumopathie ou de méningite [127].

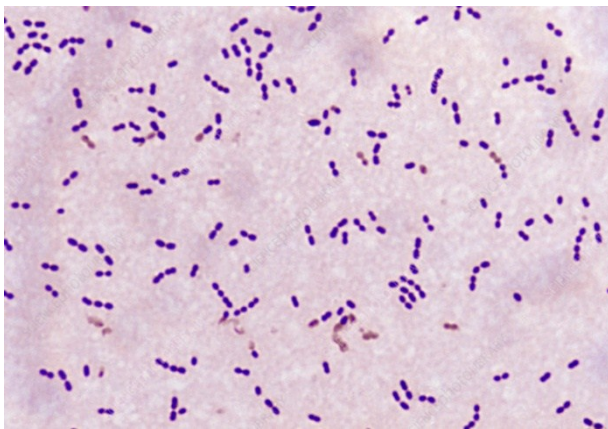


Figure 15 : Aspect de *Streptococcus pneumoniae* au microscope [128]

Les pneumocoques étaient initialement très sensibles à la pénicilline.

Le PSDP est un pneumocoque qui a développé une résistance à la pénicilline G, le mécanisme de résistance est lié à des modifications qualitatives et quantitatives des PLP par des échanges de gènes de PLP entre streptocoques oraux commensaux (*Streptococcus mitis*, *Streptococcus salivarius*, ...) et *Streptococcus pneumoniae* [129].

Cette résistance s'exprime à des niveaux différents selon la bêta-lactamine concernée.

Parmi les bêta-lactamines les plus actives sur les PSDP: l'amoxicilline, la ceftriaxone, le céfotaxime et l'imipénème [130].

2.6. β -lactamase négative ampicilline résistant *Haemophilus influenzae* (BLNARh):

Haemophilus influenzae se présente sous la forme de petits bacilles (coccobacilles) à Gram négatif. Il existe aussi des formes longues, traduisant un polymorphisme qui peut être observé dans certains produits pathologiques (liquide céphalo-rachidien).

Il fait partie de la flore normale des muqueuses des voies respiratoires supérieures de l'enfant et de l'adulte, Les souches sont habituellement non capsulées. Le portage de souches capsulées, de type b ou d'autres sérotypes est peu fréquent [126].

Les infections à *Haemophilus influenzae* sont avant tout communautaires, infections de la sphère ORL et de l'appareil bronchopulmonaire provoquées par des souches non capsulées opportunistes et manifestations invasives provoquées par des souches capsulées [131].

Haemophilus influenzae est une espèce naturellement résistante aux Pénicilline G-Pénicilline M-Glycopeptides et Macrolides [132].

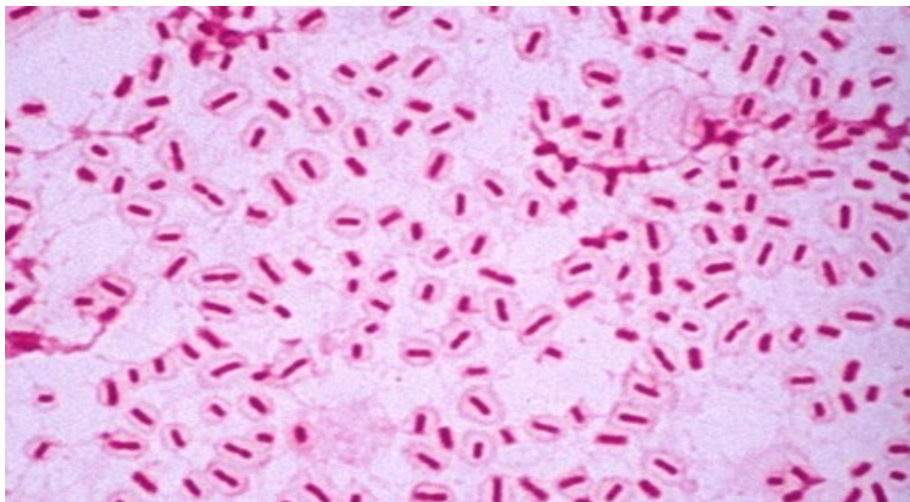


Figure 16 : Aspect d'*haemophilus influenzae* au microscope [133]

BLNAR est un *Haemophilus influenzae* qui développe une résistance acquise à la Pénicilline A-Pénicilline A + acide clavulanique-Céphalosporines par la modification de la cible par production de protéines liant la pénicilline (PLP) de moindre affinité aux β -lactamines (la PLP3) [126].

CHAPITRE V : EVOLUTION DE LA RESISTANCE BACTERIENNE CHEZ LES PRINCIPALES BACTERIES D'INTERET CLINIQUE :

L'évolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques dans un pays est le reflet de la consommation de ces derniers. La surveillance épidémiologique de cette résistance permet de redéfinir le spectre d'activité des antibiotiques et sert de guide à une meilleure prescription.

Dans ce chapitre nous nous sommes proposé d'observer sur une période prolongée (entre 2012 et 2016), l'évolution de la résistance des principales bactéries isolées en Algérie vis-à-vis des molécules antibiotiques habituellement prescrites [13].

1. Facteurs favorisant la résistance aux antibiotiques :

1.1. Mauvais usage des antibiotiques :

Les problèmes d'identifications bactériennes dus à l'équipement insuffisant des laboratoires rendent le diagnostic précis difficile face à une situation infectieuse.

Beaucoup de traitements antibiotiques prescrits de façon empirique face à une infection virale ou parasitaire (paludisme) sont inadaptés et inutiles.

Les antibiotiques sont souvent utilisés pour une durée trop courte et/ou à une dose trop faible, parfois pour des raisons économiques (problème du coût).

La qualité des antibiotiques est inégale : contrefaçons fréquentes ou utilisation de médicaments achetés « dans la rue » parfois à l'unité.

L'usage des antibiotiques est parfois mal contrôlé avec beaucoup d'automédications.

L'ensemble de ces phénomènes conduit à une augmentation des résistances qui est préoccupante.

1.2. Dissémination des bactéries résistantes

Elle se fait essentiellement par les contacts interhumains. Beaucoup de bactéries sont transmises par un défaut d'hygiène des mains. Certains gestes sont effectués avec une asepsie insuffisante ou avec du matériel mal stérilisé.

Les lieux de soins jouent également un rôle crucial. L'association de patients fragiles, d'une utilisation intensive et prolongée d'antimicrobiens avec des règles d'hygiène souvent déficientes favorise l'émergence et la dissémination de bactéries résistantes ou ultrarésistantes. Celles-ci sont responsables « d'infections nosocomiales » ou liées aux soins,

difficiles à traiter ou à prévenir. Ces infections peuvent également devenir communautaires avec des germes résistants.

La dissémination des bactéries est favorisée aussi lorsque certains malades porteurs de bactéries multirésistantes ou de tuberculose ne sont pas isolés.

1.3. Usage des antibiotiques chez les animaux

L'approche « One Health » rappelle que la santé humaine ne peut être envisagée seule et qu'elle est intimement liée aux santés animale et écosystémique [134].

L'augmentation des besoins alimentaires pour une population mondiale de plus en plus nombreuse a conduit à utiliser en routine dans les élevages des antibiotiques comme activateurs de croissance et agents de prévention.

En Amérique du nord et en Europe, on estime que 50 % des quantités d'antimicrobiens produites sont destinés aux animaux d'élevage et aux volailles. Ces pratiques ont contribué à l'augmentation de la présence de micro-organismes résistants qui peuvent se transmettre de l'animal à l'homme, comme les salmonelles [135].

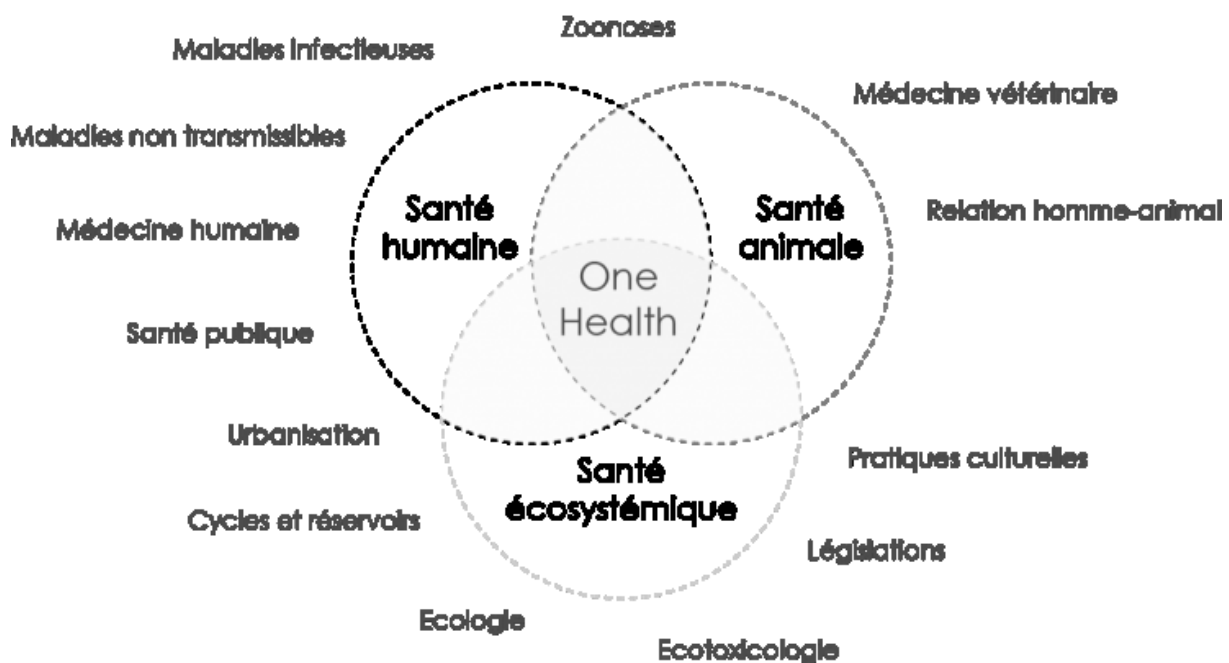


Figure 17 : Diagramme des interfaces « One Health » [136]

1.4. Pression de sélection exercée par les antimicrobiens :

La flore présente chez une personne normale comprend des milliards de souches microbiennes, parmi lesquelles certaines sont sensibles et d'autres résistantes.

L'utilisation d'antimicrobiens pour traiter une infection agit non seulement sur l'agent pathogène spécifique responsable de la maladie, mais décime également des populations d'organismes sensibles dans l'ensemble du corps (tube digestif en particulier).

Les souches résistantes prospèrent et se répandent, augmentant le risque, pour le patient, de contracter dans l'avenir une infection résistante [136].

2. Evolution de la résistance bactérienne en Algérie chez les principales bactéries selon le réseau national (2012 - 2016) :

2.1.Évolution de la résistance bactérienne d'*Escherichia coli* :

En pathologie humaine, *Escherichia coli* est le représentant de la famille des entérobactéries, elle occupe la plus grande partie de la flore bactérienne aérobie de l'intestin à raison de 10^8 par fèces. En ville, *Escherichia coli* est responsable de la plus fréquente des infections bactériennes : l'infection urinaire [137].

2.2. Evolution de la résistance aux β -lactamines :

A l'heure actuelle, les β -lactamines demeurent les molécules les plus utilisées dans le traitement des infections dues aux entérobactéries. Cette large utilisation est principalement liée à leur faible toxicité et à leur pouvoir bactéricide.

Tableau 8 : description de l'évolution de la résistance d'*Escherichia coli* aux β -lactamines selon le réseau national (2012-2016) [138].

	2012-2013	2014	2015	2016
AMP	75,97%	76,65%	78,9 %	76,36 %
AMC	40,58 %	48,82 %	45,76 %	38,69 %
CZO	54,19 %	50,88 %	46,57 %	46,31 %
CTX/CRO	20,22 %	16,49 %	18,69 %	21,26 %
IPM	1,15 %	0,62 %	0,28%	0,88 %

- **AMP** : Ampicilline
- **AMC** : Amoxicilline + acide clavulanique
- **CZO** : Céfazoline
- **CTX** : Céfotaxime
- **CRO** : Céftriaxone
- **IMP** : imipénème

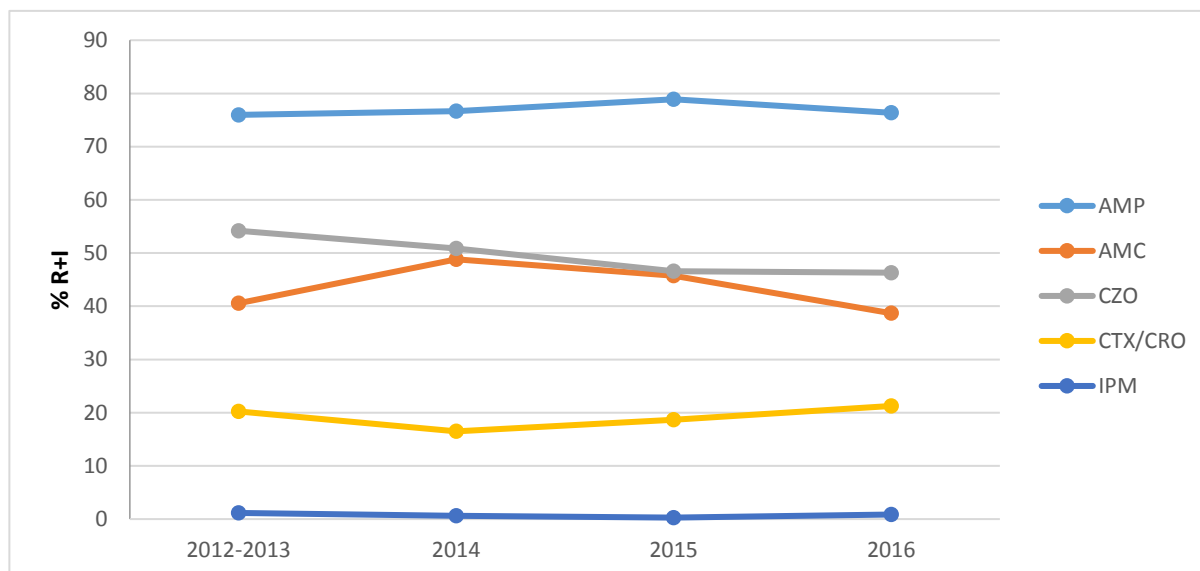


Figure 18 : description de l'évolution de la résistance d'*Escherichia coli* aux Blactamines selon le réseau national (2012-2016)

Pour les antibiotiques de la famille des β -lactamines, le pourcentage de la résistance aux Céfotaxime, Céftriaxone et l'ampicilline sont en nette progression :

- 20,22 % en 2012-2013 à 21,26% en 2016 pour Céfotaxime et Céftriaxone.
- 75.97% en 2012-2013 à 79,36% en 2016 pour l'ampicilline.

Les pourcentages de résistance à l'ampicilline sont plus élevés par rapport aux autres molécules

Pour l'Amoxicilline + l'acide clavulanique, le pourcentage passe de 40,58% en 2012-2013 de 48,82% en 2014, une cassure de la courbe est observée pour l'année 2015 (45,76%) pour continuer à diminuer en 2016 (38,69%)

Pour l'Imipénème, on note une diminution du pourcentage entre 2012-2013 (1.15%) et 2015 (0,28%), pour enregistrer une légère hausse en 2016 (0.88%).

2.3.Evolution de la résistance aux autres molécules antibiotiques :

Tableau 9: description de l'évolution de la résistance d'*Escherichia coli* aux autres molécules antibiotiques selon le réseau national (2012-2016) [138].

	2012-2013	2014	2015	2016
GEN	15,05 %	15,09 %	14,59 %	19,27 %
AMK	5,24 %	5,3 %	3,11 %	5,08 %
CIP	28,67 %	27,41 %	30,02 %	25,82 %
COL			0,3 %	2,14 %
SXT	50,38 %	46,45 %	46,83 %	48,03%

- **GEN**: Gentamycine
- **AMK**: Amikacine
- **CIP**: Ciprofloxacine
- **COL**: Colistine
- **SXT**: Sulfaméthoxasol + triméthoprime.

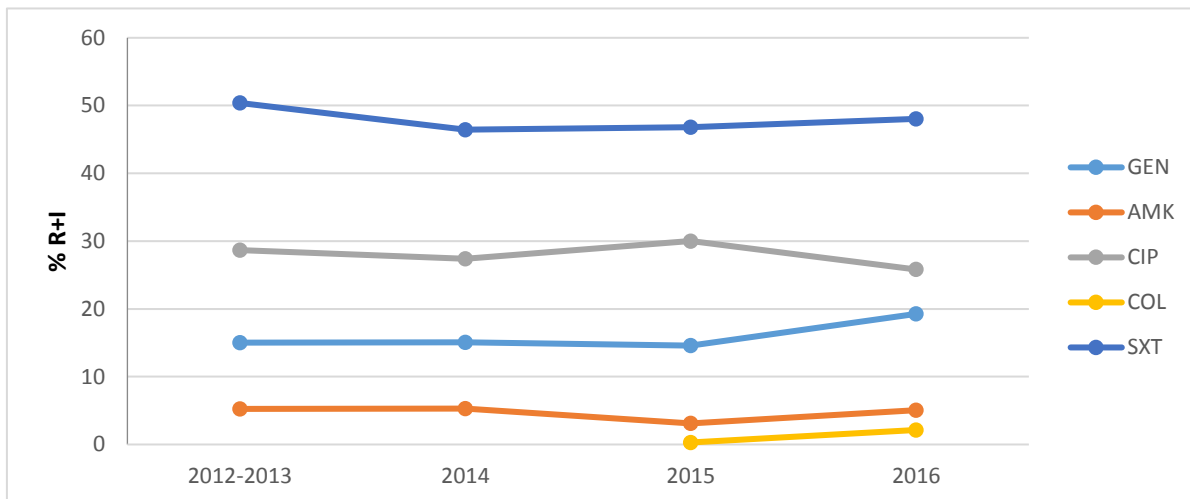


Figure 19 : description de l'évolution de la résistance d'*Escherichia coli* aux autres molécules antibiotiques selon le réseau national (2012-2016)

La résistance à la Gentamycine enregistre une légère augmentation entre 2012-2013 (15.05%) et 2014 (15.09%). En 2015, cette dernière marque une baisse (14.59%) pour passer en 2016 à un taux plus élevé (19.27%).

Pour l'Amikacine, on note un faible pourcentage entre 2012-2013 (5.24%) et 2015 (3.11%) suivi d'une augmentation de 5.08% en 2016.

Par contre, les pourcentages de la résistance au Ciprofloxacine sont importants : entre 2012-2013 (28,67%) et 2015 (30,02%) suivi d'une diminution en 2016 (25,82%).

La résistance à la Colistine est apparue en 2015 avec un pourcentage de 0,3% suivi d'une nette progression en 2016 (2,14%).

Cette apparition est expliquée par la détection du gène *mcr-1*. En 2011, deux souches humaines ont été isolées à l'ouest algérien, appartenant au même clone ST-405. La première à partir d'urines d'un patient polytraumatisé hospitalisé à l'hôpital de Sidi Belabbes. La seconde à partir d'une spermoculture d'un patient suivi au CHU d'Oran pour infertilité [139].

3. Évolution de la résistance bactérienne des staphylocoques :

Staphylococcus aureus représente l'une des meilleures illustrations de l'évolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques. Ce pathogène redoutable a su développé des résistances à chaque nouvel antibiotique utilisé en thérapeutique.

La plasticité de son génome lui confère la capacité de s'adapter à toutes les conditions environnementales, et notamment d'acquérir des gènes de résistance aux antibiotiques et de développer des mécanismes de régulation pour s'adapter à des concentrations croissantes d'antibiotiques [140].

3.1. Evolution de la résistance aux β -lactamines et aux aminosides :

Tableau 10: description de l'évolution de la résistance de *Staphylococcus aureus* aux β -lactamines et aux aminosides selon le réseau national (2012-2016) [138].

	2012-2013	2014	2015	2016
PEN	94,89 %	91,92 %	95,6 %	96,54 %
OXA	30,53 %	43,14 %	93,33 %	34,89 %
GEN	14,81 %	27,29 %	18,31 %	21,99 %
AMK	14,97 %	17,07 %	22,16 %	15,63 %

- **PEN** : Penicilline
- **OXA** : Oxacilline
- **GEN** : Gentamycine
- **AMK** : Amikacine

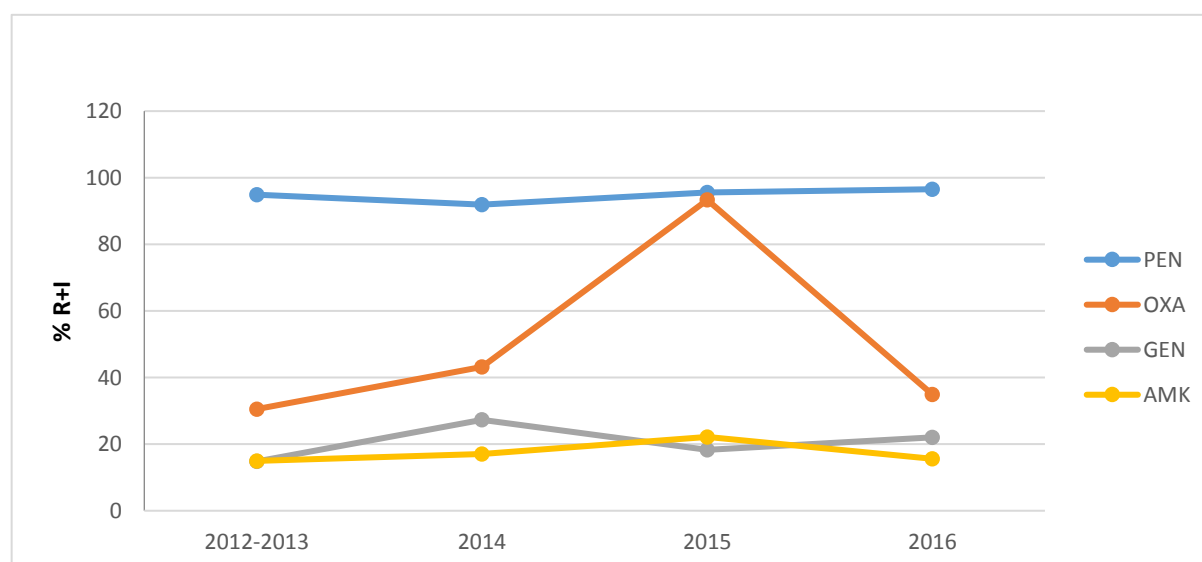


Figure 20 : description de l'évolution de la résistance de *Staphylococcus aureus* aux β -lactamines et aux aminosides selon le réseau national (2012-2016).

On constate une stabilité relative des pourcentages de résistance à la pénicilline (de 94,89% en 2012-2013 à 96,54% en 2016).

On observe une augmentation massive de pourcentage de la résistance à l'Oxacilline entre 2014 (43,14%) et 2015 (93,33%) puis une nette diminution en 2016 (34,89%).

Pour la gentamycine, on notera une courbe ascendante entre 2012-2013 (14.81%) et 2014 (27,29%), puis une baisse en 2015 (18,31%) suivi par une augmentation du pourcentage en 2016 (21,99%).

Pour l'Amikacine, une augmentation des pourcentages de résistance entre 2012-2013 (14,97%) et 2015 (22,16%), pour voir une diminution remarquable en 2016 (15,63%).

3.2. Evolution de la résistance aux autres molécules antibiotiques :

Tableau 11: description de l'évolution de la résistance de *Staphylococcus aureus* aux autres molécules antibiotiques selon le réseau national (2012-2016) [138].

	2012-2013	2014	2015	2016
ERY	26,28 %	32,81 %	31,75 %	32,41 %
PRI	3,33 %	2,7 %	2,32 %	9,33 %
FUS	30,21 %	27,23 %	33,76 %	35,18 %
RIF	5,79 %	7,02 %	6,37 %	8,65 %
OFX	15,15 %	16,45 %	21,34 %	20,2 %

- **ERY** : Erythromycine
- **PRI** : Pristinamycine
- **FUS** : Acide fucidique
- **RIF** : Rifampicine
- **OFX** : Ofloxacin

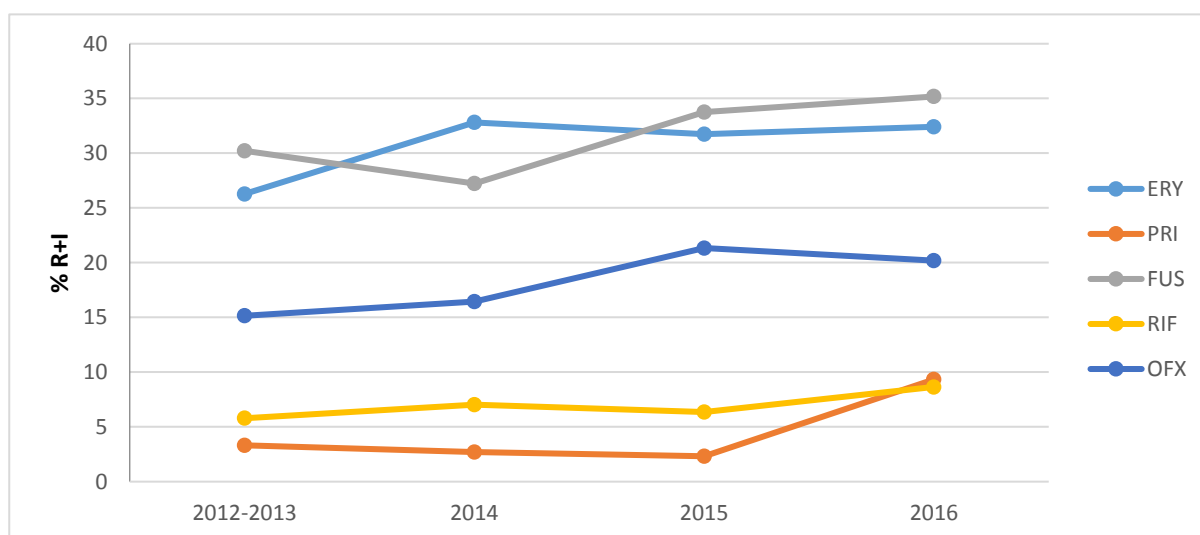


Figure 21 : description de l'évolution de la résistance de *Staphylococcus aureus* aux autres molécules antibiotiques selon le réseau national (2012-2016).

Les pourcentages de résistance à la plupart de ces antibiotiques sont restés quasiment constants ces dernières années. La résistance à l'Acide fucidique a atteint 35,18% en 2016. On notera cependant une courbe ascendante de Pristinamycine en 2016 (9,33%). Ainsi qu'une légère évolution de la résistance à la Rifampicine de 5,79% en 2012-2013 à 8,65% en 2016.

4. Evolution de la résistance bactérienne de *Pseudomonas aeruginosa* :

Pseudomonas aeruginosa est un agent pathogène opportuniste essentiellement responsable d'infections nosocomiales, considéré comme un microorganisme difficile à traiter [141].

Il est naturellement résistant aux pénicillines des groupes V, G, M et A, aux céphalosporines de première et deuxième génération, à la plupart des céphalosporines de troisième génération, aux quinolones de première génération et à la kanamycine, et est caractérisé par son aptitude particulière à acquérir et cumuler de nombreux mécanismes de résistance pendant le traitement d'une infection [142].

4.1. Résistance aux β -lactamines :

Les β -lactamines constituent la famille d'antibiotiques la plus fréquemment utilisée dans le traitement des infections à bactéries à Gram négatif, notamment *Pseudomonas aeruginosa*. Les bactéries se sont progressivement adaptées à ces antibiotiques par différents mécanismes de résistance, le plus souvent, par production d'enzymes β -lactamases [143].

Pseudomonas aeruginosa produit une céphalosporinase chromosomique naturelle, dite AmpC qui est faiblement exprimée chez les bactéries sauvages. L'expression du gène AmpC étant inductible, l'enzyme inactive la plupart des pénicillines et des céphalosporines. Cependant, diverses mutations peuvent entraîner la dérégulation permanente et stable du gène AmpC. Ces mutations peuvent toucher le gène AmpC lui-même ou les gènes qui rentrent dans sa régulation en induisant une résistance à toutes les β -lactamines, à l'exception des carbapénèmes [144].

Les céphalosporines de 4^e génération (céfépime, cefpirome), bien que théoriquement plus stables vis-à-vis de l'hydrolyse par céphalosporinases, sont rarement efficaces sur des souches surexprimant le gène ampC, car l'association d'un certain niveau de résistance naturelle au céfépime/cefpirome associée à l'hyper-expression de AmpC compromet totalement l'efficacité de ces molécules [145, 146]

Contrairement aux entérobactéries, le gène codant AmpC chez *Pseudomonas aeruginosa* n'a jamais été identifié sur des plasmides. Actuellement, la surproduction de céphalosporinases constitue le mécanisme de résistance à la ceftazidime le plus fréquemment

retrouvé chez les souches cliniques de *Pseudomonas aeruginosa* isolées dans divers pays [147, 148, 149 150].

Tableau 12 : description de l'évolution de la résistance de *Pseudomonas aeruginosa* aux β -lactamines selon le réseau national (2012-2016) [138].

	2012-2013	2014	2015	2016
TIC	31,82 %	41,62 %	40,17 %	43,94 %
TCC	32,81%	34,04 %	37,62 %	40,89 %
PIP	23,64 %	22,83 %	27,61 %	18,13 %
CAZ	15,31 %	15,4 %	14,82 %	10,02 %
ATM	17,07 %	20,17 %	3,77 %	14,87 %
IPM	10,27 %	15,41 %	15,27 %	17,42 %

- **TIC** : Ticarcilline
- **TCC** : Ticarcilline + acide clavulanique
- **PIP** : Pipéracilline
- **CAZ** : Céf tazidime
- **ATM** : Aztreonam
- **IPM** : Imipénème

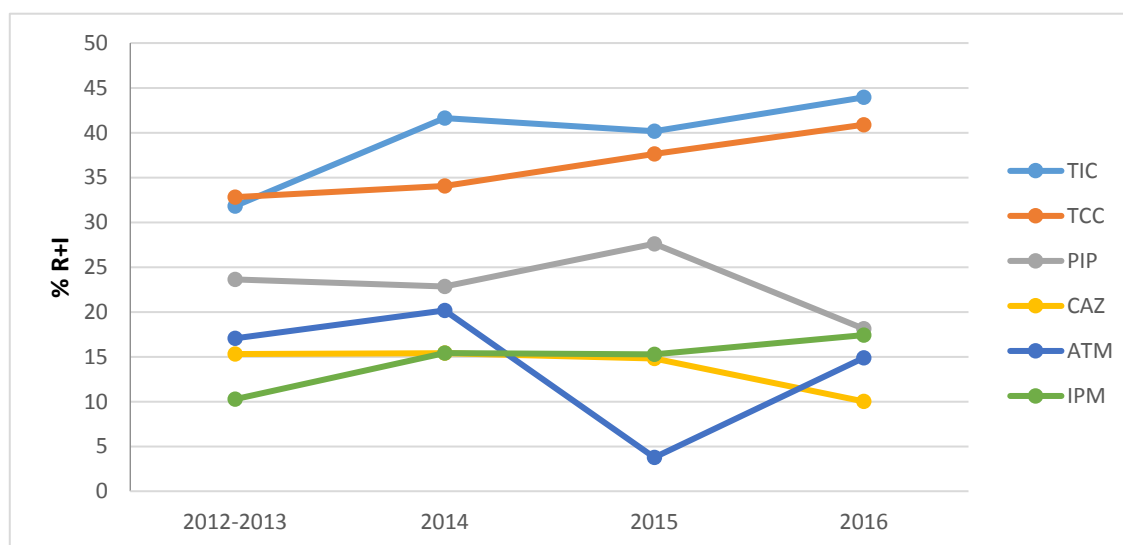


Figure 22 : description de l'évolution de la résistance de *Pseudomonas aeruginosa* aux β -lactamines selon le réseau national (2012-2016)

L'augmentation des pourcentages de résistance aux : Ticarcilline, Ticarcilline + acide clavulanique et l'Imipénème est détectée pendant cette période.

Une stabilité relative du pourcentage de la résistance au Céf tazidime entre 2012-2013 (15,31%) et 2015 (14,82%), suivi d'une diminution en 2016 pour atteindre 10,02%.

4.2. Résistance aux aminosides :

Tableau 13: description de l'évolution de la résistance de *Pseudomonas aeruginosa* aux aminosides selon le réseau national (2012-2016) [138].

	2012-2013	2014	2015	2016
GEN	10,89 %	16,35 %	18,4 %	18,2%
TOB	10,59 %	12,12 %	10,05 %	8,74 %
AMK	6,41 %	11,62 %	9,6 %	11,01 %

- **GEN** : Gentamycine
- **TOB** : Tobramycine
- **AMK** : Amikacine

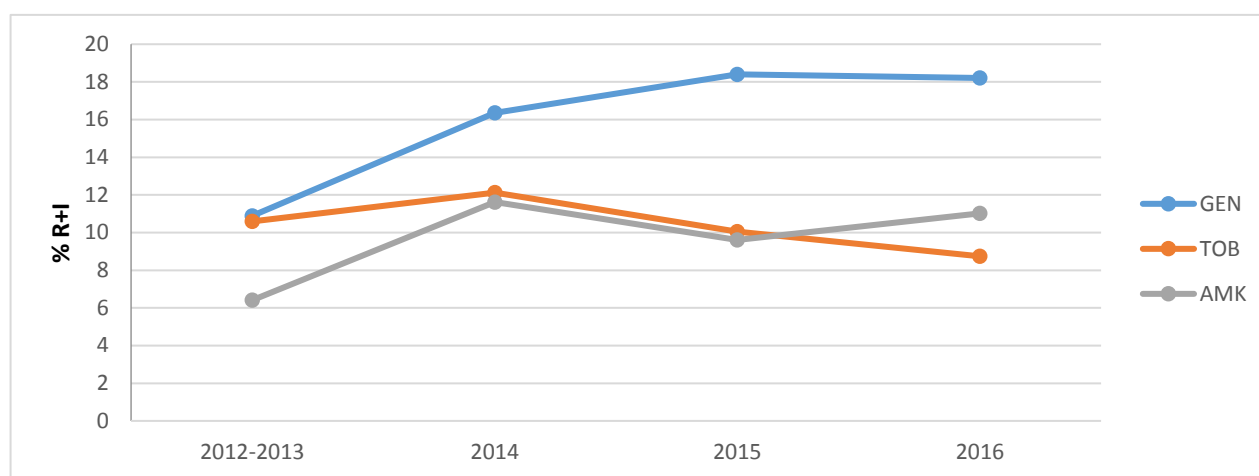


Figure 23 : description de l'évolution de la résistance de *Pseudomonas aeruginosa* aux aminosides selon le réseau national (2012-2016)

Pour les aminosides on notera une augmentation des pourcentages de résistance à la gentamycine (de 10,89% à 18,2%) et à l'Amikacine (de 6,41% à 11,01%) entre 2012-2013 et 2016. Le pourcentage de la Tobramycine passe de 10,59% en 2012-2013 à 8,74 % en 2016, passant par une légère ascension en 2014 (12,12%).

5. Evolution de la résistance bactérienne d'*Entérocooccus faecium* :

Les entérocoques sont des coques à métabolisme aéro-anaérobie, dites cocci à Gram positif, présentant habituellement sous forme de chaînettes.

Ce sont des pathogènes opportunistes causant des septicémies, infections urinaires, ou abdominales d'origine intestinale. Ils sont la cause de plus de 10 % des infections nosocomiales [151].

Les entérocoques possèdent de nombreuses résistances naturelles aux antibiotiques comme les aminosides (à bas niveau), les fluoroquinolones, les céphalosporines ou encore la

clindamycine chez toutes les espèces sauf *Enterococcus faecium*, *Enterococcus hirae* et *Enterococcus durans*.

Ces nombreuses résistances naturelles expliquent en partie l'émergence de certaines espèces comme germes opportunistes nosocomiaux [152].

Enterococcus faecium est l'espèce qui se distingue des autres espèces d'entérocoques par sa granderésistance aux antibiotiques. En effet, il a été démontré par différentes études qu'à la fin des années 90, environ 2% des souches de *Enterococcus faecalis* étaient résistantes à la vancomycine alors que 80% des souches de *Enterococcus faecium* étaient résistantes à l'ampicilline et 50% résistantes à la vancomycine [153].

En plus de ces résistances dites naturelles, de nombreuses résistances acquises aux principales classes d'antibiotiques utilisées dans le traitement des infections à entérocoques que sont les pénicillines, les glycopeptides et les aminosides lorsque ces derniers sont utilisés en association (haut niveau de résistance) [154].

Tableau 14: description de l'évolution de la résistance d'*Enterococcus faecium* aux antibiotiques selon le réseau national (2012 – 2016) [138].

	2012-2013	2014	2015	2016
AMP	86,41%	68,94 %	81,05 %	77,44 %
GEH	38,71 %	60,77 %	39,62 %	63,93 %
ERY	87,4 %	88,61 %	92,68 %	87,97 %
VAN	21,6 %	7,14 %	0,63 %	16,93 %
LVX	70,49 %	69,57 %	73,33 %	78,79 %

- **AMP** : Ampicilline
- **GEH** : Gentamycine à haut niveau
- **ERY** : Erythromycine
- **VAN** : Vancomycine
- **LVX** : Lévofoxacine

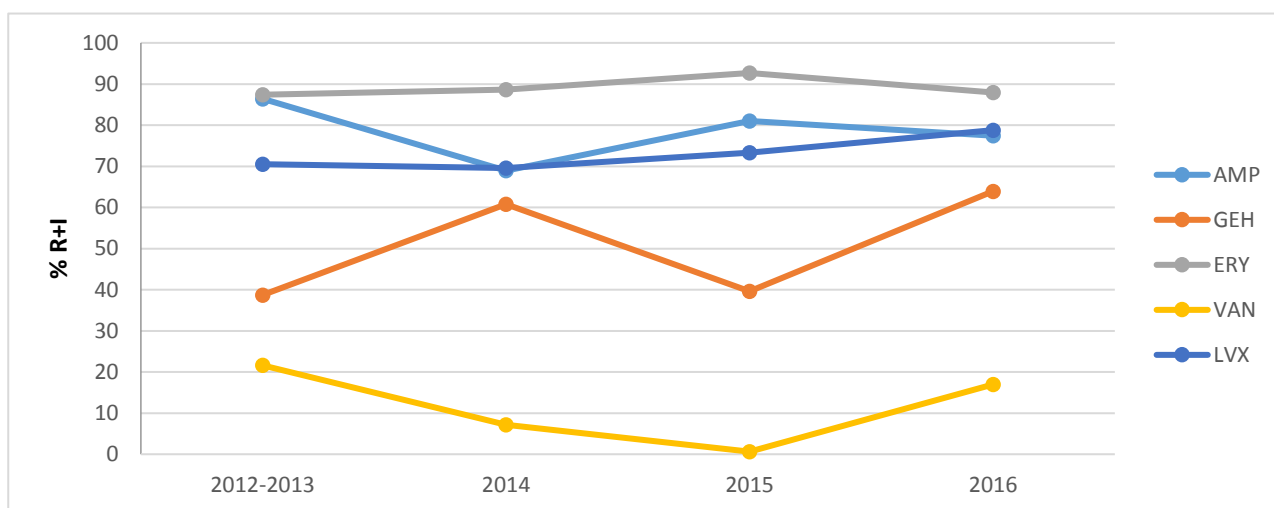


Figure 24 : description de l'évolution de la résistance d'*Enterococcus faecium* aux antibiotiques selon le réseau national (2012-2016)

Pour la Gentamycine à haut niveau, on observe une fluctuation : en 2012-2013 (38,71%), en 2014 (60,77%), en 2015 (39,62%) et en 2016 (63,93%).

Une stabilité des résistances aux Lévofloxacine et Erythromycine dans cette période.

Une diminution du pourcentage de la résistance au Vancomycine entre 2012-2013 (21,6%) et 2015 (0,63%), puis une augmentation en 2016 (16,93%).

6. Evolution de la résistance bactérienne d'*Acinetobacter baumannii* :

L'*Acinetobacter baumannii* est un coccobacille à Gram négatif qui a attiré énormément d'attention depuis 40 ans comme étant le plus important pathogène bactérien émergent. En effet, il est passé d'une bactérie considérée comme peu pathogène et multi-sensible à la bactérie pionnière dans la multirésistance aux antibiotiques.

L'émergence et la diffusion des bactéries multi-résistantes sont des problèmes majeurs et préoccupants. Cela est particulièrement vrai pour les agents pathogènes nosocomiaux tels que les *Acinetobacter*. Ces espèces sont capables de résister à plusieurs classes d'antibiotique en raison des mécanismes intrinsèques ou naturels, mais surtout acquis au cours du temps.

Résistance naturelle :

Les *Acinetobacter* sont naturellement résistants aux aminopénicillines, à l'aztréonam, aux céphalosporines de 1^{ère} et 2^{ème} génération, à l'ertapénème, à la fosfomycine, au triméthoprime et aux furanes.

Il possède plusieurs céphalosporinases qui permettent d'hydrolyser les aminopénicillines et les céphalosporines de première et de deuxième génération [155].

Résistance acquise :

Multirésistance aux antibiotiques :

La prise en charge des infections à *Acinetobacter baumannii* est difficile en raison de sa capacité à acquérir la multirésistance, laissant seulement quelques antibiotiques à utiliser. En effet, *Acinetobacter baumannii* combine l'acquisition des gènes de résistance et la surexpression de pompes d'efflux pour survivre dans les milieux hospitaliers [156].

La multirésistance aux antibiotiques est normalement définie comme la résistance aux agents antimicrobiens d'au moins trois classes différentes, cependant pour l'*Acinetobacter baumannii* la multirésistance est définie par une résistance touchant la Ceftazidime et/ou l'Imipénème avec une résistance touchant les autres familles d'antibiotiques notamment les Aminosides [157].

On parle d'une souche d'*Acinetobacter baumannii* Ultra résistante (Extensive-Drug Resistant) quand elle est résistante à tous les antibiotiques à l'exception d'une ou deux molécules. Une souche est dite pan résistante quand elle est résistante à presque tous les antibiotiques commercialisés y compris toutes les Carbapénèmes, les Céphalosporines, l'Aztréonam, les Aminosides et la Ciprofloxacine [158].

6.1.Résistance aux β -lactamines :

Tableau 15: description de l'évolution de la résistance d'*Acinetobacter baumannii* aux β -lactamines selon le réseau national (2012-2016) [138].

	2012-2013	2014	2015	2016
TIC	85,23 %	85,31%	87,69 %	78,06 %
TCC	91,47 %	88,84 %	87,65 %	79,12 %
PIP	86,79 %	91,77 %	92,16 %	90,07 %
CAZ	87,13 %	87,1 %	88,34 %	79,72 %
IPM	70,63 %	77,49%	79,04 %	66,44%

- **TIC** : Ticarcilline
- **TCC** : Ticarcilline + acide clavulanique
- **PIP** : Pipéracilline
- **CAZ** : Céftazidime
- **IPM** : Imipénème

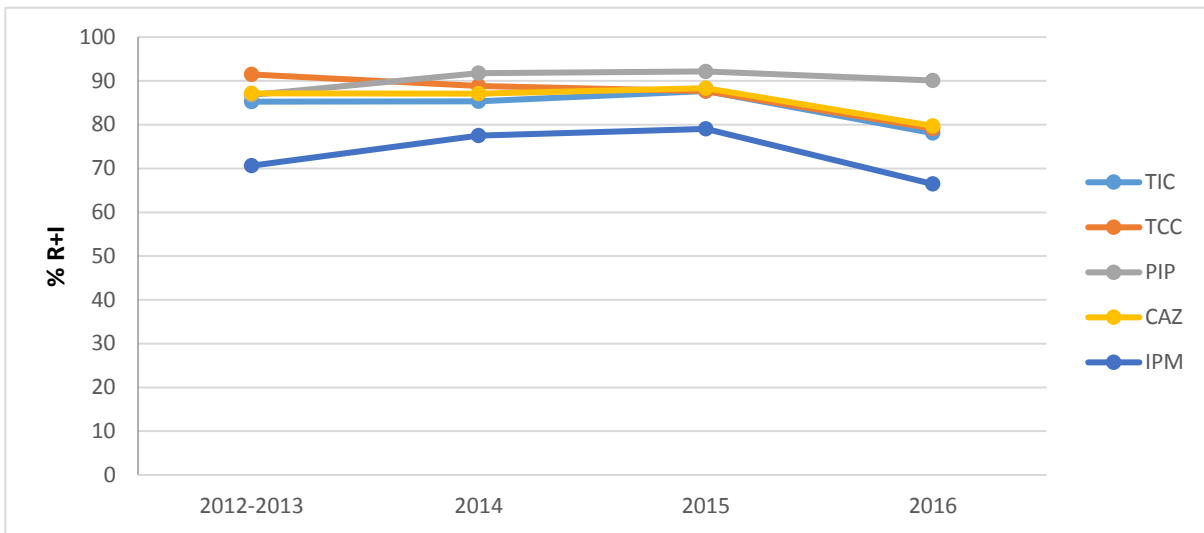


Figure 25 : description de l'évolution de la résistance d'*Acinetobacter baumannii* aux β -lactamines selon le réseau national (2012-2016)

On constate des pourcentages de résistance élevés et relativement stables aux : Ticarcilline, Ticarcilline + acide clavulanique, Pipéracilline, Céfotazidime et l'Imipénème.

6.2. Résistance aux aminosides :

Tableau 16: description de l'évolution de la résistance d'*Acinetobacter baumannii* aux aminosides selon le réseau national (2012 - 2016) [138].

	2012-2013	2014	2015	2016
GEN	75,23 %	77,73 %	76,32 %	78,15 %
TOB	60,35 %	68,17 %	73,45 %	73,08 %
AMK	67,69 %	60,84 %	71,3 %	63,11 %

- **GEN** : Gentamycine
- **TOB** : Tobramycine
- **AMK** : Amikacine

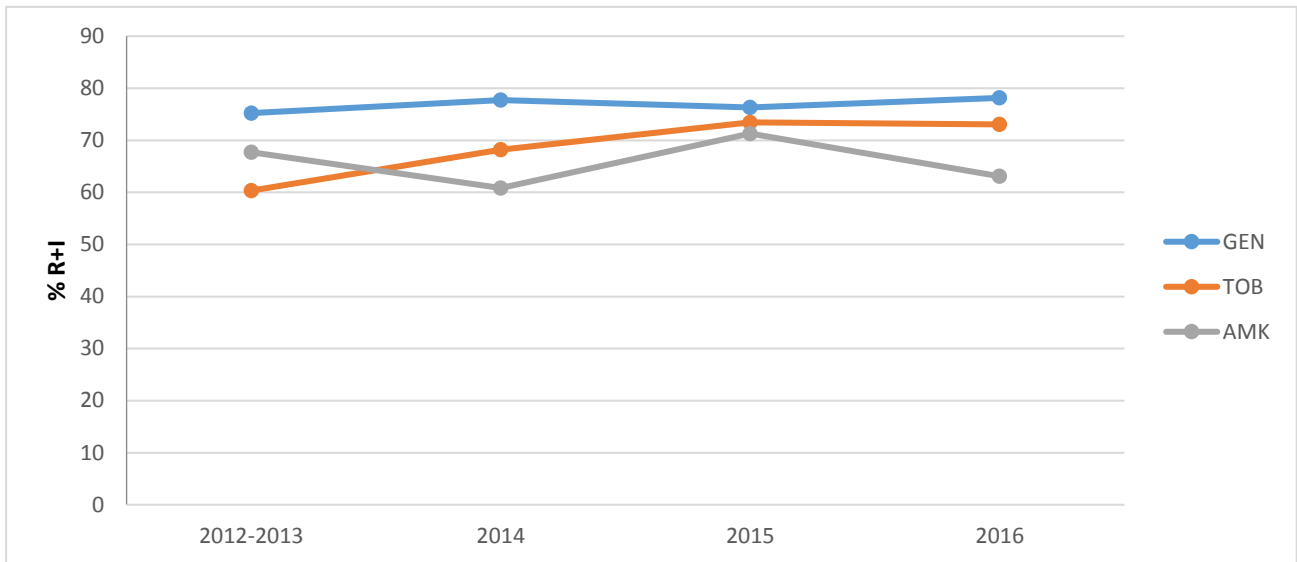


Figure 26 : description de l'évolution de la résistance d'*Acinetobacter baumannii* aux aminosides selon le réseau national (2012 – 2016)

On observe une légère augmentation des pourcentages de la résistance aux :

- Gentamycine de 75,23% en 2012-2013 à 78,15% en 2016.
- Tobramycine de 60,35% en 2012-2013 à 73,08 en 2016.

Pour l'Amikacine, on notera une fluctuation : une diminution [entre 2012-2013(67,69%) et 2014 (60,84%)], une augmentation [en 2015 (71,3%)] puis une baisse [en 2016 (63,11%)].

CHPITRE VI : LES CONSEQUENCES DE LA RESISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES ET SON EVOLUTION :

1. La résistance aux antimicrobiens tue

Il n'est pas rare que des infections provoquées par des micro-organismes résistants ne répondent plus au traitement classique, ce qui se traduit par une maladie prolongée et un risque accru de mortalité.

Le taux de mortalité des patients hospitalisés pour des infections graves est près de deux fois plus élevé que celui des patients souffrant d'infections dues à des bactéries non résistantes. Cette surmortalité a été démontrée dans des études en Europe. Elle est encore plus importante dans la tuberculose.

2. La résistance compromet la lutte contre les maladies infectieuses

Elle diminue l'efficacité du traitement et les patients restent contagieux plus longtemps, risquant ainsi de propager des micro-organismes résistants à d'autres personnes. De plus, cette résistance est souvent méconnue et ne sera évoquée que tardivement devant l'échec d'un premier traitement.

3. On redoute un retour à la période où les antibiotiques n'existaient pas

De nombreuses maladies infectieuses risquent de ne plus pouvoir être maîtrisées et traitées, ce qui pourrait compromettre les progrès accomplis. L'absence de traitements antibiotiques efficaces rend la situation inquiétante, d'autant plus inquiétante que peu de nouveaux antibiotiques seront mis à disposition dans les années à venir.

4. La résistance accroît le coût des soins de santé

Lorsque les infections deviennent résistantes aux médicaments de première intention, des traitements plus coûteux doivent être utilisés. Une plus longue durée de la maladie et du traitement, souvent dans le cadre d'une hospitalisation, accroît également les dépenses de santé et la charge financière pour les familles et la société. Le coût du traitement d'une tuberculose résistante peut ainsi être multiplié par 100.

5. La résistance compromet les acquis de la société en matière de soins de santé

Les progrès de la médecine moderne sont menacés par la résistance aux antimicrobiens. Faute de médicaments efficaces pour le traitement et la prévention des infections, les taux de

succès des traitements tels que les greffes d'organes, la chimiothérapie anticancéreuse et les interventions chirurgicales majeures pourraient être en danger.

6. La résistance compromet la sécurité sanitaire et nuit à l'économie

Le développement des échanges et des voyages au niveau mondial, qui sont de plus en plus nombreux, permet aux micro-organismes résistants de se propager rapidement vers des pays et continents éloignés via l'homme ou les aliments [135].

CHAPITRE VII : PREVENTION DE L'EMERGENCE DES RESISTANCES BACTERIENNES AUX ANTIBIOTIQUES ET DE LA DIFFUSION DES BACTERIES MULTIRESISTANTES :

Les antibiotiques ne sont pas des médicaments comme les autres. Ils sont utilisés pour détruire des bactéries et non pour traiter un symptôme ou guérir d'une maladie non infectieuse.

Chaque prescription d'antibiotique doit être réfléchi, en mettant en balance :

- Les effets bénéfiques à court terme pour le patient, objectif prioritaire s'il est effectivement atteint d'une infection bactérienne
- Les effets néfastes pour le patient sur sa flore commensale (iatrogénie) ;
- Les effets néfastes pour l'écologie bactérienne par la sélection de bactéries multirésistantes.

1. Actions préventives contre l'émergence et la dissémination des résistances:

1.1. Alerter et agir :

Face à ce problème planétaire, aux conséquences potentiellement dévastatrices, il faut apporter des solutions mondiales et prendre des mesures d'urgence.

L'OMS a lancé, en septembre 2011, une première stratégie mondiale visant à endiguer l'émergence et la propagation des résistances.

D'autres initiatives du type « sauvons les antibiotiques » ont vu le jour.

Une sensibilisation de tous est indispensable, du prescripteur au consommateur.

1.2. Améliorer les modalités diagnostiques et l'utilisation des antibiotiques :

Il est important d'améliorer le diagnostic des maladies bactériennes pour :

- Confirmer qu'il s'agit d'une infection bactérienne et non virale grâce aux tests de diagnostic rapide à un laboratoire permettant l'isolement des bactéries et si possible leur antibiogramme. Beaucoup d'antibiotiques sont encore prescrits de façon inutile ou inadaptée.

- Les antibiotiques doivent être préservés. Le choix de l'antibiotique est donc fondamental. En effet, Il est nécessaire d'éviter l'usage abusif ou excessif des antibiotiques, qui accélère le phénomène de résistance, action qui doit mobiliser chacun individuellement et dont se saisissent les pouvoirs publics, les professionnels de santé, le secteur des soins de santé [165].

1.3. Renforcer l'hygiène :

La transmission des bactéries résistantes se fait souvent dans les lieux de soins au contact d'autres malades porteurs, symptomatiques ou non.

Un respect des conditions d'hygiène est donc fondamental via le lavage des mains avec un savon ou une solution hydro-alcoolique qui prévient la transmission manuportée des infections et des bactéries multirésistantes [160].

Concernant la tuberculose, l'isolement respiratoire est à appliquer dès que le diagnostic est suspecté ou posé.

1.4. Développer les mesures préventives et les nouvelles stratégies thérapeutiques

Deux stratégies sont développées, conjointement par les chercheurs des secteurs publics et privés, les cliniciens et les acteurs de santé publique, pour prévenir cette crise de la résistance aux antibiotiques et le spectre d'un retour à une médecine sans antibiotique efficace :

- Tout d'abord, il est essentiel de limiter voire inverser l'augmentation de la résistance aux antibiotique et contrôler les réservoirs de résistance. D'où la nécessité de mieux comprendre comment les bactéries résistantes et les gènes de résistance se disséminent globalement, et comment ces bactéries peuvent remplacer les bactéries sensibles. Il est également essentiel de bien caractériser le mode d'action des antibiotiques et leur combinaison au site de l'infection pour les différentes espèces bactériennes pathogènes. Ces recherches permettent d'utiliser au mieux les antibiotiques existant actuellement en réduisant leur consommation.
- La seconde stratégie consiste à rechercher de nouveaux antibiotiques qui sont efficaces sur les bactéries résistantes. Développer un antibiotique efficace est un processus long et de plus en plus complexe. Il doit tuer les bactéries, tout en ayant des effets indésirables minimum sur le patient. Il ne doit pas être détruit rapidement par notre métabolisme et doit être actif au site de l'infection. L'apparition de bactéries résistantes pour cette nouvelle molécule doit être un phénomène exceptionnel [159].

De plus, le développement de la vaccination reste une mesure préventive efficace : La vaccination contre les infections bactériennes est un moyen d'éviter la maladie, donc le traitement antibiotique éventuel, qui pourrait se révéler inefficace du fait d'une antibiorésistance. Elle permet d'éviter l'effet indésirable des antibiotiques sur notre microbiome.

Le vaccin contre le pneumocoque a permis par exemple une diminution très significative de la résistance aux antibiotiques pour cette espèce [159].

De nouveaux vaccins doivent être mis au point pour mieux prévenir les infections bactériennes (diarrhée, infections respiratoires...).

Il faut intensifier la recherche pour mettre au point de nouveaux antibiotiques ou de nouvelles modalités thérapeutiques (par exemple phagothérapie...) [135].

1.5. Utilisation appropriée des antibiotiques :

L'utilisation appropriée des antimicrobiens est essentielle pour réduire et prévenir la résistance aux antimicrobiens et constitue la clé de voûte des initiatives de l'Union dans ce domaine, tant en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire.

En effet, Au sein d'une même classe d'antibiotiques, le lien entre la résistance bactérienne (R) et la consommation est variable selon l'antibiotique et l'espèce bactérienne :

- La consommation de ceftriaxone est associée à une incidence élevée de *Escherichia coli* Cip-R et C3G-R
- La consommation de ciprofloxacine et ofloxacine est associée à une incidence élevée de *Escherichia coli* Cip-R et C3G-R, de *Enterobacter cloacae* Cefotaxime-R, et de *Pseudomonas aeruginosa* Cip-R et Caz-R [161,162].

Ainsi, les antimicrobiens ne devraient être utilisés que s'ils sont nécessaires et conformément aux meilleures pratiques car la résistance aux antimicrobiens est directement liée à la façon dont les patients et les prescripteurs utilisent les agents antimicrobiens [163].

Cette utilisation appropriée des antibiotiques repose sur les points suivants :

- un diagnostic précis, se référant aux résultats des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) quand ils existent (TDR pour l'angine, bandelette urinaire pour les infections urinaires). En absence de TROD disponible, l'antibiothérapie est probabiliste selon l'étiologie bactérienne la plus probable (pour une pneumonie communautaire c'est le pneumocoque alors que dans les cellulites ce sont les streptocoques ou les staphylocoques qui sont le plus souvent en cause) ;

- les caractéristiques de l'hôte sont à prendre en compte : âge (enfant et personnes âgées), poids, fonction hépatique et rénale (clairance de la créatinine chez la personne âgée), fragilité (diabète, déficit immunitaire), grossesse et allaitement ;
- identifier les patients à haut risque de complications chez lesquels il ne faut pas différer la prescription d'un antibiotique [164, 165]
- un spectre le plus étroit possible ;
- une durée de traitement la plus courte possible :
3 jours pour une infection urinaire basse chez la femme
5 jours pour une pneumonie commune
8 jours pour une pneumonie chez un patient sous ventilation assistée
- la voie orale est privilégiée
- Il faudrait éviter si possible de prescrire le même antibiotique ou un antibiotique de la même classe dans les 3 mois d'une précédente exposition
- privilégier une intervention non médicamenteuse quand elle est possible : par exemple un drainage d'abcès, une ponction guidée ou une levée d'obstacle. Rapport d'élaboration [166].

1.6. Éviter une prescription inutile d'antibiotique :

- Toute fièvre n'est pas d'origine infectieuse. La plupart des infections sont virales. Il n'y a pas lieu de prescrire un antibiotique dans une fièvre isolée.
- L'antibiotique n'a pas d'effet immédiat sur les symptômes fièvre et douleur qui nécessitent un traitement symptomatique.
- Un antibiotique a toujours un impact sur l'écologie des flores commensales (flore microbienne du tube digestif, des voies respiratoires, de la muqueuse vaginale et de la peau).
- La présence de bactéries sur un prélèvement n'est pas synonyme d'infection. L'aspect purulent ou muco-purulent des sécrétions nasales n'a pas valeur d'infection bactérienne.
- Dans la plupart des cas le traitement antibiotique n'est pas urgent.
- En cas de doute sur l'utilité de prescription d'un antibiotique il est préférable de surseoir et de réévaluer à 48 heures.
- Il n'y a pas lieu de prescrire un antibiotique dans les infections suivantes, en majorité virales :
 - rhinopharyngite aiguë
 - sinusite maxillaire de l'adulte ou de l'enfant lorsque l'évolution sous traitement symptomatique est favorable

- otite moyenne aiguë enfant de plus de 2 ans
 - otite moyenne aiguë congestive et séromuqueuse
 - otite externe (en dehors de l'otite externe maligne du diabétique)
 - otorrhée sur drain
 - bronchite aiguë de l'adulte sain, y compris chez le fumeur
 - exacerbation aiguë d'une bronchite chronique obstructive au stade 0, et aux stades 1, 2, ou 3 en absence de sécrétions purulentes
 - bronchiolite ou trachéobronchite à évolution favorable dans les 72 heures, en l'absence d'otite moyenne aiguë associée.
- Il n'y a pas lieu de prescrire un antibiotique dans les bactériuries asymptomatiques en dehors de la grossesse, y compris sur sonde.
- Il n'y a pas lieu de prescrire un antibiotique dans les 48 premières heures suivant une piqûre de tique.

En effet, il est nécessaire de rappeler qu'il faut utiliser des posologies suffisantes et un rythme d'administration prenant en compte les propriétés pharmacodynamiques de chacun des partenaires de l'association de manière à assurer :

- une concentration élevée au pic pour les aminosides ;
- une concentration résiduelle élevée pour les glycopeptides ;
- une aire sous la courbe optimale pour les fluoroquinolones ;
- un rythme d'administration des bêta-lactamines adapté à leur demi-vie d'élimination [166].

1.7. Préserver l'efficacité de certains antibiotiques :

Trois antibiotiques, particulièrement générateurs de résistances bactériennes, sont concernés l'association amoxicilline-acide clavulanique :

- ✓ les céphalosporines, surtout en prise orale ; notamment celles de 3e génération (C3G), dont la ceftriaxone qui a un effet marqué sur la flore digestive ;
- ✓ les fluoroquinolones.

-Il n'y a pas lieu en général de prescrire l'association amoxicilline-acide clavulanique en première intention. L'amoxicilline seule à dose adaptée est le plus souvent suffisante.

-Il n'y a pas lieu de banaliser la prescription de céphalosporines qui favorise l'émergence d'entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE). Leur prescription doit être modérée dans le respect de leurs indications.

-Il n'y a pas lieu de prescrire une fluoroquinolone dans les situations où d'autres antibiotiques peuvent être utilisés. Il est conseillé de ne pas réitérer une prescription de fluoroquinolone suivant une précédente utilisation de cette classe dans les 6 mois pour une infection urinaire ou les 3 mois pour une infection respiratoire.

2. Recommandations :

2.1.Organisation générale de la prescription des antibiotiques à l'hôpital :

Ces recommandations sont de nature à favoriser la qualité des prescriptions des antibiotiques.

- Les antibiotiques doivent faire l'objet d'une prescription nominative datée et signée lisiblement, mentionnant le nom du malade et la durée prévisionnelle d'administration, et transmise à la pharmacie.

Pour des raisons de traçabilité, de surveillance et d'analyse des consommations, l'informatisation de la prescription et de la dispensation est indispensable.

- Différentes techniques permettent, surtout quand elles sont associées, d'améliorer le choix initial de l'antibiothérapie :
 - rédaction et utilisation, en fonction des types d'infections, de protocoles facilement accessibles issus de recommandations ;
 - listes d'antibiotiques réservés à certaines indications et délivrés sur justification écrite (comportant des renseignements cliniques et/ou bactériologiques simples, par exemple l'antibiogramme) ;
 - appel à un référent ou validation par ce dernier de la prescription de certains antibiotiques ;
 - utilisation de systèmes informatiques d'aide à la prescription des antibiotiques comportant en particulier des aides-mémoires (reminders), des liens avec les recommandations, des informations sur les résistances bactériennes, des alertes prenant en compte les protocoles de service et les particularités du patient ; elle permet l'ajustement de l'antibiothérapie (arrêt, désescalade, maintien d'une association, changement d'antibiothérapie ou de modalités d'administration, etc.).
- La réévaluation entre la 24^{ème} heure et la 72^{ème} heure permet d'apprécier l'évolution clinique, d'obtenir les données microbiologiques, de s'assurer de la preuve ou non d'une infection et de sa nature bactérienne. Cette réévaluation est essentielle au bon usage, en particulier dans le cadre des antibiothérapies probabilistes.
- L'ordonnance de la 1^{ère} antibiothérapie probabiliste d'une infection a une durée limitée à 3-4 jours.

La poursuite de l'antibiothérapie nécessite une réévaluation de l'état du patient et de son traitement antibiotique. La poursuite du traitement est soumise à l'avis d'un médecin sénior (médecin du service, infectiologue ou référent désigné).

- Une attention particulière doit être, en effet, portée à la durée utile de l'administration des antibiotiques. Différentes modalités sont envisageables : par exemple, des ordonnances à durée limitée peuvent être utilisées pour certaines indications (3 jours en situation probabiliste, 7 jours pour une indication documentée), ou pour certains antibiotiques (liste établie par la Commission du Médicaments et des Dispositifs Médicaux Stériles).

Ces techniques et modalités ont été décrites dans la littérature comme ayant un impact favorable. Cependant, on ne connaît pas celles qui, seules ou en association, sont les plus efficaces. Chaque commission des antibiotiques devra donc déterminer la stratégie paraissant la plus adaptée à la situation locale. Il est, par ailleurs, souhaitable de développer la recherche dans ce domaine.

2.2. Modalités de prescriptions destinées à prévenir l'émergence de bactéries résistantes :

Les règles d'utilisation des antibiothérapies doivent permettre de limiter l'émergence de bactéries résistantes, non seulement dans le foyer initial mais aussi dans les flores commensales.

- **Recommandations concernant l'antibiothérapie curative :**
 - Limiter l'antibiothérapie aux infections, dont l'origine bactérienne est documentée ou probable, et pour lesquelles d'autres mesures ne suffisent pas.
 - Respecter des posologies et des modalités d'administration adaptées aux antibiotiques et à la pathologie du patient (voie d'administration, dose de charge, rythme, monodose ou multidose journalière, perfusion continue, etc.) de façon à assurer des concentrations appropriées au site de l'infection. Être très attentif à éviter le sous-dosage qui est une des causes d'échec et le surdosage à l'origine de pathologies iatrogènes. Pour ces raisons, le recours au dosage sérique des antibiotiques est utile pour certaines molécules (glycopeptides, aminosides, voire d'autres antibiotiques).
 - Préférer pour les antibiotiques à efficacité comparable ceux dont le spectre est le plus étroit (hors patients neutropéniques).

- Dans les infections sévères, débiter le traitement le plus rapidement possible après l'hypothèse diagnostique et les prélèvements microbiologiques (notamment antibiothérapie administrée dès la 1^{re} heure dans le choc septique).
- L'antibiothérapie curative ne dépasse généralement pas une semaine. En effet, beaucoup d'infections ne nécessitent pas une antibiothérapie d'une durée plus longue. Une antibiothérapie prolongée expose à un bénéfice/risque défavorable (résistances bactériennes augmentées, toxicité accrue). De plus, des traitements plus courts ont été validés dans des situations bien définies.
- Envisager chaque fois que possible, en fonction des données cliniques, des données microbiologiques et de l'évaluation du malade, une désescalade thérapeutique voire un arrêt du traitement.

- **Recommandations relatives aux associations d'antibiotiques :**

Une monothérapie antibiotique est suffisante dans la plupart des infections.

Le recours aux associations d'antibiotiques peut avoir pour but d'éviter l'émergence de bactéries résistantes dans le foyer infectieux en diminuant rapidement l'inoculum bactérien, mais il peut contribuer à augmenter la pression de sélection sur la flore commensale.

En conséquence, les prescriptions d'associations doivent être strictement limitées, outre les infections à mycobactéries, à des situations bien définies :

- Nécessité d'élargissement du spectre antibactérien : infections sévères et microbiologiquement non documentées ;
- Infections à *Pseudomonas aeruginosa* ;
- Couple bactéries-antibiotiques à risque d'émergence de résistances :

1- Entérobactéries du groupe 3 (Enterobacter, Serratia, *Citrobacter freundii*, Providencia, Morganella par exemple) et céphalosporines de 3^e génération,

2- *Staphylococcus aureus* et fluoroquinolones, rifampicine, acide fusidique ou fosfomycine,

3- Entérobactéries résistantes à l'acide nalidixique et fluoroquinolones,

- Lors de la réévaluation de l'antibiothérapie entre la 24^e heure et la 72^e heure, le maintien d'une éventuelle association doit être discuté.

Habituellement, le maintien d'une association ne doit pas être poursuivi plus de 3 jours, sauf dans de rares situations.

- **Recommandations concernant l'antibioprophylaxie chirurgicale :**

- Disposer de protocoles écrits, facilement accessibles au bloc opératoire, rédigés en concertation avec anesthésistes, chirurgiens, microbiologistes et pharmaciens, validés

par le CLIN (Comité de la Lutte contre les Infections Nosocomiales) et la CAI (Commission des anti-infectieux).

- Respecter strictement les indications et protocoles validés, évaluer régulièrement leur application
- Respecter les règles d'administration :
 1. Injection intraveineuse 1 heure au maximum avant l'incision cutanée, en pratique lors de la période de l'induction anesthésique
 2. Dose de charge double de la dose unitaire standard, réinjection d'une dose standard toutes les deux $\frac{1}{2}$ vies
 3. durée le plus souvent limitée à celle de l'acte opératoire et ne dépassant pas 24 heures.
- La présence de drains ou de cathéters ne justifie pas de prolonger l'antibioprophylaxie. Il n'est pas nécessaire de réadministrer des antibiotiques à l'ablation des drains ou de cathéters.
- L'antibioprophylaxie par voie orale doit tenir compte des recommandations validées pour chaque situation concernée [166].
- 4. Dépistage :

Des prélèvements de dépistage sont indiqués à l'admission dans certaines unités à haut risque de transmission croisée (réanimation, certains services de chirurgie) dans le cadre de la politique générale de lutte contre les BMR de l'établissement. Ces prélèvements concernent soit l'ensemble des patients admis soit les patients identifiés comme risque de portage tels que les patients transférés ou récemment hospitalisés dans des services fort taux d'endémie de BMR, ou les patients présentant une pathologie chronique nécessitant des antibiothérapies répétées (mucoviscidose, insuffisance respiratoire chronique...).

Des dépistages peuvent également être réalisés en cours d'hospitalisation lors de situation épidémique ou de forte endémie.

Dans tous les cas, lors de la réalisation d'un prélèvement de dépistage, les mesures d'isolement adaptées doivent être mises en place en l'attente des résultats [167].

3. Rôle du pharmacien d'officine dans la lutte contre la résistance bactérienne :

3.2. Les pharmaciens d'officine dans les stratégies de lutte contre l'automédication :

Le pharmacien d'officine est un acteur majeur en termes de santé publique et il a incontestablement un rôle à jouer dans la lutte contre ces phénomènes de résistance. C'est même un devoir. Sa proximité avec les malades, son accessibilité et ses capacités à conseiller

et à persuader font de lui un allié de choix. Le pharmacien, doit avoir un rôle primordial pour limiter la propagation de la résistance [168].

Le bon usage des antibiotiques :

Le pharmacien, en tant que spécialiste du médicament, se doit de s'assurer que les antibiotiques sont utilisés de façon appropriée. Il joue donc indiscutablement un rôle dans le juste usage des antibiotiques. Même s'il est compliqué, dans l'état actuel des choses, pour le pharmacien de juger du caractère opportun de la mise en place de l'antibiothérapie ou encore de la pertinence du choix de la molécule par rapport aux recommandations, il apparaît indispensable qu'il vérifie les doses et durées de traitement.

L'intervention des pharmaciens dans ce domaine inclut non seulement les meilleures pratiques de dispensation possibles mais également des informations sur l'importance de prendre l'antibiotique conformément à la prescription, tant en termes de régime posologique (par exemple, toutes les 12 heures) qu'en ce qui concerne la durée du traitement (par exemple, durant 7 jours).

De plus, en surveillant et en informant les patients sur les éventuels effets secondaires, les effets indésirables et les interactions médicamenteuses, les pharmaciens contribuent à l'utilisation correcte des antibiotiques et identifient les causes éventuelles de la non-adhérence. De plus, un traitement antibiotique efficient passe par une bonne observance du traitement par le patient. Là encore le pharmacien apparaît avoir un rôle fondamental à jouer.

Par ailleurs, les pharmaciens communautaires sont souvent le premier point de contact pour le public lorsqu'il présente des symptômes et ils jouent un rôle central en conseillant les patients sur les affections mineures et en les renvoyant, en cas de besoin, à leur médecin. Le rôle des pharmaciens dans la démystification de la nécessité de recourir aux antibiotiques pour traiter les refroidissements et autres affections mineures est un rôle important [169,170].

➤ Prévention des infections et maîtrise des transmissions croisées :

L'éducation pour la santé est une obligation pour le pharmacien. Il doit « contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale ».

L'hygiène des mains, le dépistage des patients colonisés, l'identification précoce des micro-organismes résistants, l'isolement des porteurs de BMR, la mise en place de barrières préventives telles que le port de masques ou de gants, sont autant de gestes qui permettent de réduire la transmission des micro-organismes résistants d'une personne à l'autre, de diminuer la résistance à grande échelle, de préserver l'efficacité des antibiotiques courants.

Le pharmacien a un rôle important à jouer dans l'information, la prévention et le dépistage des maladies. Depuis longtemps, il y contribue activement en :

- Participant aux campagnes de sensibilisation et d'information sur des sujets de santé publique ;
 - Transmettant des informations sur les moyens de prévention, les maladies,
 - Relayant les campagnes de dépistage des maladies ;
 - Repérant les personnes à risque et les orientant vers une consultation médicale [171, 172,173].
- Communication, éducation et formation :

Le pharmacien détient un rôle majeur d'informateur et d'éducateur. Il doit pour cela s'informer et se former continuellement, et ainsi être au fait des nouveaux traitements, des dernières recommandations et de la législation en vigueur.

Les pharmaciens d'officine constituent une ressource importante d'informations et dans la promotion des campagnes de santé au niveau des pharmacies, la promotion dans les écoles et autres organisations communautaires peut s'avérer un autre moyen efficace de renforcer la sensibilisation à l'utilisation rationnelle et appropriée des médicaments, dont les antibiotiques [174].

- Collaboration multidisciplinaire et coopération internationale Chaque professionnel de santé a des connaissances et des compétences qui lui sont propres et qu'il met au service de la population. Quatre acteurs sont privilégiés dans la juste utilisation des antibiotiques :
- Le prescripteur, établit le diagnostic et a la responsabilité thérapeutique.
 - Le microbiologiste, établit des diagnostics, oriente la thérapeutique, participe aux alertes et aux suivis épidémiologiques.
 - Le pharmacien, analyse les prescriptions (qualité, conformité), dispense les thérapeutiques et fait un suivi.
 - Enfin celui qui administre l'antibiotique, qu'il soit le patient lui-même, un aidant, le prescripteur du médicament, un infirmier ou encore l'éleveur, veille à la bonne observance.

L'ensemble de ces savoir-faire, mis en réseau, ont pour même objectif une meilleure prise en charge du patient. De plus, cette prise en charge optimale dans le cadre d'une antibiothérapie signifie non seulement le soin le plus favorable au patient mais également une meilleure protection de la population toute entière. Ainsi l'échange entre professionnels de

santé, apparaît comme essentiel dans une lutte globale contre l'antibio-résistance où chaque individu est concerné [171].

3.3. Propositions d'évolution des missions du pharmacien d'officine dans la lutte contre la résistance aux antibiotiques :

- Réalisation des TDR des angines streptococciques en officine :

La réalisation du TDR des angines streptococciques rentre dans la politique de réduction de la consommation d'antibiotique.

Afin d'accroître le taux d'utilisation de ce test, sa réalisation pourrait être confiée aux pharmaciens.

Ainsi lorsqu'un patient se plaint à l'officine de maux de gorge associés à des symptômes évocateurs d'une angine, le pharmacien pourrait proposer la réalisation du test.

En cas de résultat positif, le patient serait orienté vers son médecin traitant avec le résultat du test.

Si le test est négatif, le pharmacien informerait le patient qu'a priori son infection n'est pas bactérienne mais qu'il doit se rendre chez son médecin traitant si les symptômes persistent.

L'objectif essentiel poursuivi à travers cette procédure serait la réduction du nombre de prescriptions inutiles d'antibiotiques. [171,174].

- Rencontres multidisciplinaires :

L'organisation de « rencontres » entre pharmaciens et prescripteurs – en médecine humaine comme en médecine vétérinaire – pourrait être l'occasion d'échanges multidisciplinaires.

Dans les pratiques quotidiennes, les dialogues étant peu courants, ces rencontres peuvent être une opportunité de partage d'informations concernant des patients, des pathologies, des traitements, etc., avec toujours le même objectif qui est le juste usage des antibiotiques, et du médicament en général, afin de préserver la santé de la population.

Le pharmacien pourrait, par exemple, transmettre aux différents prescripteurs de son secteur d'activité, les bonnes pratiques concernant l'antibiothérapie qui évolue au fil du temps [171].

4. Concept d'One Health :

4.1. Définition :

One Health ou « une seule santé » est une approche intégrée de la santé qui met l'accent sur les interactions entre les animaux, les humains et leurs divers environnements. Il encourage les collaborations, les synergies et l'enrichissement croisé de tous les secteurs et acteurs dont les activités peuvent avoir un impact sur la santé. Son but est d'améliorer la santé et le bien-

être grâce à la prévention des risques et l'atténuation des effets des crises qui proviennent de l'interface entre les humains, les animaux et leurs écosystèmes [175].

4.2. Operationalisation de « One health » en Afrique :

Le concept One Health entre dans le cadre de la Sécurité Sanitaire Mondiale dont l'objectif est de rendre le monde plus sûr et plus sécurisé, en renforçant les capacités de la communauté internationale à prévoir, détecter et répondre aux épidémies de maladies infectieuses [176].

Depuis 2012, on a noté une série d'ateliers de renforcement des capacités et de planification dans certains pays d'Afrique en ce qui concerne « One Health ».

C'est dans ce cadre que le Centre Suisse pour la Recherche Scientifique (CSRS) et ses partenaires ont développé un projet appelé « Afrique One » [177].

Malgré ce début de collaboration, les Institutions nationales médicales et vétérinaires africaines sont encore en croissance si bien que la collaboration entre elles n'est pas encore bien établie pour prendre en compte le concept One Health.

Or la prévention et la lutte contre les zoonoses, pour sauver des vies humaines et animales, nécessite la mise en place d'approches multisectorielles et multidisciplinaires prenant en compte les liens étroits qui existent entre la santé humaine et animale, l'environnement et l'agriculture. Pour la mise en place d'interventions conjointes, la bonne volonté ne suffit pas, il faut davantage tenir compte des réalités de planification, d'exécution et de budgétisation propres au contexte national et régional de chaque pays africain et ainsi ne pas restreindre la collaboration intersectorielle au seul domaine plus global éditorial des pandémies [178].

CONCLUSION

La résistance aux antibiotiques est devenue une préoccupation mondiale et constitue un problème majeur de santé publique. En effet, depuis ces dernières années, nous avons assisté à une augmentation fulgurante de la résistance aux antibiotiques.

La situation est loin d'être satisfaisante, l'utilisation des antibiotiques en médecine humaine n'est pas encore irréprochable, les tests de diagnostic rapide ne sont pas utilisés, les coopérations entre professionnels de santé restent anecdotiques. Cette mauvaise utilisation des antibiotiques est lourde de conséquences en termes de santé publique.

La problématique essentielle reste de trouver les solutions à proposer pour lutter contre l'évolution de la résistance aux antibiotiques. La lutte contre ces bactéries résistantes peut se faire par la prévention qui consiste entre autre, à comprendre leurs modes de transmission, à trouver les déterminants de la résistance, et par la suite développer et mettre en place des outils de détection et de surveillance en temps réel.

Face à cette situation inquiétante, une prise de conscience est indispensable donc il est grand temps que toutes les instances concernées, et à leur tête les médecins, les pharmaciens qui jouent un rôle majeur pour limiter le phénomène de l'automédication, l'industrie agroalimentaire qui utilise les antibiotiques pour favoriser la croissance des animaux donc l'émergence de la résistance et les patients, prennent conscience de la gravité du problème de la résistance.

Références :

Bibliographie :

1. Pasteur et Joubert, 1877 ; Duchesne, 1897 ; Fleming, 1929 ; Rosset, 2003
2. MUYLAERT A., MAINIL J.g. Service de Bactériologie, Département des Maladies infectieuses et parasitaires, Faculté de Médecine vétérinaire, Université de Liège, 20 Boulevard de Colonster, bâtiment 43a, 4000 Liège. Manuscrit soumis le 09/07/2012 Ann. Méd. Vét., 2012, 156, pp 109- 123, Résistances bactériennes aux antibiotiques : les mécanismes et leur « contagiosité
6. George O'Toole, Heidi B. Kaplan & Roberto Kolter, « Biofilm Formation as MicrobialDevelopment », *AnnualReview of Microbiology*, vol. 54, 2009, p. 49-79 (DOI 10.1146/annurev.micro.54.1.49
7. (en) Berg JM, Tymoczko JL Stryer L, *MolecularCellBiology*, WH Freeman, 2002, 5^e éd.(ISBN 978-0-7167-4955-4)
8. Tony Hart, Professeur, Département de Microbiologie, Université de Liverpool, Royaume-Uni, Paul Shears, Maître de conférence. Département de Microbiologie médicale, Université de **Liverpool**, et École de Médecine tropicale de Liverpool, Royaume-Uni, Livre Atlas de poche, pp 71-74
9. Bloomfield A. L., 1919: The fate of bacteria introduced in the upper air passages, 12:317-322
10. Université Pierre et Marie Curie, Bactériologie, Niveau DCEM1, 2002 – 2003, Service de Bactériologie Mise à jour : 24 mars 2003.
13. Pr.K.RAHAL, livre « les antibiotiques » édition n°5453,11-2013.
14. L.piroth, Dijon, 2018, E. PILY, antibiothérapie : 26e édition, PP.28.
15. FRANCOIS.J, CHOMARAT.M, WEBER.M, GERARD.A De l'antibiogramme à la prescription. BIOMERIEUX, 2ème édition, 2003 : p8-p22.
16. LE MINOR L., VERON M. Bactériologie Médicale, 1989, Flammarion : 1107 p.
17. YALA D., MERAD A.S., MOHAMEDI D., OUAR-KORICHI M.N. Médecine du Maghreb 2001, n°91 : p5-12.
18. Courvalin P. Glycopeptide and enterococci. In : Courvalin R, Leclercq R, Rice L, eds. Antibioqram. Paris : ESKA, 2009 : 285-94
19. Mainardi JL, Villet R, Bugg TD, et al. Evolution of peptidoglycanbiosynthesis under the selective pressure of antibiotics in Gram-positive bacteria. FEMS MicrobiolRev 2008 ; 32 : 386-408.
20. Walsh C. Molecularmechanismsthat confer antibacterialdrugresistance. Nature 2000 ; 406 : 775-81
21. LECLERCQ.RMacrolides-lincosamides-streptograminesIn ANTIBIOGRAMMECOURVALAIN P., LECLERCQ R., BINGEN E.2ème édition, 2006 :P299-324
22. POYART C. Tétracyclines. In : ANTIBIOGRAMME COURVALAIN.P, LECLERCQ.R, BINGEN.E 2ème édition, 2006 : P325-334

23. CATTOIR V. Chloramphénicol, fosfomycine, acide fusidique et polymixines. In : ANTIBIOGRAMME COURVALAIN.P, LECLERCQ.R, BINGEN.E 2ème édition, 2006 :P349-364
24. RABAUD C et MAY T. Acide fusidique. EncyclMédChir, Maladies infectieuses, 8-004-J-20, 2000 : 3 p.
25. BRYSKIER A. Fluoroquinolones (II).Usage en thérapeutique et tolérance. EncyclMédChir, Maladies infectieuses, 8-004-B-11, 1999 :14 p
26. Achari A, Somers DO, Champness JN, Bryant PK, Rosemond J, Stammers DK. Crystal structure of the anti-bacterialsulfonamidedrugtargetdihydropteroate synthase. Nat StructBiol. 1997 Jun;4(6):490–7
27. Gene Mayer, PhD (University of South Carolina School of Medicine, Columbia SC, USA) Emilie Camberlein, PhD (Maître de conférence en Biochimie, Université de Nantes, Faculté des Sciences et des Techniques), Wednesday, September 04, 2013. ANTIBIOTIQUES – SYNTHÈSE DES PROTÉINES, SYNTHÈSE D'ACIDE NUCLEIQUE ET METABOLISME
28. Pr.K.RAHAL, D.Benamrouch. livre « les antibiotiques » Nouvelles molécules antibiotiques. 5 édition n°5453,11-2013, pp 29-44
29. Bochud PY, Bonten M, Marchetti O, et al. Antimicrobialtherapy for patients withsevere sepsis and septicshock: an evidence-basedreview. Crit Care Med 2004 ; 32 (Suppl) : S495-S512
30. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe:results of the EuropeanPrevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study; EPIC International AdvisoryCommittee. JAMA 1995 ; 274 : 639-44.
31. Schlemmer B. Infections graves : mono ou bithérapie. In : SRLF, éditeur. Actualités en réanimation et urgences. Paris : Elsevier ; 2000. p. 201-9
32. Anonyme (2000) Associations d'antibiotiques ou monothérapie en réanimation chirurgicaleou en chirurgie. Ann Fr AnesthReanim 19 fi, 63-8
33. FrançoisKaeffer.Alpha et Omega. Synergie, antagonisme et potentialisation : comparaison produit naturel ou chimique Publié le 7 août 2017
37. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. Pharm Ther. 2015;40(4):277.
38. Haskouri S. résistance aux antibiotiques : mécanismes et évolution. Thèse doctorat en pharmacie. Rabat : université mohammed V faculté de médecine et de pharmacie de rabat, 2002, 104p.
39. Weiss K. la résistance bactérienne la nouvelle guerre froide. Le médecin du québec, 2002, vol 37, n° 3, pp. 41-49.
41. Aboya Moroh J-L. Résistance bactérienne et phytomolécules antimicrobiennes issues de Morinda morindoides. Agricultural sciences. Université de Bretagne occidentale – Brest ; Université Félix Houphouët- Boigny, 2013. French. <NNT : 2013BRES0028>. <tel-00935393>.
42. Henriques Normak B. et Normar S. Evolution and spread of antibiotic resistance. Journal of internal medicine, 2002, vol 252, pp. 91-106.
43. FRANCOIS JEHL, MONIQUE CHOMARAT, JACQUES TANKOVIC, ALAIN GERARD. livre : de l'antibiogramme a la prescription, Version 2012, PP35

44. Lozniewski A. Rabaud C. résistance bactérienne aux antibiotiques. CCLIN sud-est. Nancy, 2010
45. POOLE K. Multidrug resistance in Gram-negative bacteria. *Curr. Opin. Microbiol.*, 2001, **4**, 500-508
46. RODRIGUEZ-MARTINEZ J.M., VELASCO C., BRIALES A., GARCIA I., CONEJO M.C., PASCUAL A. Qnr-like pentapeptiderepeat proteins in gram-positive bacteria. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2008, **61**, 1240-1243
47. Pascale Lesseur , modes d'action, mécanismes de la résistance , pharmacien, Paris07 AVRIL 2014
48. BOERLIN P., REID-SMITH R.J. Antimicrobial resistance: its emergence and transmission. *Anim. Health Res. Rev.*, 2008, **9**, 115-126
49. Jean-François Pillou. Plasmide - Définition » issu de Journal des Femmes Santé (sante-medecine.journaldesfemmes.fr Dernière mise à jour le 11 septembre 2013 à 14:43
50. HARBOTTLE H., THAKUR S., ZHAO S., WHITE D.G. Genetics of antimicrobial resistance. *Anim. Biotechnol.*, 2006, **17**, 111-124.
51. SHERLEY M., GORDON D.M., COLLIGNON P.J. Evolution of multi-resistance plasmids in Australian clinical isolates of *Escherichia coli*. *Microbiology*, 2004, **150**, 1539-1546
53. BENNETT P.M. Plasmid encoded antibiotic resistance: acquisition and transfer of antibiotic resistance genes in bacteria. *Br. J. Pharmacol.*, 2008, **153** : Suppl 1, S347-357
54. BOERLIN P., REID-SMITH R.J. Antimicrobial resistance: its emergence and transmission. *Anim. Health Res. Rev.*, 2008, **9**, 115-126
56. Ploy MC, Denis F, Lambert T. Les intégrons: un système original de capture de gènes chez les bactéries. 2000 [cited 2016 Sep 7]
57. JUHAS M., VAN DER MEER J.R., GAILLARD M., HARDING R.M., HOOD D.W., CROOK D.W. Genomic islands: tools of bacterial horizontal gene transfer and evolution. *FEMS Microbiol. Rev.*, 2009, **33**, 376-393.
59. Dryden M : clinical Director of Microbiology and Communicable Disease Royal Hampshire Hospital, Winchester, UK. 2010
60. Lucet J.C : lutte contre les bactéries multi résistante. *La revue du praticien* 1998, **48** ; 1541-1546
61. Villalobos H, Rodriguez-Struelens MJ.(2006) ; Résistance bactérienne par β -lactamases à spectre étendu : implication pour le réanimateur. *Réanimation* 2006 ; **15** :205-2013
62. Arslane L, Qamouss Y, Chafik A, Boughalem A, Louzi L ; Epidemiologie des bactéries multirésistantes dans un service de réanimation polyvalente d'un hopital universitaire de Marrakech entre octobre 2006 et septembre 2009. *LES TECHNOLOGIE DE LABORATOIRE-2010 ? VOLUME 5 N 21*
63. Godgreuil S : infection nosocomiales et bactéries multirésistantes ; faculté de ledecin Montpellier- Nimes, MB7 : Bactériologie, 2007
64. Zouaggui S, Bekkhoucha S N et al : situation des SARM dans l'ouest Algerien le 28 Mai 2015. 8^{ème} journée national d'Hygiène hospitalière et de lutte contre les infections associées aux soins.
65. Fritz H Kaysser, Erik C. Botter et al ; *Microbiologie Médicale*, 2008.

67. Kloos WF, Musselwhite MS : Distribution and persistence of Staphylococcus and Micrococcus species and other aerobic bacteria on human skin. Appl Microbiol 1975 ; 30 :3815
69. Fritz H, Kayser, Erik C, Botteger et al ; Microbiologie Médicale, 2008.
71. Brideau M et al : Mesures de prévention et de contrôle des infections à Staphylococcus aureus résistant à la méticilline (SARM) au Québec, Cinq, 978-2-550-73459-8, (2006)
72. Oliveria DC, Tomasz A, de Lencastre H : Secrets of success of a human pathogen : molecular evolution of pandemic clones of methicillin-resistant Staphylococcus aureus .Lancet Infect Dis 2002 ; 180-9
73. Reimer LG, Wilson ML. And Wernstein MP : Update on detection of bacteremia and fungemia Clin. Microbiol.Rev 10 : 455-465. 122, 1997
74. Berger-Bachi B : Genetic basis of methicillin resistance in Staphylococcus aureus. Cell Mol life Sci 1999
75. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG et al : CDC definitions for nosocomial. Am, J. Infect. Control 16, 128-14, 1988
76. Berthelot P, Grattard F, Patural H, et al : Nosocomial colonization of premature babies with Klebsiella oxytoca, infect control Hosp Epidemiol 2001.
78. Vodovad et al : BLSE epidemiology factors of risk and measurement of prevention, le revue de médecine interne 34(2013) 687-673
79. FAUCHER.J-L, AVRIL.J-L : bactériologie généraliste et médicale, 2^{ème} édition : Ellipses, P : 141-144 et 141-158.2002
80. LARPENT, J-P : introduction à la nouvelle classification bactérienne, Technique et documentation. Paris. Lavoisier. 261p. 2000.
81. Wattaia C, Raveendrana R, Goela N, Oberoia J, Brijendra Kumar R, (2014) : Ecology of blood stream infection and antibiotic resistance in intensive care unit at a tertiary care hospital in North India .Braz j infect dis. 2014 ; 18 (3) : 245-251
85. Aramadan MA, Tawfik AF, Shibl AM : effect of beta-lactamase expression on susceptibility of local isolates of enterobacter cloacae, serratia marcescens and pseudomonas aeruginosa to beta-lactam antibiotics. Chemotherapy, 1995, pages 193-9
86. Rahal K, Benslimani A et al ; Standardisation de l'antibiogramme à l'échelle nationale 6^{ème} édition 2011.
87. Meunier, D., Jouy, E., Lazizzera, C., Kobisch, M., Madec, J.Y., 2006, CTXM- 1- and CTX-M-15-type beta-lactamases in clinical *Escherichia coli* isolates recovered from food producing animals in France. Int J. Antimicrob. Agents 28, 402-407.
88. Madec, J.Y., Doublet, B., Ponsin, C., Cloeckaert, A., Haenni, M., 2011, Extended spectrum beta-lactamase *bla*CTX-M-1 gene carried on an Inc11 plasmid in multidrug-resistant *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104 in cattle in France. J. Antimicrob. Chemother 66, 942-944.
89. Legeay C et al : les beta-lactamases à spectre élargi, quel est le risque en oncopédiatrie volume 4 issu I march 2016, pages 25-34.
90. Philippon A, Labia R, Jacoby G : Extended-spectrum beta-lactamases . Antimicrob Agents Chemother 1989 ;33 ; 1131-1136.
91. SCOTET J, BARRIAL K. «Classification et perspectives d'évolution des β-lactamases chez les BGN ». DES bactériologie. février 2006.

92. Paterson DL : Bonomo RA. Extended-spectrum betalactamases : a clinical update. Clin Microbiol Rev : 18(4) : 657-86, 2005
94. Ruppé E : Epidemiology of expanded- spectrum beta-lactamases : the rise of CTX-M. Antibiotique ; 12 ; 3-16, 2010
95. Valverde A, Sanchez-Moreno MP. (2004) : Dramatic increase in prevalence of fecal carriage of extended spectrum beta-lactamases producing Enterobacteriaceae during non-outbreak situation in Spain. J Clin Microbiol ; 42(10) 4769-75, 2004
96. Elsen S, Huber P et al : une nouvelle arme fatale pour le bacille pseudomonas aeruginosa, multi-résistant aux antibiotiques ; Résultats scientifiques Institut de Recherches en Technologies et Sciences pour le Vivant lettre n 39- Mars 2014 page 1
97. Enoch, D.A, Simpsom : predictive value of isolating Pseudomonas aeruginosa from aerobic and anaerobic blood culture bottles. Journal of Medical Microbiology, 53, 1151-1154, (2004)
98. Kayser, F.H, Binz, K : Medical Microbiology (10th ed), 2001.
102. Stover, G.B, Drake, D (1983) : virulence of different Pseudomonas species in a burned mouse model : tissue colonization by Pseudomonas cepaciae. Infection and Immunity, 41 (3), 1099-1104, 1983
103. Liu, P.V : Extracellular toxins of Pseudomonas aeruginosa. The Journal of Infectious Diseases, 130 Suppl(0), S94-9. 1974
105. Delacour H, Plésiat P, Cavaloo JD, Jeannot K : Pseudomonas aeruginosa and antibiotic resistance 2011
106. O'Brien MD, Fish DN, MacLaren R, Jung R : National surveillance of antimicrobial resistance in Pseudomonas aeruginosa isolates obtained from intensive care unit patients from 1993 to 2002. Antimicrob Agent Chemother 2001 ; 48 : 4606-10
107. Dryden M : Clinical Director of microbiology and Communicable Disease Royal Hampshire Hospital, Winchester, UK. 2010
108. Barbier F et Wolff M : Multirésistant chez Pseudomonas aeruginosa vers l'impasse thérapeutique ? Med Sci (Paris) 2010 ; 26 : 960-968. (2010)
109. Lister PD, Wolter DJ, Hanson ND : Antibacterial-resistance pseudomonas aeruginosa : clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms. Clin Microbiol Rev 2009; 22:585-610
110. Carmeli Y, Troillet N : emergence of antibiotic-resistant pseudomonas aeruginosa : Comparaison of risks associated with different antipseudomonal agents. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43:1379-82
111. Juan C, Gutierrez O, Oliver A et al : Contribution of clonal dissemination and selection of mutants during therapy to pseudomonas aeruginosa antimicrobial resistance in an intensive care unit setting. Clin Microbiol Infect 2005 ; 11:887-92
112. Joly-Guillou ML: Acinetobacter baumannii : Biologie médicale [90-05-0005]-02/04/2013
113. Bouvet PJ, Grimont PA : taxonomy of the genus acinetobacter . Int J Syst Bacteriol 1986 ; 36 : 228-240.
114. Islam Shafiqul : Démonstration de particularités de la membrane externe et antigénique : Protéine (s) d'Acinetobacter baumannii. Thèse de doctorat ; 2009

115. Bergogne- Bérézin E, Towner KJ : *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens : microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin. Microbiol. Rev.*, pp.148-165, 1996.
116. Giamarellou H , Antoniadou A : *Acinetobacter baumannii* : universal threat to public health ? *Int. J. Agents*, 2008, 32 (2), pp. 106-119
118. Joly-guillou ML, Bergpgene-Bérézin E : les bactéries du genre *Acinetobacter* revisitées : leur importance actuelle. *Antibiotiques*, 2006, 8 (2), pp. 94-99.
119. Pitter D, Allegranzi B, Sax H, et al : Evidence-based model for hand transmission during patient care and role of improved practices. *Lancet Infect. Dis.*, 2006, 6(10), pp. 641-652.
120. Wendt C, Dietze B, Dietz E, et al : Survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces. *J Clin. Microbiol.*, 1997, 35 (6), pp. 1394-1397.
121. Pfaller MA et al : Augmentation des BLSE ; *CID* 2006 ; 42 : S153-63
123. Falagas ME, Koletsi PK, Bliziotis IA : La diversité des définitions des multirésistantes (mdr) et pandrug résistant (pdr) *Acinetobacter baumannii* et *Pseudomonas*. *J med microbiol.* 2006 ; 55 : 1619-29.
124. Decré Dominique : *Acinetobacter baumannii* et résistance aux antibiotiques : un modèle d'adaptation. *Revue francophone des laboratoires*. 441 : 43-52.2012
125. Joly-Guillon ML : *Acinetobacter* antibiogramme. *Biologie médicale [90-05-0010]*, 2003.
126. Christophe de CHAMPS (CHU Robert Debré, Reims) Muriel FROMAGE (Ansm) Gérard LINA (CH Lyon sud, Lyon) Collaboration : Béatrice Berçot (CNR des gonocoques, laboratoire associé, GH St Louis-Lariboisière-Fernand Widal), Olivier Gaillot (CNR *Haemophilus influenzae*, CHRU Lille) Expédition : 15 mai 2013, Clôture : 10 juin 2013, Edition des compte-rendus individuels : 31 juillet 2013 Paramètre contrôlé : Antibiogramme : *Haemophilus influenzae* et *Neisseria gonorrhoeae*, Enquête sur le recensement des cas de gonococcies
127. HANSMAN D., BULLEN M.M. A resistant pneumococcus. *Lancet*, 1967, 2 : 264-26
131. Peltola H. Worldwide *Haemophilus influenzae* type b disease at the beginning of the 21st century : global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. *Clin Microbiol Rev* 2000 ; 13 : 302-317.
134. NADEGE LEGROUX : « ONE HEALTH » : REPENSER LA SANTÉ À L'INTERFACE ENTRE LES HOMMES, LES ANIMAUX ET LES ÉCOSYSTÈMES 13 novembre 2018 consultante de l'agence Française de Développement
135. Dr Oliver ROGEAUX *Infectiologue, Centre hospitalier de Chambéry, France* 20 AVRIL 2014
138. République Algérienne Démocratique et populaire, Ministre de la santé, de la population, de la Réforme Hospitalière, Projet de l'OMS. Surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques, Algérie. Edition ANDS. Rapport d'évaluation (2012 à 2016) (14^{ème}, 15^{ème}, 16^{ème}, 17^{ème} rapports d'évaluation).
139. Réseau Algérien de la surveillance bactérienne aux antibiotiques ALERTE du 28 Novembre 2016 (Souches d'*Escherichia coli* humaines et animales exprimant le gène de résistance plasmidique à la colistine mcr-1, isolées en Algérie
140. Oana Dumitrescu, Olivier Dauwalder, Sandrine Boisset, Marie-Élisabeth Reverdy, Anne Tristan et François Vandenesch* Centre national de référence des

- staphylocoques, Inserm U851, IFR128, Université Lyon 1, rue Guillaume Paradin, 69372 Lyon Cedex 08, France
- Hospices civils de Lyon, Centre de biologie et de pathologie Est, Institut de microbiologie, Laboratoire de bactériologie, 59, boulevard Pinel, 69677 Bron, France
141. Talon, D., Capellier, G., Boillot, A., and Michel-Briand, Y. (1995) Use of pulsed-field gel electrophoresis as an epidemiologic tool during an outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* lung infections in an intensive care unit. *Intensive Care Med*
 142. Mesaros, N., Nordmann, P., Plesiat, P., Roussel-Delvallez, M., Van, E.J., Glupczynski, Y. *et al.* (2007) *Pseudomonas aeruginosa*: resistance and therapeutic options at the turn of the new millennium. *Clin Microbiol Infect*
 143. Philippon, A., Dusart, J., Joris, B., and Frere, J.M. (1998) The diversity, structure and regulation of beta-lactamases. *Cell Mol Life Sci*
 144. Nordmann, P. (2003) [Mechanisms of resistance to betalactam antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa*]. *Ann Fr Anesth Reanim*
 145. Livermore, D.M. (2002) Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? *Clin Infect Dis*
 146. Rossolini, G.M., and Mantengoli, E. (2005) Treatment and control of severe infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Microbiol Infect*
 147. Garcia-Rodriguez, J.A., and Jones, R.N. (2002) Antimicrobial resistance in Gram-negative isolates from European intensive care units: data from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) programme. *J Chemother*
 148. Kalai, S., Jouaihia, W., Mahjoubi, F., Ghozzi, R., Thabet, L., Ben, R.S. *et al.* (2004) [*Pseudomonas aeruginosa*: a multicentric study of antibiotic resistance (1999-2000)]. *Tunis Med* **82**
 149. Dubois, V., Arpin, C., Dupart, V., Scavelli, A., Coulange, L., Andre, C. *et al.* (2008) Beta-lactam and aminoglycoside resistance rates and mechanisms among *Pseudomonas aeruginosa* in French general practice (community and private healthcare centres). *J Antimicrob Chemother*
 150. Drissi, M., Ahmed, Z.B., Dehecq, B., Bakour, R., Plesiat, P., and Hocquet, D. (2008) Antibiotic susceptibility and mechanisms of beta-lactam resistance among clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa*: first report in Algeria. *Med Mal Infect*
 151. Pr. A. Bouvet (centre national de référence des streptocoques, Hôtel-Dieu, université Paris VI) ; Cours (en ligne) [archive] de bactériologie générale ; « Streptocoques-entérocoques » consulté le 8 juin 2010.
 152. Kayaoglu G, Ørstavik D. 2004. Virulence factors of *Enterococcus faecalis*: Relationship to endodontic disease. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine* 15, 308–20.
 153. Van Tyne D, Gilmore M. S. 2014. Friend turned foe: evolution of enterococcal virulence and antibiotic resistance. *Annual Review of Microbiology* 68, 337–56
 154. Cattoir V, Leclercq R. 2013. Twenty-five years of shared life with vancomycin-resistant enterococci: Is it time to divorce? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 68 (4): 731–42.
 155. Bou G, Martínez-Beltrán J. Cloning, nucleotide sequencing, and analysis of the gene encoding an AmpC beta-lactamase in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44[2]:428–32.

156. Coyne S, Courvalin P, Périchon B. Efflux-mediated antibiotic resistance in *Acinetobacter* spp. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55[3]:947–53
157. Dijkshoorn L, van Aken E, Shunburne L, van der Reijden TJK, Bernards AT, Nemec A, et al. Prevalence of *Acinetobacter baumannii* and other *Acinetobacter* spp. in faecal samples from non-hospitalised individuals. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11[4]:329–32.
158. Hsueh P-R, Teng L-J, Chen C-Y, Chen W-H, Yu C-J, Ho S-W, et al. Pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* causing nosocomial infections in a university hospital, Taiwan. *Emerg Infect Dis.* 2002;8[8]:827–32.]
159. RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUE , Sources : OMS, Santé Publique France. Mars 2017
160. Leekha S, Terrell CL, Edson RS. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clin Proc* 2011;86(2):156-67.
161. Institut de veille sanitaire, Rabaud C. Surveillance de la consommation et de la résistance aux antibiotiques. *Bull Epidémiol Hebdo* 2012(42-43).
162. Institut de veille sanitaire. Surveillance de la consommation des antibiotiques. Réseau ATB- Raisin résultat 2011. Saint-Maurice: INVS; 2013
163. Plan d'action pour combattre les menaces croissantes de la résistance bactérienne ,COM (2011) 748, Bruxelles, le 15.11.2011 [...] (2011) XXX
164. National Institute for Health and Clinical Excellence. Respiratory tract infections antibiotic prescribing. London: NICE; 2008
165. Leekha S, Terrell CL, Edson RS. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clin Proc* 2011;86(2):156-67.
166. HAS (haut autorité de santé). Principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques en premier recours [en ligne]. Février 2014, 28p, disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-02/conseils_prescription_antibiotiques_rapport_d_elaboration.pdf (consulté le 14.01.2016)
167. GOLDMANN DA, WEINSTEIN RA, WENZEL RP et al. Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial-resistant micro organisms in hospitals. A challenge to hospital leadership. *JAMA* 1996, 275 :234-40. (NosoBase n° 2496)
- REGNIER B, BRÜCKER G. Maitrise de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques. Ed C. CLIN Paris Nord, 1998, 24 pages. (NosoBase n° 6869) SOCIETE DE REANIMATION DE LANQUE FRANÇAISE (SRLF). Prévention des infections à bactéries multirésistantes en réanimation. XVIe Conférence de Consensus en Réanimation et Médecine d'Urgence. *Lettre de l'infectiologue* 1997, 12 :236-8
168. Houssni B, Berkli H, Madani H, Azzouzi A. résistance bactérienne, consommation d'antibiotiques et politique de gestion de l'antibiothérapie. *L'officiel.* 2011, vol 88, p18-19.
171. Fosseppez P. Antibiothérapie en pratique de ville : Constat et réflexions sur le rôle du pharmacien d'officine dans la lutte contre l'antibiorésistance [en ligne]. Thèse doctorat en pharmacie. Nancy : université de lorraine. 2013, 116p
172. Commission européenne - Communication de la Commission au Parlement Européen et au Conseil Plan d'action pour combattre les menaces croissantes de la résistance aux antimicrobiens Bruxelles. novembre 2011, pagination multiple.

175. Lerner H, Berg C. The concept of health in One Health and some practical implications for research and education: what is One Health? *Infection Ecology and Epidemiology* 2015,5:25300-<http://dx.doi.org/10.3402/iee.v5.25300> 2.
176. Organisation Mondiale de la Santé Animale (OIE). Le concept « Une seule santé » : l'approche de l'OIE. Bulletin N° 2013-1
177. Bonfoh B, Mahamat MB, Schelling E, Ouattara K, Cailleau A, Haydon D, et al. Individual and Institutional Capacity Building in Global Health Research in Africa. Chapter 29: Capacity Building in Global Health Research. 2015
178. Okello AL, Bardosh K, Smith J, Welburn SC. One health: past successes and future challenges in three African contexts. *PLoS. Negl. Trop. Dis.* 8, e2884. 2014

Webographie :

3. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/résistance-aux-antibiotiques>
4. https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/db81fb30057fdad49007a9dd6cc5f578.pdf
11. <http://sciencejunior.fr/biologie/les-bacteries/attachment/schema-bacterie>
15. <https://devsante.org/articles/antibiotiques-modes-d-action-mecanismes-de-la-resistance>, Pascale Lesseur, pharmacien, Paris 07 AVRIL 2014
24. <http://www.microbiologybook.org/French%20Bacteriology/bact6.htm>
26. <http://www.techniquesdelevage.fr/2017/07/synergie-antagonisme-et-potentialisation-comparaison-produit-naturel-ou-chimique.html>
34. https://en.wikipedia.org/wiki/Alexander_Fleming
35. <https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/dossiers/antibiotiques-quand-bacteries-font-resistance>
36. <https://lepetitjournal.com/manille/education/scientific-la-revolution-antibiotique-214917>
37. <https://devsante.org/articles/antibiotiques-modes-d-action-mecanismes-de-la-resistance>
44. http://nosobase.chulyon.fr/recommandations/cclin_arlin/cclinSudEst/2010_ResistanceAntibiotiques_CClinSE.pdf
47. <https://devsante.org/articles/antibiotiques-modes-d-action-mecanismes-de-la-resistance>
52. <http://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-plasmide-4557>
55. http://www.edu.upmc.fr/sdv/masselot_05001/analyse/transposons.html
56. <http://ipubli-inserm.demo.inist.fr/handle/10608/1631>
57. <http://who.int/mediacentre/factsheets/antibioticresistance/fr/Resistanceauxantibiotiquesorganisationmondialesanté>
66. <https://www.google.com/imgres?imgurl=https%3A%2F%2Fi.pinimg.com%2F236x%2Fff%2F6e%2F59%2Fff6e597ceccfbc32c54bed2a24cdc8a9--scanning-electron-micrograph-electronmicroscope.jpg&imgrefurl=https%3A%2F%2Fwww.pinterest.com%2Fnigms%2Fsciencearticles%2F&docid=AMeVOF8FLTDmyM&tbnid=Dmq8mRhOyj1hgM%3A&vet=12ahUKEwj3jaqlvNXhAhVqxoUKHSwADaE4yAEQMygcMBx6BAGBEB0.i&w=200&h=264&bih=608&biw=1366&q=aspect%20de%20staphylococcus%20aureus%20a>

- u%20microscope%20%C3%A9lectronique&ved=2ahUKEwj3jaqlvNXhAhVqxoUKHSwADaE4yAEQMygcMBx6BAgBEB0&iact=mrc&uact=8
68. <http://www.microbes-edu.org/etudiant/staph.html>
 70. <http://lesantibiotiques.e-monsite.com/pages/la-resistance-des-bacteries/iii-1-la-resistance-naturelle-des-bacteries.html>
 77. http://medecinssciences.org/en/articles/medsci/full_html/2010/10/medsci20102611p943.html
 81. <https://www.google.com/imgres?imgurl=x-raw-image%3A%2F%2F%2Fb38209697cd14b66db49470ed2d1df992821edd3dbd31eb945ce90cf9c80abac&imgrefurl=https%3A%2F%2Fwww.uv.mx%2Fpersonal%2Fsbonilla%2Ffiles%2F2011%2F06%2Fescherichia-coli-l.pdf&docid=J5aBPxQn8JdDGM&tbnid=ZkvRfGkJgrNdjM%3A&vet=10ahUKEwiVx57b8NThAhUiyIUKHaUJBFoQMwg9KAQwBA..i&w=575&h=460&bih=657&biw=1366&q=aspect%20d%27Escherichia%20coli%20au%20microscope%20%C3%A9lectronique&ved=0ahUKEwiVx57b8NThAhUiyIUKHaUJBFoQMwg9KAQwBA&iact=mrc&uact=8#h=460&imgdii=ZkvRfGkJgrNdjM:&vet=10ahUKEwiVx57b8NThAhUiyIUKHaUJBFoQMwg9KAQwBA..i&w=575>
 83. <http://www.sites.google.com/site/biologieetmedecine/home/les-enterobacteries-l-essentiel-3>
 84. <http://www.france-sante.org/info-fievre+typhoide+maladie+infectieuse+salmonella+salmonella+typhi+enterobacteriaceae+salmonella+enterica+typhi+bacille+deberth-A01.0-sante.php>
 92. http://thesis.univbiskra.dz/1368/1/Chimi_d3_2015.pdf (consulté le 09.12.2015).
 99. <https://www.google.com/imgres?imgurl=https%3A%2F%2Fwww.sciencephoto.com%2Fimage%2F12424%2F800wm&imgrefurl=https%3A%2F%2Fwww.sciencephoto.com%2Fmedia%2F12424%2Fview%2Fpseudomonas-aeruginosa-bacteria-sem&docid=SLOBdBi8HtDOqM&tbnid=Ut8AKO7d2clk4M%3A&vet=10ahUKEwihueSQ89ThAhXEyIUKHYGmAgEQMwhoKB0wHQ..i&w=800&h=690&itg=1&bih=608&biw=1366&q=aspect%20de%20pseudomonas%20aeruginosa%20au%20microscope%20%C3%A9lectronique&ved=0ahUKEwihueSQ89ThAhXEyIUKHYGmAgEQMwhoKB0wHQ&iact=mrc&uact=8>
 100. https://www.google.com/imgres?imgurl=https%3A%2F%2Fmedia.istockphoto.com%2Fphotos%2Fhuman-pathogenic-bacteria-picture-id905534624%3Fk%3D6%26m%3D905534624%26s%3D612x612%26w%3D0%26h%3DB5KN7-kOQ17_iP2ZRyBgVx5gmIEnju_UzC4Z1gDtTnY%3D&imgrefurl=https%3A%2F%2Fwww.istockphoto.com%2Fphotos%2Fpseudomonas-aeruginosa&docid=ozufDgTYgfe4GM&tbnid=2usVEXczRcL8CM%3A&vet=10ahUKEwihueSQ89ThAhXEyIUKHYGmAgEQMwiEASg5MDk..i&w=612&h=408&bih=608&biw=1366&q=aspect%20de%20pseudomonas%20aeruginosa%20au%20microscope%20%C3%A9lectronique&ved=0ahUKEwihueSQ89ThAhXEyIUKHYGmAgEQMwiEASg5MDk&iact=mrc&uact=8#h=408&imgdii=2usVEXczRcL8CM:&vet=10ahUKEwihueSQ89ThAhXEyIUKHYGmAgEQMwiEASg5MDk..i&w=612

101. <http://docplayer.fr/10908260-mesures-de-prevention-et-de-controle-de-la-transmission-des-bacilles-gram-negatif-multiresistants-dans-les-milieus-de-soins-aigue-au-qubec.html>.
103. <http://www.hug-ge.ch/produres-de-soins/prelevement-durine>
117. <http://www.actusoins.com/11895/une-souche-dacinetobacter-baumannii-multiresistante-se-developpe-en-france.html>
122. <http://invs.santepubliquesfrance.fr/dossiers-thematique/Maladies-infectieuses/infections-associees-aux-soins/surveillance-des-infections-associees-aux-soins-IAS/Acinetobacter-resistant-a-l-imipeneme>
128. <https://www.sciencephoto.com/media/13022/view/streptococcus-bacteria>
129. <http://campus.cerimes.fr/microbiologie/enseignement/pneumocoque.pdf>
130. http://www.memobio.fr/html/bact/ba_an_snp.html
132. <http://campus.cerimes.fr/microbiologie/enseignement/haemophilus-1.pdf>
133. <https://www.creative-diagnostics.com/tag-haemophilus-influenza-antigen-40.htm>
135. <https://devsante.org/articles/la-resistance-aux-antibiotiques-un-probleme-mondial-majeur-de-sante-publique>
136. <https://ideas4development.org/one-health-sante-interface>
137. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-dinformation/Journee-europeenne-d-information-sur-les-antibiotiques-18-novembre-2013-Point-d-Information>
159. <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/resistance-aux-antibiotiques#epidmiologie>
169. http://doc.num.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_T_2013_FOSSEPREZ_PAULINE.pdf
170. <http://www.pgeu.eu/fr/component/attachments/attachments.html?id=2249&task=download>
171. http://doc.num.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_T_2013_FOSSEPREZ_PAULINE.pdf
173. <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Rapports-Publicationsordinales/Code-de-deontologie>
174. http://pharmacie.ma/article/4378/le_bon_sens__un_bon_remede_contre_les_multiresistances

LISTE DES ANNEXES :

Annexe 1 : inhibiteurs de la synthèse de la paroi (Glycopeptides et fosfomycine)

Annexe 2 : Inhibiteurs de la synthèse des protéines : Aminosides, Macrolides-lincosamides-streptogramines (MLS), tétracyclines, phénicolés et acide fusidique

Annexe 3 : Antibiotiques actifs sur les enveloppes membranaires : polymyxines

Annexe 4 : Inhibiteurs des acides nucléiques : Quinolones et fluoroquinolones, rifamycines, nitrofuranes, novobiocine, et nitro-imidazolés.

Annexe 5 : Inhibiteur de la synthèse des folates (inhibiteurs compétitives) : sulfamides, triméthoprime et association

Annexe 1 :

Inhibiteurs de la synthèse de la paroi (Glycopeptides et fosfomycine) :

Famille	Antibiotiques (DCI)	Spectre d'activité	Mode d'action
Glycopeptides	Vancomycine Teicoplanine	Bactéries a Gram (+), essentiellement les multirésistantes : -Staphylocoque (SARM) -Entérocoque résistant aux aminopénicillines -Pneumocoque résistant aux pénicillines	Inhibition de la paroi bactérienne en bloquant la polymérisation du peptidoglycane (arrêt de la synthèse de la paroi) par un mécanisme complexe. Bactéricides
Non classé	Fosfomycine	<i>Staphylococcus aureus</i> et <i>Streptococcus pneumoniae</i> Entérobactéries (sauf <i>Morganella morganii</i>), <i>Neisseria meningitidis</i> , Pasteurella et <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Inhibition de la paroi bactérienne en inhibant la synthèse du précurseur du peptidoglycane (stade précoce de sa synthèse) Lentement bactéricide.

Annexe 2 :

Inhibiteurs de la synthèse des protéines : Aminocyclitol, Macrolides-lincosamides-streptogramines (MLS), tétracyclines, phénicolés et acide fusidique.

Famille	Antibiotique (DCI)	Spectre d'activité	Mode d'action
Aminosides Les aminosides sont souvent utilisés en association avec d'autres antibiotiques (β -lactamines)	-Streptomycine, dihydrostreptomycine. -Néomycine, paromomycine, framycétine (voie locale). -Kanamycine, tobramycine, dibécacine, amikacine -Gentamicine, sisomicine, nétilmicine	- cocci et bacilles à Gram (+) - cocci et bacilles à Gram (-) -Mycobactéries (Streptomycine, Kanamycine) Les anaérobies et les streptocoques sont résistants.	Sous-unité 30S du ribosome. Erreur de lecture du code génétique lors de la traduction des protéines. Bactéricides
	-Spectinomycine	Neisseria gonorrhoeae	
Macrolides-lincosamides-Streptogramines (MLS)	Macrolides vrais : 14 atomes : érythromycine, oléandromycine, roxithromycine, clarithromycin, dirithromycine, télithromycine (kétolide). 15 atomes: azithromycine (azalides) 16 atomes: josamycine, spiramycine, midécamycine	-cocci à Gram (+) : staphylocoque MRSA, Streptocoque -cocci à Gram (-): Neisseria, Moraxella -Bacilles à Gram (-): campylobacter, Helicobacter, Legionella. -Certain anaérobies : Eubacterium, Propionibacterium -Autres bactéries: <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , Chlamydia, Borrelia.	Les MLS sont des inhibiteurs de la synthèse des protéines, ils agissent au niveau de la sous unité 50S du ribosome. Ils inhibent la croissance de la chaîne polypeptidique en formation. Bactériostatiques.
	Lincosamides : -lincomycine, clindamycine.	Staphylocoque, Streptocoque. Les lincosamides sont inactifs sur les enterocoques	
	Streptogramines : Pristinamycine, virginamycine, quinupristine-dalfopristine	Staphylocoques et autres cocci à Gram (+)	

Suite du tableau :

Famille	Antibiotiques (DCI)	Spectre d'activité	Mode d'action
Tétracyclines	-oxytétracycline, chlortétracycline. - Doxycycline, minocycline - Glycylcyclines : Tigécycline	-Bactéries à multiplication intracellulaire : Chlamydia, Brucella, Rickettsia, Mycoplasma, Borrelia, Leptospira, Pasteurella... -Bactérie à Gram (+) et (-) : <i>Neisseria gonorrhoeae, Bacillus anthracis,</i> <i>Francisella tularensis, Yersinia pestis.</i>	Sous unité 30S du ribosome Inhibiteur de la phase d'élongation de la chaîne polypeptidique, ils empêchent la fixation de l' aminoacyl- ARNt. Bactériostatiques.
Phénicolés	-Chloramphénicol -Thiamphénicol	-Bactéries à Gram (+) et (-) En Algérie, ils sont réservés au traitement des fièvres typho-paratyphoidiques.	Sous unité 50S du ribosome. Inhibition de la polymérase. Bactériostatiques.
Antibiotiques non classé	Acide fucidique	Bactérie à Gram (+), surtout utilisé comme anti-staphylococcique.	C'est un inhibiteur de la synthèse protéique interférant avec le facteur d'élongation G (EF-G). Bactéricide à forte dose.

Annexes 3 :

Antibiotiques actifs sur les enveloppes membranaires : polymyxines

famille	Antibiotiques (DCI)	Spectre d'activité	Mode d'action
polymyxines	-Polymyxine B -polymyxine E ou colistine	Bacilles à Gram (-) sauf : proteus, providencia, <i>Serratia marcescens</i> <i>Morganella morganii</i> et <i>Edwardsiella ictaluri</i> Les bactéries à Gram (+) et les mycobactéries sont naturellement résistantes.	Elles possèdent une charge positive et agissent comme des agents tensio-actifs. Elles agissent sur la membrane cellulaire en se fixant sur les phospholipides d'où rupture de la barrière osmotique. Bactéricides à forte dose.

Annexe 4 :

Inhibiteurs des acides nucléiques :

Quinolones et fluoroquinolones, rifamycines, nitrofuranes, novobiocine, et nitro-imidazolés.

Famille	Antibiotiques (DCI)	Spectre d'activité	Mode d'action
Quinolones	Acide nalidixique, acide pipémidique, acide oxolinique, fluméquine.	Entérobactéries Les bactéries à Gram (+) sont résistants	Inhibition sélective de la synthèse de l'ADN bactérien en agissant sur deux enzymes impliquées dans cette synthèse : l'ADN gyrase et l'ADN topo-isomérase IV. Quinolones : Bactériostatiques
	Péfloxacin, ofloxacin, norfloxacin, ciprofloxacine.	Entérobactéries et staphylocoques	
Fluoroquinolones	Lévofloxacin, moxifloxacin, sparfloxacin, gatifloxacin.	Staphylococques, streptocoques, pneumocoques, bacilles à Gram (+) (sauf Bacillus)	Fluoroquinolones : Bactéricides
Rifamycines	Rifamycine Rifamycine SV	- Mycobactéries - Bactéries à Gram (+) à développement cellulaire. - Divers bacilles à Gram (-) dont Brucella	Inhibition de la transcription de l'ADN en ARN messager (ARNm) par inhibition de l'ARN polymérase. Bactériostatique.
Nitrofuranes	Infections urinaires : Nitrofurantoine Hydroxy-méthyl-nitrofurantoine Infections intestinales : Furazolidone, nifuroxazide	Bacilles à Gram (-) Inactifs sur pseudomonas, Acinetobacter et autres bactéries à Gram (-).	Agissent directement sur l'ADN provoquant divers lésions (coupures et substitution de bases)
Non classé	Novobiocine	Staphylocoque, cocci à Gram (-), Haemophilus et Pasteurella.	Inhibe la réplication de l'ADN en empêchant la fixation d'ATP sur la sous-unité B de l'ADN-gyrase.
Nitro-imidazolés	Métronidazole	-Bactéries anaérobies. - <i>Gardnerella vaginalis</i> . - <i>Helicobacter pylori</i> .	Oxydation suivie d'une coupure des brins et d'un déroulement de l'ADN.

Annexe 5 :

Inhibiteur de la synthèse des folates (inhibiteurs compétitives) : sulfamides, triméthoprimine et association

Famille	Antibiotiques (DCI)	Spectre d'activité	Mode d'action
Sulfamides	Sulfapyridine, sulfafurazole, sulfaméthoxydiazine, sulfaméthoxypyridazine, sulfaméthoxazole, sulfaméthizole, sulfaguanidine.	Bactéries à Gram (-) mais il existe beaucoup de résistances vis-à-vis de ces antibiotiques.	Inhibent la synthèse des folates, acides puriques et acides nucléiques en se fixant sur la dihydroptéroate synthétase (DHPS) Bactériostatiques
2-4 diaminoptéridine	Triméthoprimine	Il est utilisé en association avec les sulfamides	Inhibent la synthèse des folates, acide puriques et acides nucléiques en se fixant sur la dihydrofolate réductase.
Sulfamides + triméthoprimine	Sulfaméthoxazole + triméthoprimine (cotrimoxazole)	Bactéries à Gram (+) et (-) mais il existe beaucoup de résistances vis-à-vis de ces antibiotiques.	Agit sur les deux enzymes précédentes.

Rédigée par :

- MOUMEN Samia Iman, Email : moumensamiaman@gmail.com

- ZIANI Salima, Email : zianisalima95@gmail.com

RESUME :

A partir des années 1950, de nombreux antibiotiques ont été découverts ou synthétisés et pour chaque nouvelle classe développée, nous avons assisté par la suite à l'émergence de nouveaux mécanismes de résistance, entraînant la diffusion de bactéries pathogènes de plus en plus difficiles à traiter. La résistance bactérienne aux antibiotiques est apparue rapidement après leur introduction dans le traitement des maladies infectieuses. L'émergence de cette résistance est un phénomène naturel, mais qui est accéléré par le mauvais usage et la prescription inappropriée des antibiotiques chez l'homme et l'animal. Les principales bactéries isolées en pathologie humaine : *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*. Ces bactéries additionnent les résistances à diverses familles d'antibiotiques et deviennent ainsi des multi-résistants. Cette évolution conduit à des impasses thérapeutiques.

Afin de limiter et lutter contre ce phénomène on insiste sur l'utilisation raisonnable des antibiotiques et s'assurer le bon diagnostic des maladies avant de les prescrire.

Mots clés: évolution, résistance, bactéries multi-résistantes, antibiotiques, conseils

ABSTRACT:

Starting from the 1950s, numerous antibiotics were discovered or synthesized, and for each new developed class, we assisted to the emergence of new resistance mechanisms, inducing the diffusion of pathogenic bacteria, more and more hard to treat. The bacterial resistance towards antibiotics appeared rapidly after their introduction in the treatment of infectious diseases. The emergence of this resistance is a natural phenomenon, but is accelerated due to the mis-use and inappropriate prescriptions of antibiotics for humans and animals.

The main isolated bacteria in human bacteriology: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. These bacteria add up resistances to various antibiotics families and become multi-resistant. This evolution leads to therapeutical dead ends.

In order to limit and fight against this phenomenon we insist on the reasonable use of antibiotics and ensuring the proper diagnosis of diseases before prescribing them.

Key words: evolution, resistance, multi-drug resistant bacteria, antibiotic, advices