

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement Supérieur et de la recherche Scientifique

Université Saad Dahlab Blida 1



Faculté des sciences de la nature et de la vie
Département de Biotechnologie



Mémoire

Pour l'obtention du Diplôme
Master 2 en Biotechnologie microbienne

Intitulé

**La résistance bactérienne aux
antibiotiques :Etat d'*Escherichia coli*
dans quelques localités de Tipaza
(Algérie)**

**Présenté par : ATTABA Yousra
ECHIKR Youssra**

Devant le jury composé de :

Présidente : BOUCHNAK F MCA Université Blida 1

Examinatrice : YALA A Docteur Université Blida 1

Promoteur : BANCHABANE M Professeur Université Blida 1

Soutenu le :14/07/2021

Année : 2020/2021

Remerciement

En tout premier lieu, nous remercions Allah , le tout puissant, de nous avoir donné la volonté, patience, la santé, et la force pour survivre, ainsi que la persévérance pour dépasser toutes les difficultés

*Je tiens tout d'abord à exprimer mes remerciements les plus sincères à notre promoteur **Pr BENCHABANE. M**, Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de diriger et d'encadrer ce travail. Nous vous remercions pour votre disponibilité, vos conseils précieux et votre soutien pendant la réalisation de ce mémoire. Nous espérons avoir été à la hauteur de vos attentes. Nous garderons un excellent souvenir de votre extrême gentillesse. Nous n'aurons pas assez de ces quelques lignes pour vous exprimer nos sincères remerciements et notre profond respect.*

***Dr BOUCHNAK F** nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre jury de mémoire, d'avoir accepté d'évaluer ce travail et pour toutes vos remarques et critiques, Nous vous remercions de votre confiance et de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à notre travail.*

*Nos sincères remerciements vont aux membres du jury :**Dr YALAA**, Durant notre formation, nous avons eu le privilège de bénéficier de votre enseignement et d'apprécier votre sens professionnel, Votre présence parmi les membres du jury nous honore. Nous vous remercions pour l'intérêt que vous portez à ce travail en acceptant de juger et examiner notre travail. Veuillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre estime et notre profond respect.*

*Mme **MIKHALDI .D** merci pour avoir consacré une partie de votre temps précieux, Nous vous remercions de votre confiance et de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à notre travail, mais aussi de vos conseils, orientations et encouragements*

Nos grands remerciements sont formulés à tous les enseignants de la spécialité biotechnologie microbienne.

*Enfin, Mes remerciements s'adressent également à **Dr KIBBASSE HANAA et LAITOUT HAMZA** les médecins biologistes au laboratoire central de l'hôpital spécialisé mère et enfant (**TIDJANI HADDAM**) et laboratoire d'hygiène de Tipaza , nous tenons à remercier tous les membres de l'équipe de ces Laboratoires Afin de n'oublier personne, nos vifs remerciements s'adressent à tous ceux qui nous ont aidés à la réalisation de ce modeste mémoire.*

DEDICACES

Mes chers parents, en hommage à tous les sacrifices que vous avez consenti pour moi durant mes longues années d'études. Je vous remercie d'avoir fait de moi ce que je suis maintenant.

Aucune dédicace, aucun mot ne pourrait exprimer réellement votre juste valeur, mon profond amour, mon respect et vive gratitude. Votre confiance et votre encouragement m'a toujours donné de la force pour persévérer et continuer vers l'avant. Je mets aujourd'hui entre vos mains le fruit de toutes vos peines et vos sacrifices. Chaque ligne de cette thèse, chaque mot et chaque lettre vous exprime la reconnaissance, le respect, l'estime et le merci d'être toujours avec moi. Je ne pourrai jamais vous rendre ce que vous avez fait pour moi.

*Mon cher frère **Abderrahmane** et mes chères sœurs **Khaoula, Hanna**, veuillez trouver dans ce travail un modeste témoignage de mon amour et toute ma gratitude, de ma affection la plus sincère et de mon attachement le plus profond. Je vous souhaite une belle vie.*

*Chère **Loubna**, merci pour tout, merci pour votre soutien, merci pour votre compréhension et votre patience, merci pour votre temps et vos efforts, merci pour le sourire qui ne quitte jamais votre visage, vous avez toujours été la solution à mes problèmes et mon sauveur dans nombreuses situations, j'espère que vous acceptez mon amour et ma gratitude les plus profonds*

*A l'amie de ma vie **Yousra**, le chemin que nous avons commencé ensemble s'est terminé, de nombreuses années, des situations, des souvenirs, des personnes que nous avons connues et quittées, mais nous resterons ensemble pour toujours. Je vous dis, nous voici arrivés avec notre fatigue et nos efforts, nous sommes toujours tombés et ressuscités ensemble, nous sommes soutenus les uns les autres et nous avons pleuré dans les bras l'un de l'autre et nous étions sur le point d'arriver. Je vous dis de lever ta tête, de respirer fièrement et d'avancer vers le podium d'honneur, notre rêve a commencé à se réaliser, je t'aime.*

Yousra Echikr

DEDICACES

Au nom d'Allah le plus grand merci lui revient de nous avoir guidé vers le chemin droit.

À mon cher grand-père décédé qui est toujours vivant dans mon cœur, je sais que vous êtes très heureux dans votre tombe, que la paix soit sur votre bonne âme.

À ma grand-mère qui m'a élevé, vous êtes une couronne sur nos têtes et que Dieu vous accorde la santé.

À mon cher père, tu es pour moi l'exemple inégalable de la rigueur, de la patience et de la justice. Vous m'avez enseigné l'honneur et m'appriés dans mon esprit l'idée de succès, le respect de soi d'autrui et le travail bien. Vous êtes ma fierté Que dieu vous garde pendant longtemps à nos côtés et qu'il exhausse vos bénédictions.

À ma tendre mère, ne serait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être, je vous remercie pour tout le soutien que vous me porté depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours que ce modeste travail soit l'exhaussement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, puisse dieu le très haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie.

À mes chères sœurs et mon soutien dans ma vie Nesrine et Manel, vous avez toujours été à mes côtés et vous m'avez partagé ma tristesse et ma joie, je vous aime beaucoup et je vous souhaite une vie heureuse pleine de belles surprises et vous restez rayonnantes.

À mon amour, mon cher époux Abdo, merci d'être toujours là pour moi, tu es mon soutien et mon seul armée, tu es ma lune et mon soleil céleste, tu a fait de ma vie un simple rêve magnifique merci pour tout.

À la copine de ma vie et ma collègue dans ce travail Youssra, à ma sœur qui m'as partagé mes succès et mes échecs, une pure amitié qui a duré 8 ans, que Dieu t'accorde la santé, le bonheur et la réalisation de es rêves

Attaba Youusra

Liste des abréviations**Liste de figures****Liste de tableaux****Remerciement****Dédicaces****Résumé****Introduction**.....1**PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE****1. Généralité sur les Antibiotiques**.....2

1.1 Les différents modes d'action des antibiotiques3

1.1.1 Action sur la paroi.....3

1.1.2 Action sur la membrane.....3

1.1.3 Action sur l'ADN3

1.1.4 Action par inhibition compétitive3

1.1.5 Action sur la synthèse protéique3

1.2 Familles des antibiotiques4

1.2.1 Bactamides4

1.2.2 Mécanisme d'action.....5

1.2.3 Aminoglycosides6

1.2.4 Mécanismes d'action.....7

1.2.5 Quinolones.....8

1.2.6 Mécanismes d'action8

1.2.7 Triméthoprimes.....9

1.2.8 Mécanismes d'action.....9

1.2.9 Les Sulfamides.....10

1.2.10 Mécanismes d'action.....10

1.2.11 Les pénicillines.....11

1.2.12 Mécanismes d'action.....11

2. *ESCHERICHIA COLI*.....12

2.1 Pouvoir pathogène.....12

2.1.1 Infection urinaire.....12

2.1.2 Infection intestinale.....13

2.1.3 Les septicémies méningites néo-natales.....13

3 . LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES.....13

3.1 Apparition et évolution de la résistance aux antibiotiques.....14

3.2 Les mécanismes de résistances.....15

3.2.1 Inactivation enzymatique de l'antibiotique.....15

3.2.2. Modification ou remplacement de la cible de l'antibiotique.....15

3.2.3. Pompes à efflux actif.....16

3.2.4. Résistance par imperméabilité.....	16
3.3 Les types de résistances bactériennes.....	19
3.3.1. Résistance naturelle.....	19
3.3.2. Résistance acquise.....	19
3.4 Le support génétique de la résistance.....	20
4. ETAT DES LIEUX DANS LE MONDE ET EN ALGERIE.....	23
4.1. Le constat sur le terrain.....	23
4.2. Résistance dans le monde.....	24
4.3. Consommation.....	25
4.4. Pollution pharmaceutique.....	26
4.5. La résistance aux antibiotiques en Algérie.....	27
4.6. La résistance bactérienne aux antibiotiques chez l'animal en Algérie.....	30
5 ALTERNATIVES THERAPEUTIQUES A L'ANTIBIOTHERAPIE POUR LA PREVENTION DES INFECTIONS URINAIRE.....	31
5.1 La vaccination.....	31
5.2 Des nouveaux antibiotiques prometteurs.....	32
5.3. Eviter l'usage abusif ou excessif des antibiotiques.....	33
5.4. L'Hygiène.....	33
5.5. La phagothérapie et les bactériocines.....	34
PARTIE EXPERIMENTALE	
1. Etude expérimentale.....	37
1.1 Suivi sur le terrain.....	37
1.2 Collecte des données.....	38
1.3 Isolement et identification biochimique.....	39
1.4 Antibiogramme.....	40
1.5 Analyses statistiques.....	40
2. RESULTATS.....	41
2.1 Les ventes des antibiotiques.....	41
2.2 Sondage de 100 personnes.....	43
2.3 Les résultats d'ECBU.....	47
2.4 La résistance d' <i>E.coli</i> chez les β -lactamines.....	47
2.5 La résistance chez <i>E.coli</i> chez les aminosides.....	48
2.6 La résistance chez <i>E.coli</i> chez les quinolones.....	49
2.7 La résistance chez <i>E.coli</i> chez les sulfamides.....	50
2.8 Comparaison de la résistance d' <i>E.coli</i> pour les 3 dernières années.....	51
Discussion.....	53
Conclusion.....	60
Références	
Annexe	

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AK : Amikacine

AMC : Amoxicilline + Acide clavulanique

AMP : Ampicilline

ATB : Antibiotiques

BGN : Bactéries Gram Négatif

BGP : Bactéries Gram Positif

BLSE : Beta-lactames à Spectre Elargie

C : Chloramphénicols

CAZ : Ceftazidine

CIP : Ciprofloxacine

COL : Colistine

CTX : Céfotaxime.

ECBU : Examen Cytobactériologiques des Urines

E.coli : Escherichia coli.

FOX : Céfixitine

GEN : Gentamycine.

GN : Gélose Nutritive

IMP : Imi- Pénéme .

LPS : Lypopolisaccharide

MDR : Multi-Drug Resistance.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

ONERBA : Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne.

PLP : Protéines de liaison aux pénicillines

SXT : Cotrimoxazole

TMP : Triméthoprim

UPEC : Uropathogen *Escherichia coli*

Figure 01 : mode d'action des antibiotiques.....	4
Figure 02 : classification des Béta-lactamine.....	4
Figure 03 : mode d'action des β-lactamines	6
Figure 04 : Structure chimique des aminosides.....	6
Figure 05 : Mode d'action des aminosides	7
Figure 06 : Structure chimique des quinolones.....	8
Figure 07 : Mécanisme d'action des quinolones.	9
Figure 08 : Structure moléculaire du Triméthoprimes	10
Figure 09 : Structure moléculaire du Sulfamide	10
Figure 10 : Mode d'action des Sulfamides et les Triméthoprimes.	11
Figure 11 : Structure chimique des phénicols	11
Figure 12 : les antibiotiques et la résistance bactérienne.....	14
Figure 13 : Principales mécanismes de résistance mises en place par les bactéries résistantes aux antibiotiques.....	18
Figure 14 : Mécanisme de transfert des gènes de résistances.....	22
Figure 15 : consommation mondiale d'antibiotiques par pays : 2000-2015 évolutions du taux national de consommation d'antibiotiques entre 2000 et 2015 en DDDs pour 1.000 habitants par jour. Pour le Vietnam, Bangladesh, Netherlands et Croatia.	25
Figure 16 : carte de l'Algérie montrant la localisation géographique des gènes de résistance aux β-lactamines, aux aminosides et aux quinolones décrits chez <i>E.coli</i>	29
Figure 17 : Représentation graphique de pourcentage des ventes d'antibiotiques dans 6 pharmacies de la région de Tipaza.....	41
Figure 18 : Représentation graphique des pourcentages des ventes d'antibiotiques avec et sans ordonnance dans quelques pharmacies de la région de Tipaza.....	42
Figure 19 : Représentation graphique des réponses de la première question obtenue des 100 personnes dans la région de Tipaza	43
Figure 20 : Représentation graphique des réponses de la 2ème question obtenue 100 personnes dans la région de Tipaza	44
Figure 21 : Représentation graphique des réponses de la 3ème question obtenue des 100 personnes dans la région de Tipaza	44
Figure 22 : Représentation graphique des réponses de la 4ème question obtenue des 100 personnes dans la région de Tipaza	45
Figure 23 : Représentation graphique des réponses de la 5 ème question obtenue des 100 personnes dans la région de Tipaza.	45
Figure 24 : Représentation graphique des réponses de la 6ème question obtenue des 100 personnes dans la région de Tipaza	46
Figure 25 : Représentation graphique des réponses de la première question obtenue des 100 personnes dans la région de Tipaza	47
Figure 26 : Représentation graphique des résultats d'ECBU pour 87 personnes	47
Figure 27 : Représentation graphique du pourcentage de la résistance et la sensibilité d' <i>E. Coli</i> au β-lactamines durant les 3 années 2019, 2020 ,2021	48

Figure 28 : Représentation graphique du pourcentage de La résistance chez *E. coli* aux aminosides durant les années 2019, 2020, 2021 49

Figure 29 : Représentation graphique du pourcentage de la résistance chez *E.coli* chez les quinolones entre 2019 et 2021.....50

Figure 30 : Représentation graphique du pourcentage de la résistance chez *E.coli* chez les sulfamides entre 2019 et 202151

Figure 31 : Evaluation de la résistance d'*E. Coli* de 2019 à 2021 pour 8 ATB dans la région de Tipaza.....52

Liste des tableaux

Tableau 01: la résistance en Europe 24

Tableau 02: Caractéristaion du support de la résistance aux antibiotiques réalisé par Institut pasteur d'Algérie.29

Tableau 03 : les antibiotiques les plus vendus en pharmacie avec et sans ordonnance, dans la région de Tipaza en 2021.42

Tableau 04 : le pourcentage de résistances d'*E.coli* aux 5 types d'antibiotique appartient à la famille des bétalactamines.48

Tableau 05 : le pourcentage de résistances d'*E.coli* aux 3 types d'antibiotique appartient à la famille des aminosides.49

Tableau 06 : le pourcentage de résistances d'*E.coli* aux 3 types d'antibiotique appartient à la famille des quinolones50

Tableau 07 : le pourcentage de résistances d'*E.coli* aux 2 types d'antibiotique appartient à la famille des sulfamides.51

Tableau 08 : Pourcentage de résistance d'*E. Coli* aux CTX, AMP, C, AK, AMC, CIP, SXT, NA des résultats d'analyse d'ECBU réalisé dans la région de Tipaza 2019 ,2020 et 2021 ...51

Titre

La résistance d'*Escherichia coli* aux antibiotique dans quelques localités de Tipaza.

La diffusion des entérobactéries multirésistantes aux antibiotiques (MDR) à l'échelle mondiale constitue une menace de santé publique majeure. Les infections urinaires communautaires (IUC) constituent un véritable problème, les UPEC l'agent le plus fréquent, son pouvoir pathogène est lié à l'expression de divers facteurs de virulence et à l'émergence de souches multirésistantes aux antibiotiques, augmentant la morbidité et la mortalité. Cette étude est réalisée sur 34 souches *Escherichia coli* uropathogène isolées de patients externes choisis aléatoirement ayant des infections urinaires (IU) non compliquées (Tipaza). L'objectif de cette étude est d'évaluer la fréquence d'isolement et la résistance aux antibiotiques des souches d'*Escherichia coli* uropathogènes isolées au niveau de la région de Tipaza et de déterminer la relation entre le développement de la résistance et la consommation des antibiotiques. Les résultats issus de cette étude ont montré une résistance élevée chez les souches d'*E.coli* à la majorité des antibiotiques cliniquement utilisés, particulièrement aux β -lactamines. Cette étude a montré aussi que la fréquence de résistance chez les souches d'*E.coli* considérablement augmenté cette année(2021) par rapport aux années précédentes (2019 et 2020). Notre enquête sur le terrain réalisée en deux partie : la première auprès de six officines pharmaceutique et la seconde est un sondage de 100 personnes résidant dans la wilaya de Tipaza questionnés aléatoirement. Il apparent une commercialisation non réglementé, surtout avec les ventes sans prescriptions médicale (automédication). On effet l'automédication en antibiotiques s'élevée à 50% des ventes générales. Le constat indique clairement une progression inquiétante du taux de souches multirésistantes dans la région. La résistance aux antibiotiques des souches d'*E.coli* uropathogènes limite considérablement les options thérapeutiques et constitue donc un réel problème de santé publique.

Mots clés : *Escherichia coli*, UPEC, infections urinaires, Virulence, résistance aux antibiotiques, β -lactamines.

Title

The resistance of *Escherichia coli* to antibiotics in some localities of Tipaza.

The worldwide spread of multi-antibiotic resistant (MDR) enterobacteriaceae poses a major public health threat. Community urinary tract infections (UTIs) are a real problem, UPECs are the most frequent agent, their pathogenicity is linked to the expression of various virulence factors and the emergence of strains multiresistant to antibiotics, increasing morbidity, and mortality. This study is carried out on 34 UPEC strains isolated from randomly selected outpatients with uncomplicated UTIs (Tipaza). The objective of this study is to assess the frequency of isolation and resistance to antibiotics of uropathogenic *Escherichia coli* strains isolated from the Tipaza region and to determine the relationship between the development of resistance and consumption antibiotics in particular the effect of popular awareness on the phenomenon in the region. The results of this study showed a high resistance in strains of *E. coli* to the majority of clinically used antibiotics, particularly to β -lactams. This study also showed that the frequency of resistance in *E.coli* strains significantly increased this year (2021) compared to previous years (2019 and 2020). Our field survey, carried out in two parts, the first with the six pharmacies and the second is survey of 100 people residing in the wilaya of Tipaza questioned randomly. It appears an unregulated marketing especially with sales without medical inspection. On effect the self-medication in antibiotics amounted to 50% of general sales. The finding clearly indicates a worrying increase in the rate of multiresistant strains in the region. Antibiotic resistance of strains of *E. coli* considerably limits the therapeutic options and therefore constitutes a real public health problem.

Keywords: *Escherichia coli*, UPEC, urinary tract infection, Virulence, resistance to antibiotics, β -lactams.

العنوان

مقاومة *Escherichia coli* للمضادات الحيوية

يشكل انتشار البكتيريا المعوية المقاومة للمضادات الحيوية المتعددة (MDR) تهديداً رئيسياً للصحة العامة. تعد التهابات المسالك البولية المجتمعية (CUI) مشكلة حقيقية. أجريت هذه الدراسة على 34 سلالة من سلالات UPEC معزولة من مرضى خارجيين مختارين عشوائياً يعانون من عدوى المسالك البولية غير المعقدة (تبيازة). الهدف من هذه الدراسة هو تقييم وتيرة العزل والمقاومة للمضادات الحيوية لسلالات *Escherichia coli* المسببة للأمراض البولية المعزولة من منطقة تبيازة وتحديد العلاقة بين تطور المقاومة واستهلاك المضادات الحيوية على وجه الخصوص، تأثير الوعي الشعبي على هذه الظاهرة. أظهرت نتائج هذه الدراسة مقاومة عالية في سلالات *Escherichia coli* لغالبية المضادات الحيوية المستخدمة سريريًا، خاصةً المضادات الحيوية β -lactamines.

كما أظهرت أن تكرار المقاومة في سلالات *Escherichia coli* قد زاد بشكل ملحوظ هذا العام (2021) مقارنة بالسنوات السابقة (2019 و2020). تم إجراء المسح الميداني على جزئين الأول مع ستة صيدليات و الثاني مسح ل 100 شخص مقيم في ولاية تبيازة تم استجوابهم بشكل عشوائي. يبدو انه التسويق غير منظم خاصة مع المبيعات بدون فحص طبي بلغ 50% من المبيعات العامة. تشير النتائج بوضوح إلى زيادة مقلقة في معدل السلالات متعددة المقاومة في المنطقة. مقاومة المضادات الحيوية لسلالات *Escherichia coli* المسببة للالتهابات البولية تحد بشكل كبير من الخيارات العلاجية وبالتالي تشكل مشكلة صحية عامة حقيقية.

الكلمات المفتاحية: *Escherichia coli* ، UPEC ، عدوى المسالك البولية ، مقاومة المضادات الحيوية ،

β -lactamine.

Les antibiotiques ont permis de faire considérablement reculer la mortalité associée aux maladies infectieuses au cours du 20^{ème} siècle. Leur utilisation massive et répétée a conduit à l'apparition de bactéries résistantes à ces médicaments. La résistance bactérienne aux antibiotiques constitue aujourd'hui l'une des plus graves menaces pesant sur la santé mondiale, la sécurité alimentaire et le développement. Elle peut toucher toute personne, à n'importe quel âge et dans n'importe quel pays. La résistance aux antibiotiques entraîne une prolongation de l'hospitalisation et une hausse de la mortalité. (OMS, 2009)

Escherichia coli est l'agent le plus fréquent parmi les isolats cliniques provoquant une infection chez l'homme. Certaines souches d'*Escherichia coli* se caractérisent par leur résistance aux plusieurs antibiotiques ce qu'on appelle la multirésistance. (Mehdi et Bennini, 2016). La multirésistance des souches d'*E. coli* est principalement liée à la production de β -lactamase à spectre élargi (BLSE), à l'hyperproduction de céphalosporinases ou à la production de carbapénémases, qui sont souvent associées à la résistance aux aminosides et/ou aux quinolones (Ayad, 2016).

Notre travail est présenté en deux parties. La première consiste en une synthèse bibliographique consacrée, après une initiation aux antibiotiques rappelant les différentes familles des antibiotiques et ces mécanismes d'action les plus utilisés dans le traitement des infections bactériennes, ainsi que les différents mécanismes de la résistance aux antibiotiques chez *E.coli*. Nous avons tenté de rechercher des informations sur l'épidémiologie de la résistance notamment en Algérie et dans le monde. Enfin un retour sur les alternatives thérapeutiques à l'antibiothérapie pour la prévention des infections urinaires. La deuxième aborde une partie expérimentale consacrée aux résultats collectés auprès du laboratoire de l'établissement spécialisé Mère et enfant (Tidjini Haddam Wilaya de Tipaza) et laboratoire d'hygiène de la wilaya de Tipaza qui portent principalement sur la résistance aux β -lactamines, aminosides, quinolones et sulfamides chez *E. coli*. Dans ce contexte général que nous avons été amenés à entreprendre ce présent travail qui a pour objectifs :

La compréhension de la relation entre le développement de la résistance d'*E.coli* l'agent causal des infections urinaire et la consommation des antibiotiques en Algérie, notamment l'effet de la prise de conscience chez des échantillons de personnes questionnées aléatoirement dans la région de Tipaza.

Partie I
Synthèse
bibliographique

1. Généralités sur les Antibiotiques

Les antibiotiques sont des substances chimiques, naturelles ou synthétiques, qui ont une action spécifique sur les micro-organismes : bactéries ou protozoaires. (OMS, 2009)

Certains de ces médicaments inhibent la multiplication des bactéries, ils sont alors dits bactériostatiques, d'autres sont capables de les détruire, et ils sont alors dits bactéricides. Les antibiotiques sont utilisés en médecine (et en médecine vétérinaire) pour lutter contre des infections bactériennes et doivent être choisis en fonction de leur efficacité sur la bactérie à combattre, ce qui peut être testé grâce à un antibiogramme. (Bayard, 2019)

En premier lieu, il faut voir la découverte des antibiotiques comme un ensemble de travaux scientifiques visant à lutter contre les maladies infectieuses du début du 20ème siècle. Des exemples d'utilisation des moisissures pour traiter des infections apparaissent dès l'antiquité. En Chine et en Grèce par exemple, on traitait les panaris avec l'utilisation de peaux de fruits moisissus qu'on appliquait localement. (Mokrani et Hamdani, 2016)

En 1929, Alexander Fleming remarque qu'une de ses cultures de staphylocoques est en partie décimée : les bactéries ont été contaminées par la moisissure *Penicillium notatum*. Il constate aussi qu'elles ne se développent plus là où la moisissure prolifère. Dix ans plus tard, le biochimiste américain René Dubos isole le premier antibiotique : la gramicidine. En 1940, deux hommes cultivent une souche de *Penicillium* et parviennent à isoler et à purifier un peu de pénicilline G. (Oms, 2009)

Le premier antibiotique synthétisé a été créé par Gerhard Domagk. En 1932, il a découvert qu'un colorant, le sulfamidochrysoïdine avait un effet sur les streptocoques. Il a ouvert la voie à l'antibiothérapie moderne.

De 1940 à 1960 nous sommes dans l'âge d'or de l'antibiothérapie, de nouvelles molécules sont trouvées et la plus part des antibiotiques utilisés actuellement proviennent de cette époque. (Mokrani et Hamdani, 2016)

1.1 Les différents modes d'action

1.1.1 Action sur la paroi

L'action des antibiotiques permet d'empêcher la synthèse de la transpeptidase et donc celle du peptidoglycane. Après avoir inhibé la synthèse du peptidoglycane, la paroi ne peut plus être formée et la bactérie se désorganise. L'eau y entre par osmose. Cela permet d'empêcher la bactérie de former de nouvelles bactéries et de détruire celles déjà présentes. Les β -lactamines fonctionnent de cette façon. (Chenini, 2020)

1.1.2 Action sur la membrane

Certains antibiotiques agissent grâce à des propriétés dites surfactants. Cette propriété permet aux antibiotiques de s'insérer entre les phospholipides externes. Cela entraîne une augmentation anormale de la perméabilité membranaire, ce qui entraîne une fuite de substances intracellulaires à travers la membrane plasmique et la mort des bactéries.

Les polymyxines fonctionnent selon ce mode d'action. Malheureusement, à cause de la similitude entre les membranes des cellules bactériennes et celles des eucaryotes, les antibiotiques qui agissent sur la membrane sont toxiques et seulement quelques uns ont trouvé une fonction thérapeutique. (Chenini, 2020)

1.1.3 Action sur l'ADN

Les antibiotiques suivant ce mode d'action peuvent se fixer sur l'ADN et donc empêcher la progression de l'ADN polymérase sur l'ADN, responsables de la réplication de l'ADN. Cela entraîne une inhibition de la réplication de l'ADN ce qui est indispensable à la formation de nouvelles bactéries. (Chenini, 2020)

1.1.4 Action par inhibition compétitive

Certaines protéines, utiles au développement des bactéries sont produites, dans le cytoplasme, grâce à des enzymes qui permettent de scinder une grosse molécule "mère", le substrat, en deux plus petites protéines "filles". (Chenini, 2020)

1.1.5 Action sur la synthèse protéique

L'antibiotique inhibe la synthèse protéique de la bactérie en s'attaquant aux ribosomes. Ils se fixent sur une des deux sous-unités (30S et 50S) des ribosomes afin d'empêcher la formation de la chaîne polypeptidique, c'est à dire de la protéine. Les Aminosides agissent selon ce procédé (figure 01) (Chenini, 2020)

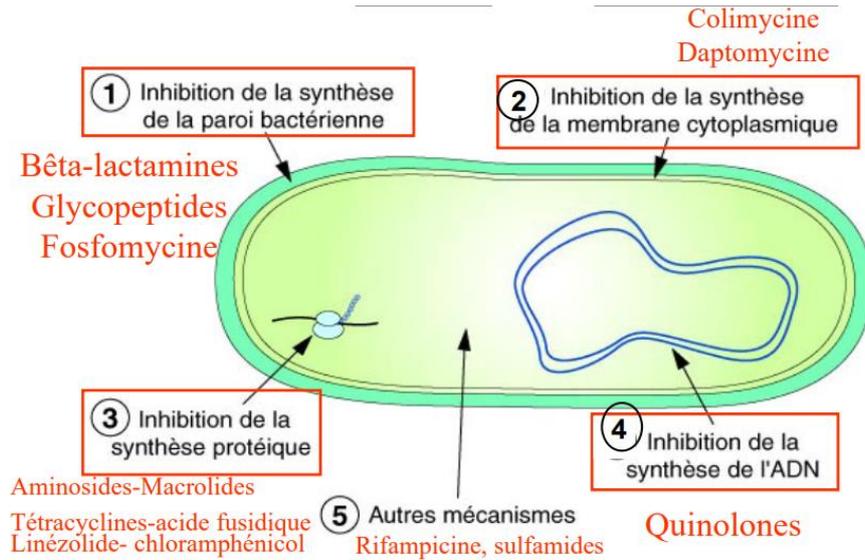


Figure 01: Mode d’action des antibiotique (Mainardi, 2021)

1.2 Familles des antibiotiques

Il existe de nombreux antibiotiques, qui peuvent être classés en familles selon leurs modes d'action ou leur structure moléculaire :

1.2.1 β-lactamines

Sont des antibiotiques bactéricides qui inhibent la biosynthèse de la paroi bactérienne. Ces molécules sont caractérisées par la présence d’un noyau bêta-lactame. Ils sont produits naturellement par divers micro-organismes eucaryotes, tels que des champignons filamenteux du genre Penicillium, mais également par des bactéries du genre Streptomyces.. Les pénicillines, les céphalosporines, les monobactames et les carbapénèmes composent les différentes familles de β-lactamines(figure 02). (Valérian, 2017).

Classification des bêta-lactamines

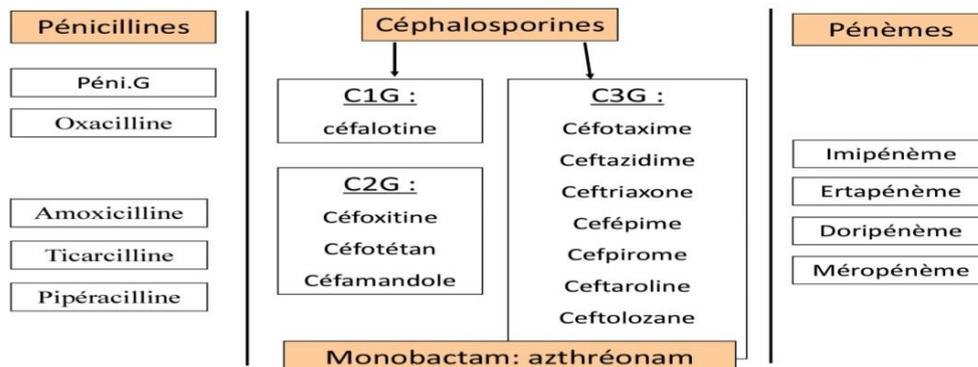


Figure 02 : Classification des Béta-lactamine. (Mainardi, 2021)

1.2.1.1 Pénicillines

Les pénicillines regroupent toutes les β -lactamines possédant une structure similaire à la pénicilline G, possédant un noyau d'acide 6-aminopénicillanique). Il existe quatre générations de pénicillines. (Valérian, 2017)

1.2.1.2 Céphalosporines

Les céphalosporines sont des antibiotiques structurellement similaires aux pénicillines. Elles ont la particularité de posséder un noyau d'acide.

1.2.1.3 Monobactames

Contrairement aux pénicillines et aux céphalosporines, les monobactames ne contiennent qu'un monocycle β -lactame). Il est actif contre les bactéries Gram-négatives mais inefficace contre les bactéries Gram-positives et les bactéries Gram-positives et négatives à métabolisme anaérobique. (Valérian, 2017)

1.2.1.4 Carbapénèmes

Les carbapénèmes ont une structure similaire aux pénicillines, mais possèdent une double liaison entre les carbone C-2 et C-3, tandis que l'atome de soufre en position 1 du cycle est remplacé par un carbone. (Valérian, 2017)

1.2.1.5 Inhibiteurs de β -lactamases

Il s'agit de l'acide clavulanique (clavame ou oxapénème), sulbactam et tazobactam (pénicillines sulfones). Ce sont des β -lactamines à faible activité antibactérienne intrinsèque. Associés à une β -lactamines, ils en restaurent activité antibactérienne, elle n'avait plus du fait de son hydrolyse par les β -lactamases. (Ayad, 2016)

1.2.2 Mécanismes d'action

Les β -lactamines interfèrent avec les étapes finales de la synthèse du peptidoglycane, polymère majeur de la paroi bactérienne (Ayad, 2016). Elles pénètrent dans l'espace périplasmique des bactéries à Gram négatif par les porines. (Valérian, 2017) par inactivation des enzymes appelées protéines liant les pénicillines ou PLPs : elle empêche la synthèse du peptidoglycane en inhibant la transglycosylation et la transpeptidation (effet bactériostatique) et elle entraîne une activation endogène des autolysines bactériennes (effet bactéricide) (Ayad, 2016). Il résulte que les autolysines ne sont plus inhibées, digèrent totalement le PG et la bactérie explose sous l'action de la pression osmotique intracytoplasmique. L'inhibition des PLP implique également une accumulation des précurseurs du PG dans l'espace

périplasmique, lesquels agissent comme des activateurs des autolysines chez certaines bactéries (Figure 03). (Jehl, 2006).

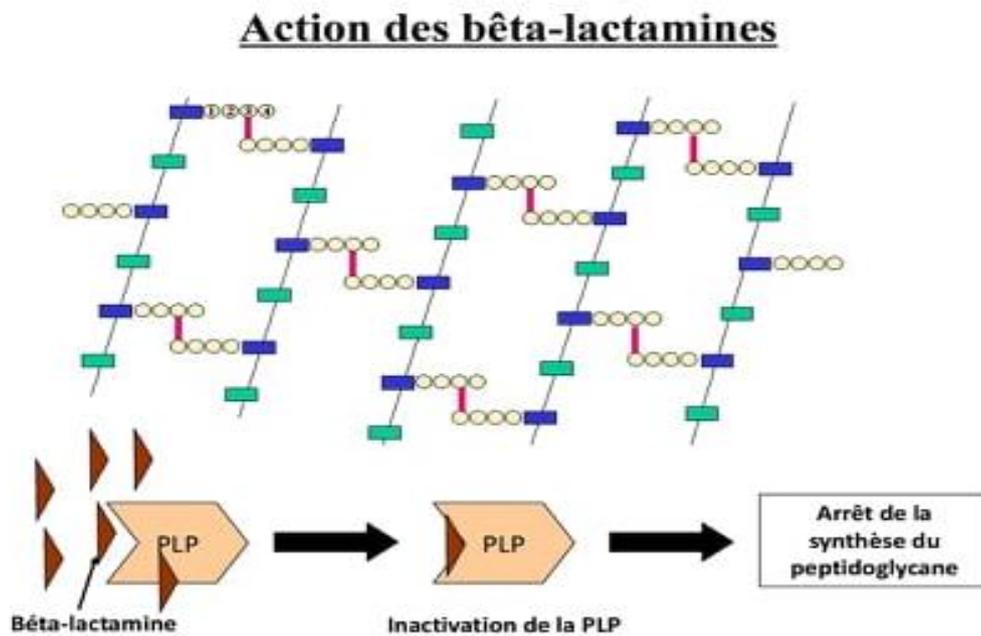


Figure 03 : Mode d'action des β -lactamines (Mainardi, 2021)

1.2.3 Aminosides

Ils ont un large spectre d'activité et leur effet bactéricide rapide constituent des atouts majeurs (Ayad, 2016). Ils sont le plus souvent utilisés en association avec les β -lactamines ou les fluoroquinolones pour leur effet synergique l'amikacine, l'isépamicine, la gentamicine, la kanamycine, la néomycine, la nétilmicine, la paromomycine, la streptomycine, la généticine et la tobramycine. Composent les différentes familles des aminosides (Figure 04). (Chenini, 2020)

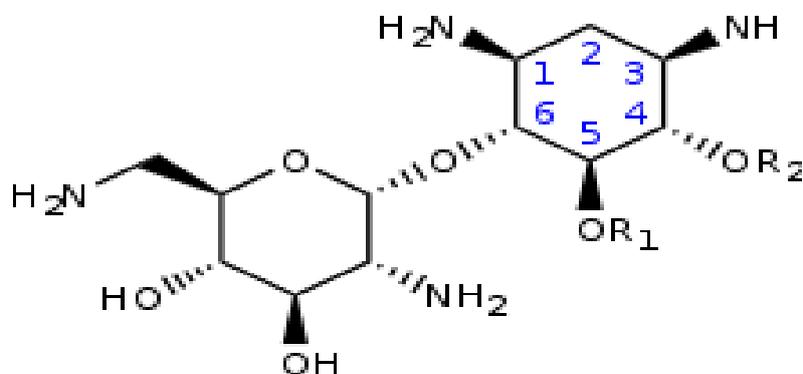


Figure 04 : Structure chimique des aminosides (Chenini, 2020)

1.2.4 Mécanismes d'action

Les aminosides ont pour principale cible le ribosome. Ils doivent tout d'abord pénétrer dans le cytoplasme bactérien. Chez les bactéries à Gram négatif, Les aminosides diffusent à travers la membrane externe par un système de porines. Une fois dans l'espace périplasmique, le franchissement de la membrane cytoplasmique nécessite un transport actif, oxygène dépendant. Les quelques molécules ayant atteint le cytoplasme se fixent au site aminoacyl de ARN ribosomal 16S (Le site A), dans la sous-unité 30S du ribosome. Cette liaison inhibe appariement de ARNm au ribosome et empêche initiation de la traduction et peut aussi causer une mauvaise interprétation du code génétique, conduisant à la synthèse de protéines. Les protéines aberrantes nouvellement synthétisées sont incorporées à la membrane cytoplasmique. Elles endommagent son intégrité et facilitent ainsi l'entrée dans le cytoplasme de nouvelles molécules aminosides, qui vont accroître les dommages cellulaires et entraîner la mort de la cellule. Les aminosides peuvent en outre s'accumuler de façon irréversible dans la cellule bactérienne, altérer la synthèse d'ADN ou dégrader, ARN ou encore provoquer des désordres ioniques importants dans la cellule bactérienne. Cette pléiotropie suggère que l'action des aminosides pourrait ne pas être limitée à la synthèse protéique, ce qui explique leur effet bactéricide rapide (Figure 05). (Ayad, 2016)

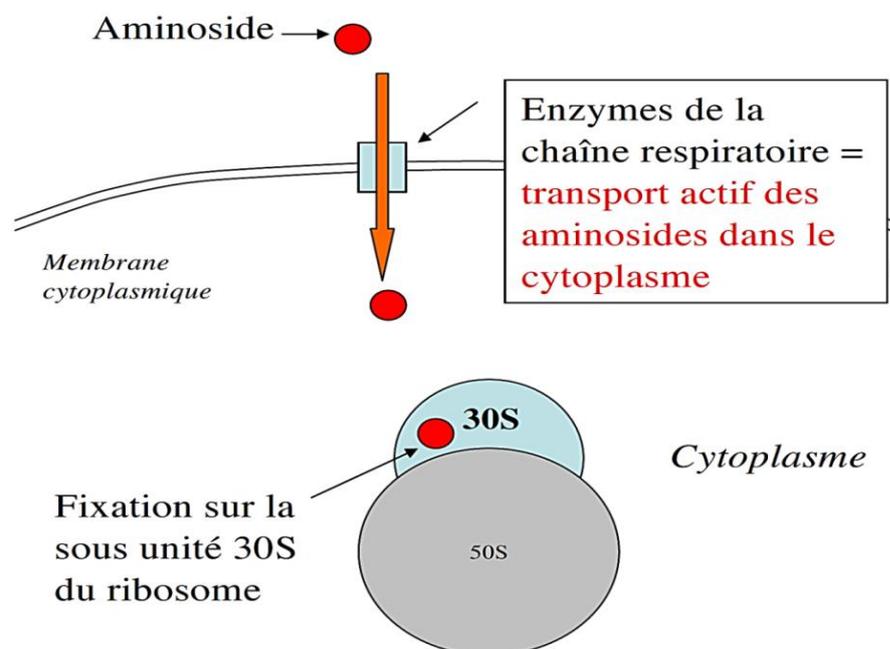


Figure 05 : Mode d'action des aminosides (Mammeri, 2017)

1.2.5 Quinolones

Les quinolones sont des molécules organiques artificielles possédant une activité antimicrobienne. (Valérian, 2017)

La structure chimique des quinolones est un acide pyridine- β -carboxylique avec un azote en position 1, un carboxylate en position 3 et un carbonyle en position 4. Par rapport à leur spectre d'activité on distingue : Les quinolones de première génération. Les quinolones de deuxième génération ou fluoroquinolones, les quinolones de troisième génération ou fluoroquinolones anti-pneumococciques (Figure 06). (Ayad, 2016).

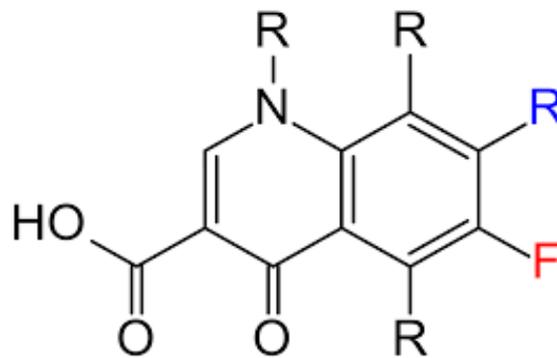


Figure 06 : Structure chimique des quinolones. (Pharmaco médicale, 2019)

1.2.6 Mécanismes d'action

Les complexes formés entre l'ADN et la DNA gyrase sont piégés par les quinolones dans une réaction réversible qui bloque la synthèse d'ADN et la croissance); La mort cellulaire intervient de deux manières possibles : La première implique la séparation de complexes gyrase-quinolones avec l'ADN, entraînant la formation de morceaux d'ADN double brin létaux, cette séparation existe pour toutes les quinolones et est bloquée par les inhibiteurs de la synthèse d'ARN et de protéine. • Le deuxième mécanisme mortel est attribué à la dissociation des sous unités de la gyrase alors que l'enzyme est incluse dans un complexe ADN-gyrase, cette dissociation entraînerait la formation de terminaison d'ADN double brin (DNA ends), ce deuxième mécanisme aurait lieu lorsque les cellules sont traitées avec une forte concentration en fluoroquinolones, l'effet létal est alors insensible aux inhibiteurs de la synthèse de l'ARN et des protéines. Ces deux mécanismes létaux existent aussi avec la topoisomérase IV, leur mise en évidence chez *Escherichia coli* est très difficile car la topoisomérase n'est que la cible secondaire des quinolones pour cette bactérie (Figure 07). (Valérian, 2017)

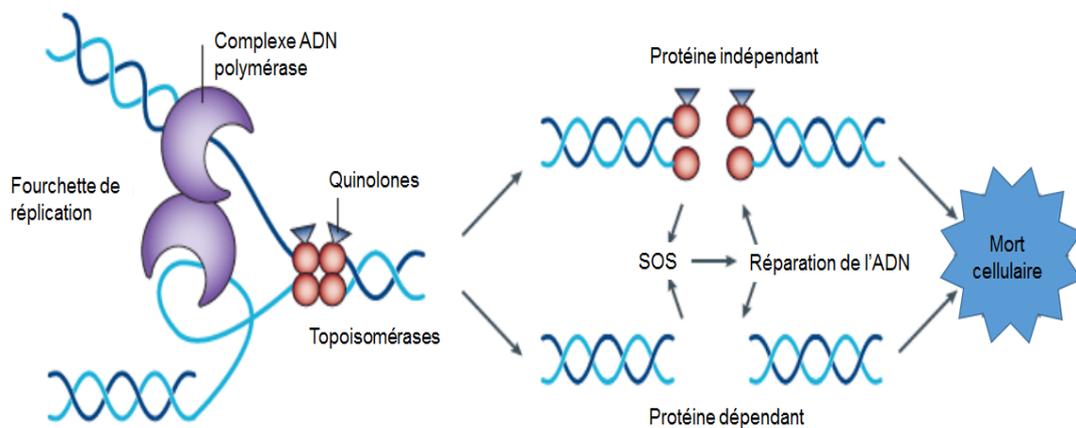


Figure 07 : Mécanisme d'action des quinolones (Pharmaco médicale, 2019)

1.2.7 Les Triméthoprimes

Les TMP est un anti-infectieux de la famille de diaminopyrimidines comme la pyriméthamine, l'azathioprine et le methotrexate (OMS, 2020), qui agit en synergie avec les sulfaméthoxazole possèdent une indication dans le traitement des infections urinaires .Sa structure chimique est la 2,4- diamino-5-[(3',4',5'-triméthoxyphényl) methyl] pyrimidine (Figure 08). (Veysiere, 2019)

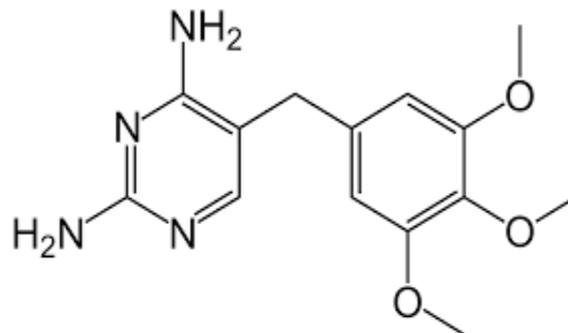


Figure 08 : Structure moléculaire du Triméthoprimes. (Veysiere, 2019)

1.2.8 Mécanismes d'action

Le TMP agit en inhibant la synthèse des acides nucléiques et des protéines en inhibant la synthèse microbienne de l'acide tetrahydrofolique (THF ou acide folinique) à partir de l'acide dihydrofolique (DHF ou acide folique). Grâce au cofacteur NADPH,H⁺, la dihydrofolate réductase (DHFR) permet l'hydrogénation du C6 et du N5 du DHF. (Veysiere , 2019).

Le TMP se fixe à la DHFR au niveau de l'acide aspartique Asp-27 par son atome d'azote en position 1. Une liaison se crée ensuite entre le composé 2-NH₂, l'acide aspartique Asp-27 et une molécule d'H₂O. la molécule d'H₂O se lie ensuite à la thréonine Thr-113 de la DHFR. Deux liaisons sont également formées entre le composé 4-NH₂ du TMP et les acides 30 aminés isoleucine Ile-5 et Il-94 de la DHFR . Ces différentes liaisons perturbent la conformation de la DHFR (120), inhibant son action au niveau du DHF. (Veyssiere, 2019)

1.2.9 Les Sulfamides

Les sulfamides sont les premiers agents antimicrobiens de synthèse à avoir été découverts en 1935. La structure moléculaire de ces antimicrobiens est identique à celle de l'acide para-amino-benzoïque (Figure 09). (Veyssiere, 2019)

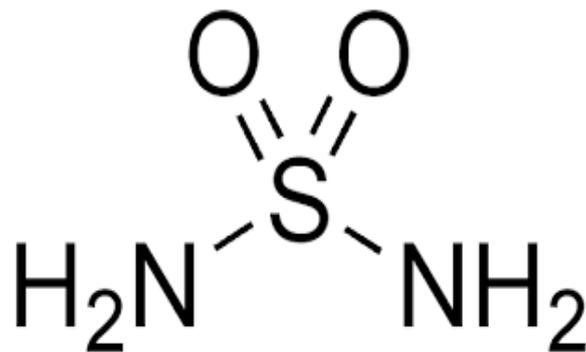


Figure 09 : Structure moléculaire du Sulfamide. (Veyssiere, 2019)

1.2.10 Mécanismes d'action

Du fait de leur analogie structurale avec l'acide para-amino-benzoïque, les sulfamides inhibent par compétition la dihydroptéroate synthétase (DHPS). Cette enzyme permet chez la bactérie de synthétiser l'acide dihydrofolique (DHF) à partir de l'acide para-aminobenzoïque (PAB) et de la dihydroptéridine. En effet, la plupart des micro-organismes sont incapables d'incorporer l'acide folique exogène et la synthèse des fowlâtes s'effectue dans la bactérie (Figure 10)

Action sulfamides, triméthoprime et rifampicine

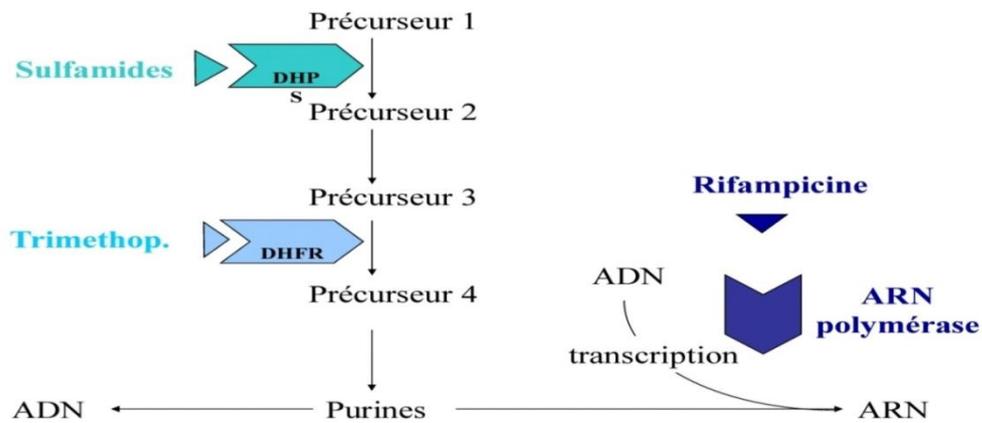


Figure 10 : Mode d'action des Sulfamides et les Triméthoprimes.(Mainardi, 2021)

1.2.11 Les phénicols

Sont des antibiotiques bactériostatiques, constituent une famille d'antibiotiques, dont les molécules très simples contiennent une fonction phénylpropanoïde. Ils ont un spectre d'action très large, mais les résistances sont nombreuses et ont de nombreux effets secondaires (Figure 11). (Mwl, 2019)

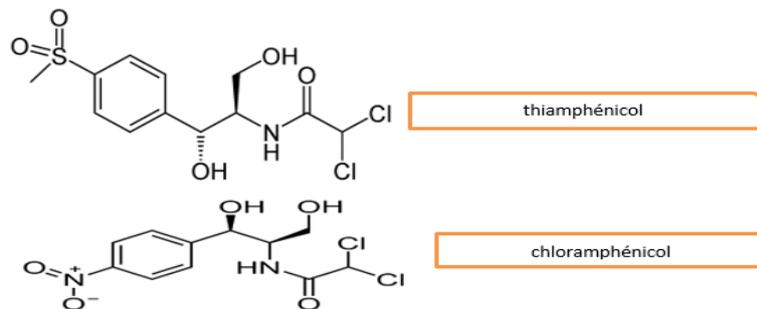


Figure 11 : Structure chimique des phénicols (Mwl, 2019)

1.2.12 Mécanismes d'action

Sont des antibiotiques bactériostatique agissent au niveau de la sous unité 50s ce qui provoque une inhibition de la synthèse protéique. (Mwl, 2019)

2. *Escherichia coli*

La bactérie est désormais connue sous le nom *Escherichia coli* a été décrite pour la première fois par un pédiatre allemand, Theodore Escherich, à la fin du XIXème siècle (*Escherichia coli*, 1885), l'espèce Bacterium commune, isolée de selles de bébés nourris exclusivement au lait maternel (Mehdi et Bennini, 2016).

Son réservoir naturel est l'homme et tous les animaux à sang chaud. *Escherichia coli* fait partie de la flore commensale. Il représente 80% de la flore intestinale aérobie de l'adulte, et on le retrouve aussi au niveau de différentes muqueuses. (Aventis, 2000)

E. coli appartient a la famille des Enterobacteriaceae , elle possède des caractères classiques de cette famille :c'est un bacille à Gram - , non sporulé , généralement mobile grâce à une ciliature péritriche , aéro-anaérobie facultatif , à métabolisme respiratoire et fermentaire , oxydase négative , catalase positive , et nitrate réductase positive . Cette bactérie possède également des caractères biochimiques particuliers permettant de la différencier des espèces voisines. (Aventis, 2000)

Elle se développe en 24 heures à 37 °C sur les milieux gélosés en donnant des Colonies rondes, lisses, à bords réguliers, de 2 à 3 mm de diamètre, non pigmentées Sur gélose au sang. Les colonies de *E. coli* sont lisses, gris terne, et de 2 à 3 mm de diamètre. Sur milieu Mac Cockney, (Mehdi et Bennini, 2016) .

2.1 Pouvoir pathogène

Escherichia coli peut provoquer plusieurs infections

2.1.4 Infection urinaire

L'infection urinaire "cystite" est une pathologie qui résulte d'une infection bactérienne (Fornero, 2021), elle peut touche une ou plusieurs parties du système urinaire : les reins, les uretères, la vessie et l'urètre (Catherine et Solano, 2013) .Elle se manifeste le plus souvent par des douleurs ou une sensation de brûlure lors de la miction, des douleurs abdominales et de la fièvre. (Catherine et Solano, 2013)

Les infections urinaires sont classées en fonction de leur localisation (Yahiaoui, 2016) On distingue 4 types d'infections des voies urinaires : la cystite aiguë est le plus souvent due à la bactérie *E. Coli*, la pyélonéphrite aiguë (une infection du rein), l'urétrite aiguë (une infection de l'urètre) et la prostatite aiguë qui infecte la prostate uniquement pour les hommes. (Fornero, 2021)

Dans plus de 80 % des infections urinaires, le germe en cause est une bactérie intestinale de type *Escherichia coli* (Catherine et Solano, 2013) qu'elles soient communautaires (70-95% des cas) ou associées aux soins (41-60% des cas) (Veysiere, 2019) Les autres bactéries de la famille des Entérobactéries comme *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella*. (Rossant, 2020)

2.1.5 Infection intestinale

E. coli peut être responsable de gastro-entérite ayant des traductions cliniques variables : diarrhée d'allure banale, diarrhée sanglante, diarrhée cholériforme qui peut entraîner un état de déshydratation. Dans certains cas (surtout chez l'enfant) la diarrhée peut être suivie d'un syndrome hémolytique et urémique. (Mehdi et Bennini, 2016)

2.1.6 Les septicémies méningites néo-natals

Les nouveau-nés se contaminent la plus part du temps au moment de l'accouchement par passage à travers les voies génitales ou à la suite d'une infection ascendante du liquide amniotique par rupture prématurée des membranes..(Mehdi et Bennini, 2016)

3. La résistance aux antibiotiques

On parle de résistance bactérienne quand un micro-organisme s'adapte au milieu et réussit à modifier son métabolisme pour continuer à se développer en présence de l'ATB qui devrait le détruire. La résistance des bactéries aux ATBs est rencontrée en milieu communautaire (c'est à dire en dehors du milieu hospitalier) ou en milieu hospitalier. (Mokrani et Hamdani, 2016)

Une souche microbienne ou une bactérie sont aussi dites résistantes quand elles supportent une concentration d'antibiotique notablement plus élevée que celle qui inhibe le développement de la majorité des autres souches de la même espèce ou des individus de la même culture.(Guillot, 1989)

Ce phénomène résulte d'une coévolution par sélection naturelle entre des organismes sécrétant des antibiotiques et des organismes cibles qui tendent à s'y adapter, les antibiotiques exerçant une pression sélective très forte, en éliminant les bactéries sensibles. Il s'ensuit que les bactéries exposées à ces antibiotiques ont alors dû développer des mécanismes de résistance, parfois contre les antibiotiques qu'elles même produisent par des mutation pour survivre et reproduire, en transmettant à leur descendance leurs gènes de résistance, produisant rapidement une génération de bactéries pleinement ou majoritairement résistantes.

Ces gènes de résistances sont donc aussi vieux que les bactéries elles-mêmes, dont l'expression est maintenant favorisée par l'utilisation à grande échelle des antibiotiques. Des mutations ponctuelles peuvent se surajouter à ces gènes ancestraux, créant alors de nouveaux gènes de résistance. (Aboya, 2013)

3.1 Apparition et évolution de la résistance aux antibiotiques

La résistance aux antibiotiques est aussi ancienne que les antibiotiques eux-mêmes, et pour partie antérieure à leur utilisation par l'Homme. La majorité des antibiotiques est dérivée de composés naturels produits par des micro-organismes qui sont en concurrence depuis des millions d'années avec des bactéries. (Aboya, 2013)

Les progrès de la biologie moléculaire ont permis à la paléomicrobiologie de récemment le prouver à partir d'analyses d'échantillons humains (de plaque dentaire et d'excréments) et d'échantillons environnementaux anciens : il existe, depuis des siècles et millénaires au moins dans le microbiote humain des gènes codant certaines antibiorésistance. En 2016, une étude de Michel Drancourt, met en évidence des gènes de résistances aux bêtalactamines, aux macrolides, aux glycopeptides et aux tétracyclines à partir de tartre dentaire fossilisé. (Guillot, 1989)

Ainsi l'utilisation des antibiotiques est rapidement suivie de l'apparition des premières souches résistantes (Figure 12):

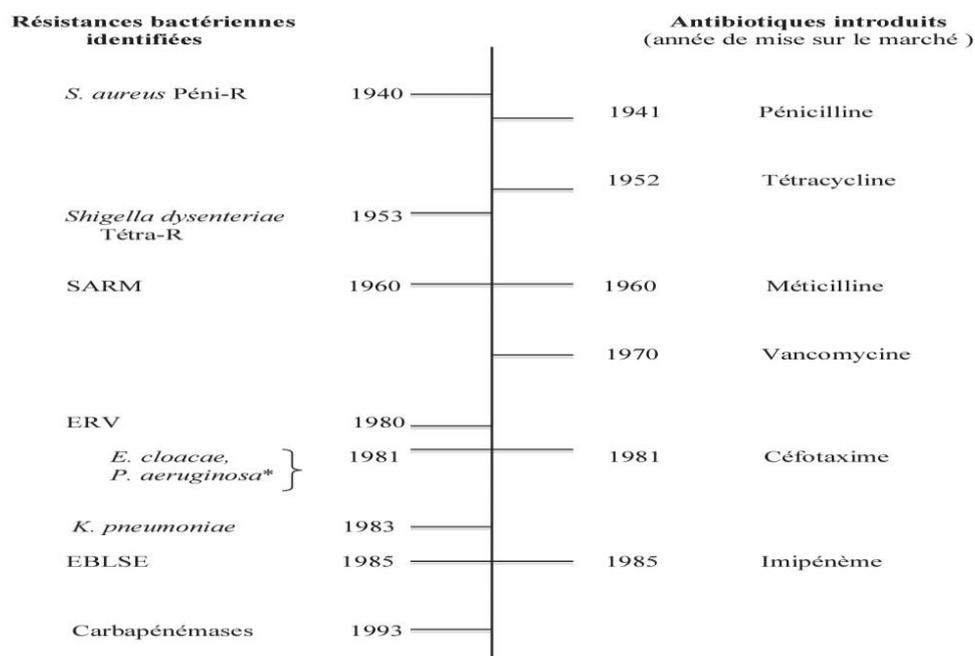


Figure 12 : Les antibiotiques et la résistance bactérienne. (Aboya, 2013)

3.2 Les mécanismes de résistances

Les bactéries ont développé différents mécanismes afin de neutraliser l'action des agents antibactériens, la résistance aux antibiotiques peut résulter de plusieurs mécanismes :

- Inactivation enzymatique de l'antibiotique :
- Modification ou remplacement de la cible de l'antibiotique
- Pompes à efflux actif:
- Imperméabilisation de la membrane de la bactérie.

3.2.1 Inactivation enzymatique de l'antibiotique

L'inactivation enzymatique de l'antibiotique représente le principal mécanisme de résistance des bêta-lactames, des aminoglycosides et des phénicolés. On décrit également ce type de résistance pour le groupe MLS (macrolides, lincosamides, streptogramines), pour les tétracyclines, pour la fosfomycine et plus récemment pour les fluoroquinolones, bien que cette inactivation ne représente pas le mécanisme de résistance qui prévaut pour ces molécules. 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. Parmi les réactions biochimiques catalysées par ces enzymes bactériennes, on peut citer des hydrolyses, des acétylations, des phosphorylations, des nucléotidylations, des estérifications, des réductions et des réactions d'addition d'un glutathion. Ces enzymes sont généralement associées à des éléments génétiques mobiles. (Paul-Battraud, 2017)

3.2.2 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 (figure 13)(Paul-Battraud, 2017)

Tout d'abord, la modification structurelle de la cible entraînant une perte d'affinité dans le couple cible-antibiotique. L'antibiotique ne pouvant pas se fixer correctement à sa cible, son action sera limitée. L'exemple le plus important concerne la résistance à la pénicilline G de *Streptococcus pneumoniae*.

La bactérie peut synthétiser une cible modifiée additionnelle via l'apport d'un plasmide par exemple. C'est le cas de *Staphylococcus aureus* résistant à la pénicilline ou SARM qui peut exprimer une protéine liant les pénicillines (PLP) supplémentaire, la PLP2A identifiée dans les souches résistantes par la présence du gène mec A apporté dans une cassette chromosomique(figure 13) (Paul-Battraud, 2017)

3.2.3 Pompes à efflux actif

Il s'agit d'un système d'exportation de l'antibiotique en dehors de la bactérie. Il s'agit d'un mécanisme actif, la bactérie synthétise des protéines d'export qui vont emporter l'antibiotique à l'extérieur de la bactérie. 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). On connaît ce mécanisme notamment pour les tétracyclines(figure 13) (Paul-Battraud, 2017)

3.2.4. Résistance par imperméabilité

La perméabilité ou l'imperméabilité d'une bactérie est liée à la diffusion de l'antibiotique. La bactérie devient imperméable à l'antibiotique par rétrécissement des canaux membranaires ou par un phénomène d'efflux rejetant l'antibiotique hors de la bactérie. Il faut tenir compte de la structure bactérienne pour parler de résistance par imperméabilité.

Chez les bactéries Gram positives, dont la structure enveloppante est assez simple, composée d'une paroi externe épaisse de peptidoglycane que les antibiotiques traversent par simple diffusion, les bactéries Gram négatives jouissent quant à elles d'une enveloppe plus complexe et plus difficilement franchissable(figure 13) (Paul-Battraud, 2017)

A noter que souvent, il y a présence de porines, canaux permettant quand même le passage de certain produit y compris d'antibiotiques à travers la membrane externe. (Paul-Battraud, 2017)

3.2.4.1 Imperméabilité de la paroi

Chez les Gram + : la paroi est constituée d'une couche épaisse de peptidoglycane entourant la membrane interne cytoplasmique. Généralement les antibiotiques diffusent assez facilement à travers.

Chez les Gram - : la diffusion est bien plus compliquée : la membrane externe est composée de phospholipide et de LPS rendant impossible le passage des produits hydrophiles.

3.2.4.2 Imperméabilité de la membrane externe

Chez les entérobactéries ou le *Pseudomonas*, il y a une résistance naturelle aux macrolides, pénicillines G et M, à l'acide fusidique et à la vancomycine. Ces antibiotiques n'arrivent simplement pas à traverser la membrane souvent en raison de leur taille trop importante. Pour ce qui est des antibiotiques hydrophiles, ces derniers traversent la paroi via les porines. Un autre phénomène peut néanmoins avoir lieu : la bactérie peut modifier qualitativement ou quantitativement une ou plusieurs de ses porines provoquant l'apparition d'une résistance (il s'agit là d'une résistance acquise apportée par un plasmide).(Paul-Battraud, 2017)

3.2.4.3 Imperméabilité de la membrane cytoplasmique

Pour pénétrer dans la bactérie, l'antibiotique va avoir deux possibilités, il utilisera soit un transport passif (diffusion ou transporteur ne nécessitant pas d'énergie) ou un transport actif. On sait par exemple que les aminosides sont couplés à un transporteur actif pour pénétrer dans la bactérie dépendant d'une phosphorylation oxydative de la bactérie. Pour que ce phénomène se déroule normalement, la bactérie a besoin d'oxygène donc on voit clairement que les bactéries anaérobies seront naturellement résistantes aux aminosides puisqu'elles n'utilisent pas d'oxygène pour leur fonctionnement.(Paul-Battraud, 2017)

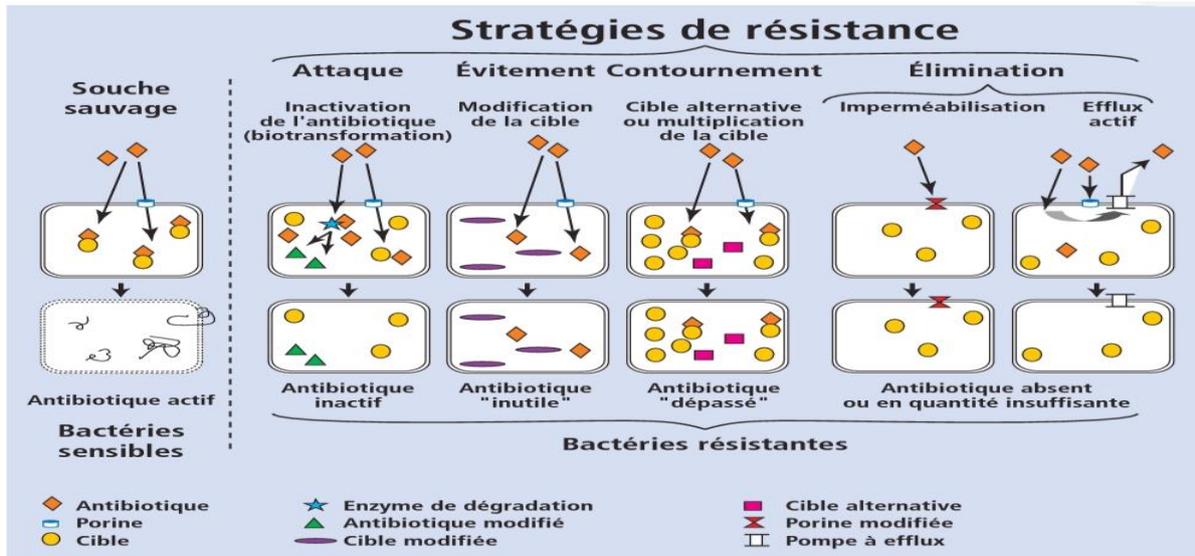


Figure 13: Principales mécanismes de résistance mises en place par les bactéries résistantes aux antibiotiques. (Françoise, 2017)

3.3 Les types de résistances bactériennes

La résistance aux antibiotiques est un phénomène naturel. Certaines bactéries sont résistantes à des antibiotiques de manière innée. On parle de la résistance naturelle qui constitue également un marqueur d'identification de la bactérie.

D'autres échappent, par des modifications génétiques, à l'action d'antibiotiques auxquels elles étaient jusqu'alors sensibles : on parle de la résistance acquise elle constitue un marqueur épidémiologique.

3.3.1 Résistance naturelle

Résistance naturelle ou intrinsèque correspond à la résistance de toutes les souches d'une même espèce ou d'un même genre bactérien à un ATB. Ce caractère de résistance est présent dans son chromosome bactérien, il est constant et stable, transmis uniquement de manière héréditaire (Mokrani et Hamdani, 2016). Donc toutes les souches d'une même espèce bactérienne sont résistantes à un antibiotique donné. Il s'agit en fait de bactéries qui sont insensibles au mode d'action de l'antibiotique, c'est un caractère d'espèce.

Certaines bactéries sont naturellement résistantes à de nombreuses molécules par exemple *K. pneumoniae* est naturellement résistant aux pénicillines (amoxicilline, ticarcilline) par production d'une bêta-lactamase de classe A (type SHV-1), *S. pneumoniae* aux quinolones de 1ère génération et certaines fluoroquinolones (lévofloxacine et moxifloxacine) ainsi que les bactéries anaérobies qui sont naturellement résistantes aux aminosides car le passage des

aminosides à travers la membrane cytoplasmique nécessite un système de transport actif absent chez les anaérobies. La résistance naturelle est stable, transmise à la descendance (elle a pour support génétique le chromosome bactérien) mais elle n'est pas ou peu transmissible sur un mode horizontal c'est-à-dire d'une bactérie à l'autre au sein d'une même espèce ou entre espèces différentes. Pour un antibiotique donné, l'ensemble des espèces bactériennes qui y sont sensibles représente son spectre d'activité. (Anaïs, 2019).

3.3.2 Résistance acquise

On parle de résistance acquise lorsqu'une ou plusieurs souches d'une espèce bactérienne naturellement sensible à un antibiotique y deviennent résistantes. La résistance acquise se caractérise donc par l'apparition subite d'une résistance à un ou plusieurs antibiotiques chez certaines bactéries qui étaient auparavant sensibles. (Anaïs, 2019)

Il s'agit d'un caractère qui ne concerne alors que quelques souches d'une espèce bactérienne. La résistance acquise est moins stable, mais elle se propage souvent de façon importante dans le monde bactérien. Elle résulte d'une modification du patrimoine génétique de la bactérie soit par mutation chromosomique ou bien extra-chromosomique (Mokrani et Hamdani, 2016) ou des transferts de gènes résistant d'une bactérie résistante vers une bactérie sensible, via un plasmide par exemple. (Anaïs, 2019), lui permettant de tolérer une concentration d'ATB plus élevée que celle qui inhibe les souches sensibles de la même espèce (Mokrani et Hamdani, 2016)

Les mutations peuvent survenir au niveau du chromosome bactérien, ce sont des événements ponctuels qui permettent de contourner l'effet délétère de l'antibiotique cependant ce phénomène ne concerne qu'un antibiotique ou qu'une famille d'antibiotiques à la fois. L'acquisition de gènes de résistance peut résulter du transfert de matériel génétique porteur d'un ou plusieurs gènes de résistance venant d'une bactérie résistante. Ce deuxième mécanisme est le plus répandu et le plus préoccupant car il peut simultanément concerner plusieurs antibiotiques, voire plusieurs familles d'antibiotiques. Une même souche bactérienne peut accumuler les mécanismes de résistance, mutation ou acquisition de gènes, on parle alors de multi résistance. (Anaïs, 2019).

3.4 Le support génétique de la résistance

Comme énoncé précédemment, tandis que la résistance naturelle fait partie du patrimoine génétique de la bactérie, la résistance acquise ne concerne qu'une proportion plus ou moins importante et variable dans le temps d'une espèce ou d'un genre. (Paul-Battraud, 2017)

Le cas qui nous intéresse ici est celui de la résistance acquise. Ces gènes de résistance peuvent provenir de chromosomes d'autres espèces, ou être portés par des éléments mobiles (transposons, plasmides, intégrons) et être acquis par conjugaison surtout, mais également par transformation, transduction, transposition. L'acquisition de la résistance peut également être la conséquence d'une mutation chromosomique. (Paul-Battraud, 2017)

Ces gènes proviennent plutôt des microbes producteurs d'antibiotiques ou de ceux qui cohabitent avec eux dans l'environnement. Ces gènes, qui ont évolué depuis -des millions d'années, étaient prêts à être recrutés par des éléments génétiques mobiles transposons (Paul-Battraud, 2017) qui peuvent comporter des séquences de gènes de résistance, voire coder pour toute une voie métabolique entraînant la résistance exemple : Le transposon simple, TnJ code pour un seul gène de résistance, celui de la B-lactamase TEM-1 , ainsi que pour deux autres gène , (Gram négatifs). Un des meilleurs exemples de l'importance de la transposition dans la dissémination de la résistance est l'apparition, au début des années 1970, de la résistance des *Haemophilus* et *Neisseria* aux pénicillines . Ces bactéries étaient sensibles aux pénicillines. Les souches de *H. ducreyi* résistantes à la pénicilline contiennent un plasmide portant le transposon TnJ en entier (Ce plasmide serait dû à l'arrivée, probablement par transformation, d'un plasmide portant TnJ en provenance d'une bactérie entérique). Tel Tn 1546 trouvé chez les entérocoques, codent pour une voie métabolique complète conférant la résistance à la vancomycine. Le gène vanA code pour une enzyme qui, aux extrémités des pentapeptides de la paroi, interpose un D-Ala-D-lactate (résistant à la vancomycine) au lieu d'un D-Ala-D-Ala (sensible à la vancomycine). Le gène vanA est flanqué par le gène vanH qui code pour une déshydrogénase produisant le substrat de vanA, et par le gène vanX dont le produit hydrolyse le D-Ala-D-Ala. Ces trois gènes sont suivis de deux gènes auxiliaires, van Y (codant pour une DD-carboxypeptidase) et vanZ (impliqué dans la résistance à la téicoplanine).. Tn 1546 est donc un système très complexe qui permet à l'entérocoque de bâtir une paroi alternative résistante à la vancomycine, en réponse à la présence de l'antibiotique (Roy, 1997)

Plasmide : Le mécanisme de réplication d'un plasmide donné détermine sa gamme de cellules-hôtes, quelques plasmides sont capables de se répliquer uniquement chez des bacilles entériques, d'autres uniquement chez les *Pseudomonas*. Ils possèdent des gènes pour les pili et pour un mécanisme spécialisé de réplication de l'ADN. Les gènes de résistance peuvent s'associer aux plasmides, soit par le système de recombinaison homologue de la cellule, soit encore par des mécanismes spécialisés tels que les transposons et les intégrons. Une fois le gène de résistance présent sur le plasmide, il peut être transmis à toutes les espèces faisant partie de la gamme des cellules hôtes du plasmide.

Les intégrons dans lesquels les gènes de résistance existent sous la forme de cassettes mobiles qui sont réarrangées par une sorte de génie génétique naturel et forment des opérons de résistance fortement exprimés (Roy, 1997). Comme nous le verrons, les moyens naturels de dissémination de la résistance ressemblent parfois étrangement aux méthodes de génie génétique développées au laboratoire. (Shacoori, 2017).

Parmi les gènes de résistance cliniquement importants portés par les intégrons, notons la présence de gènes conférant la résistance aux aminosides tels que la gentamicine, la nétilmicine, la tobramycine et l'amikacine ainsi que les gènes de P-lactamases de type OXA et CARB et plusieurs gènes responsables de la résistance au triméthoprim. Parmi ces derniers, le gène *dhfrI*, qui possède un intégron différent de celui trouvé dans Tn21. La cassette de *dhfrI* a maintenant été retrouvée dans des intégrons en association avec le gène responsable de la résistance aux sulfamides. Cette association *dhfrI*-sul trouvée chez des shigelles isolées au Sri Lanka, rend inutile la combinaison triméthoprim-sulfamide, thérapie efficace et peu coûteuse. D'autres gènes *dhfr*, comme *dhfrXII* résistant à des concentrations élevées de triméthoprim, ont récemment été décrits. D'autres gènes associés pour la première fois aux intégrons incluent ceux d'une p.lactamase à spectre élargi (OXA-1) et d'une métallo-P-lactamase (*bla-IMP*) codant pour la résistance aux carbapénèmes (Roy, 1997)

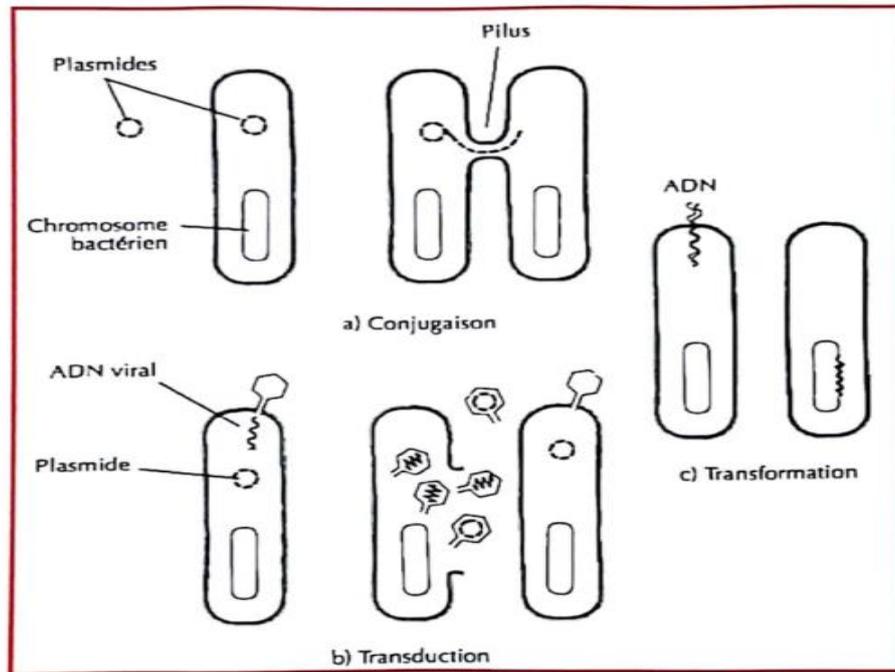


Figure 14 : Mécanisme de transfert des gènes de résistances. (Shacoori, 2017).

4 Etat des lieux dans le monde et en Algérie

4.1. Le constat sur le terrain

La résistance aux antibiotiques est présente dans tous les pays. Les patients atteints d'infections dues à des bactéries résistantes sont exposés à un risque accru de dégradation de l'issue clinique et de mortalité ; il faut aussi leur consacrer davantage de ressources de santé que pour les patients infectés par des souches bactériennes non résistantes.

La résistance de *Klebsiella pneumoniae* est un des problèmes majeurs. Il s'agit d'une bactérie intestinale commune qui lorsqu'elle est résistante aux carbapénèmes (antibiotique de dernier recours), peut se transformer en bactérie mortelle. Cette bactérie s'est propagée dans toutes les régions du monde et c'est une cause majeure d'infections nosocomiales : pneumonies, septicémies et infections des nouveau-nés et des patients en unité de soins intensifs. Dans certains pays, un patient sur deux porte la souche résistante de *K. pneumoniae*, les carbapénèmes ne sont plus efficaces pour la moitié des patients traités. (Paul-Battraud, 2017)

Une autre bactérie, *E. coli*, souvent responsable d'infection basse type infection urinaire, a acquis la capacité de résister aux fluoroquinolones, traitement très largement utilisé pour traiter ces infections. C'est un type de résistance très répandue et dans de nombreuses régions du monde, il y a des pays où ce traitement est désormais inefficace chez plus de la moitié des patients. (Paul-Battraud, 2017)

La résistance aux médicaments de première intention pour traiter le staphylocoque doré (*Staphylococcus aureus*), cause courante d'infections graves contractées aussi bien dans les établissements de santé que dans les communautés, est également très répandue. On estime que les personnes ayant un SARM (*Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline) ont une probabilité 64% plus élevée de mourir que celles qui ont une forme non résistante de cette infection. (Paul-Battraud, 2017)

La colistine est le traitement de dernier recours pour des infections potentiellement mortelles dues à des entérobactéries résistantes aux carbapénèmes. On a détecté récemment la résistance à la colistine dans plusieurs pays et régions, rendant incurables les infections par ces bactéries. (Paul-Battraud, 2017)

4.2 Résistance dans le monde

L'usage excessif ou abusif d'antimicrobiens chez l'homme, l'animal et les plantes est le principal moteur du développement d'infections pharmacorésistantes. Les mauvaises pratiques en matière de prescription médicale ainsi que l'observance du traitement par les patients y contribuent également. Par exemple, les antibiotiques tuent les bactéries, mais ils ne peuvent pas éliminer les infections virales telles que le rhume et la grippe. Souvent, ils sont mal prescrits pour ces maladies, ou pris sans contrôle médical approprié. En outre, on constate souvent une utilisation excessive des antibiotiques chez les animaux d'élevage et dans l'agriculture.

Le manque d'accès à l'eau potable, à l'assainissement et à l'hygiène tant pour l'homme que pour l'animal – Le manque d'eau potable et d'assainissement dans les établissements de soins de santé, les fermes et les milieux communautaires ainsi que la prévention et le contrôle inadéquats des infections favorisent l'émergence et la propagation d'infections pharmacorésistantes.

Tableau 01: la résistance en Europe (Bellini et Troilet, 2016)

Pays	Antibiotiques (% de résistance)		
	Céphalosporines 3G*	Carbapénèmes	Quinolones
Suède	5,6	0,0	11,3
Pays-Bas	5,7	0,0	13,3
Royaume-Uni	10,3	0,1	16,8
Allemagne	10,5	0,1	20,6
Belgique	9,7	< 0,1	26,7
Autriche	9,4	< 0,1	19,8
Suisse	9,7-10,1	0,2-0,2	20,5-20,9
France	9,9	< 0,1	17,6
Portugal	16,4	< 0,1	32,4
Espagne	12,3	0,1	34,0
Italie	28,7	0,2	43,9
Croatie	10,8	0,0	20,1
Roumanie	29,4	0,7	31,3
Grèce	21,0	1,2	32,8

4.3 Consommation

La consommation mondiale d'antibiotiques a augmenté de 65% entre 2000 et 2015 [article]. Une hausse jugée très inquiétante par les chercheurs, car plus nous nous soignons à coup d'antibiotiques, plus les bactéries développent des stratégies de résistance à ceux-ci, et plus il est difficile de soigner certaines infections. À tel point que l'organisation mondiale de la santé a établi en 2017 que l'anibiorésistance est l'une des plus graves menaces pesant sur la santé mondiale.

«La consommation globale d'antibiotiques la consommation mondiale d'antibiotiques a augmenté de 65% entre 2000 et 2015, passant de 21,1 milliards de doses quotidiennes à 34,8 milliards de doses » annoncent les auteurs de l'étude, qui ont analysé les données de 76pays à travers le monde. C'est dans les pays a revenu faible ou moyen que le niveau de consommation d'antibiotiques a particulièrement augmenté (114% supplémentaire),pour atteindre 24,5 milliards de doses quautidiennes .

Ainsi, en 16 ans, la consommation globale d'antibiotique a doublé en Inde, a augmenté de 79% en Chine et de 65% au Pakistan.Ces trois pays sont désormais les plus gros utilisateurs d'antibiotiques parmi les pays à faible et moyen revenu (Figure15). (Paul-Battraud, 2017)

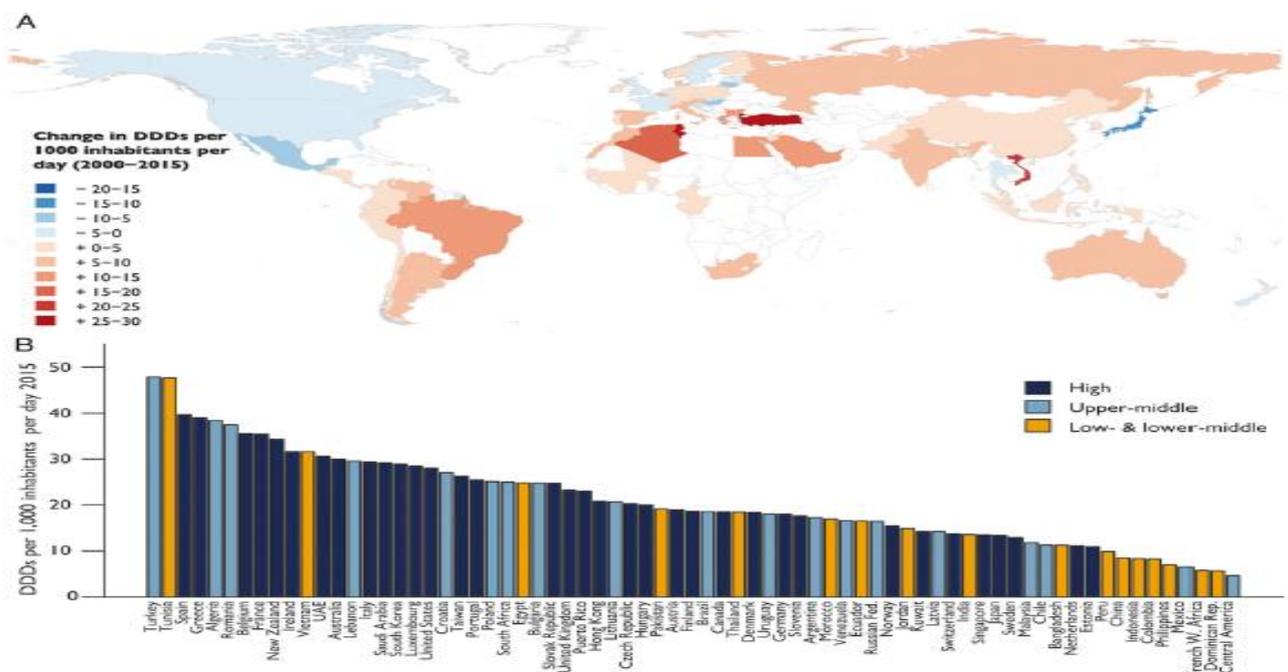


Figure 15 : Consommation mondiale d'antibiotiques par pays : 2000-2015 évolution du taux national de consommation d'antibiotiques entre 2000 et 2015 en DDDs pour 1.000

4.4 Pollution pharmaceutique

En 2013, une étude sur la pollution pharmaceutique dans les pays fortement peuplés d'Asie, comme la Chine, l'Inde, le Bangladesh et le Pakistan, considère la délocalisation de la production d'antibiotiques dans ces pays à bas coûts comme une « sérieuse menace pour l'environnement ». Cette publication a montré que la plupart des sites industriels observés ne respectaient pas la réglementation environnementale en vigueur et se débarrassaient des effluents en les rejetant directement dans le réseau des eaux usées domestiques, sans traitement préalable. En Inde par exemple et plus précisément à Hyderabad, haut lieu de production de médicaments, on a pu constater d'importantes émissions de médicaments dans les eaux usées industrielles, celle-ci sont versées directement dans les rivières où on a pu constater des concentrations parfois supérieures en antibiotique à la concentration sanguine d'un patient traité. La concentration en ciprofloxacine était 1 million de fois plus élevée que la concentration résiduelle trouvée normalement dans les eaux traitées, la quantité totale de ciprofloxacine rejetée atteignait 44 kg, l'équivalent de la consommation totale d'un pays comme la Suède pendant 5 jours, autrement dit, une quantité suffisante pour traiter l'ensemble d'une ville de 44 000 habitants. (Paul-Battraud, 2017)

En 2014, une étude concernant le lac Kazipally, proche de Patancheru, et donc concerné également par la pollution pharmaceutique, montre l'incubation de gènes de résistance (81 identifiés) contre « la plupart des principales classes d'antibiotiques » ainsi que des gènes activant le transfert de matériel génétique. Cette soupe génétique est 7 000 fois plus importante que dans un lac suédois, où les chercheurs ont effectué des prélèvements à titre comparatif, et où seuls 8 gènes de résistance ont été identifiés.(Paul-Battraud, 2017)

La pollution aux antibiotiques a aussi été mise en évidence sur plusieurs sites en Chine, pays où la résistance est une menace réelle et croissante. Une étude récente a montré la présence du gène de résistance dit New Delhi Metallo-Béta-Lactamase (NDM-1) dans plusieurs sites de traitement des eaux usées dans le nord de la Chine.

Les scientifiques ont conclu que pour chaque bactérie entrant dans le système de traitement des effluents 4 à 5 bactéries résistantes en sortaient.

Le gène NDM-1 rend les bactéries résistantes à la plupart des antibiotiques, à l'exception des polymyxines, une famille d'antibiotiques dont les effets secondaires sont si toxiques qu'ils sont réservés pour le traitement des infections les plus sévères. Depuis la découverte de ce gène en 2008, le NDM-1 a été recensé dans plus de 70 pays dans le monde, montrant la rapidité de transmission de la résistance (Paul-Battraud, 2017)

4.5 La résistance aux antibiotiques en Algérie

La résistance aux antimicrobiens constitue aujourd'hui l'une des plus graves menaces pesant sur la santé mondiale, la sécurité alimentaire et le développement en Algérie et dans le monde.

En effet ces dix dernières années, nous avons constaté une importante augmentation de la résistance aux antibiotiques en particulier chez les bacilles à Gram négatif en Algérie .

Le réseau algérien sur la résistance aux antimicrobiens a détecté des taux élevés de pharmacorésistance montrant, par exemple, que près d'une entérobactérie sur trois était productrice d'une bêtalactamase à spectre élargi, et une situation alarmante. L'Algérie avait mis en place, à partir de 2013, un système pour améliorer rapidement et efficacement le contrôle et la prévention des infections en milieu de soins, et en 2015 une Directive relative à l'hygiène de l'environnement des établissements publics et privés a été publiée. Ces efforts ont porté des fruits, mais au vu d'une situation préoccupante, les autorités algériennes augmentent actuellement leurs engagements et initiatives pour contrôler les IAS. (Amhis, 2015)

Le Réseau algérien sur la Résistance aux Antimicrobiens rapporte pour l'année 2016 des taux de BMR par espèce qui montrent que pratiquement une entérobactérie sur trois, soit 30,39 % (1309/4307) est productrice d'une bêta-lactamase à spectre élargi (BL²SE), plus d'un *Staphylococcus aureus* sur trois soit 36,10 % (291/806) est résistant à la méticilline (SARM), plus d'un *Acinetobacter spp* sur deux, est résistant à l'imipénème, *Enterococcus faecium* est résistant à la vancomycine dans 21,42 % (33/154), *Pseudomonas aeruginosa* est résistant à l'imipénème dans 16,64 % (148/889), et ce qui est inquiétant c'est l'émergence d'entérobactéries productrices de carbapénémases retrouvées à un taux de 2,14 % (97/4523).

L'étude de l'évolution de ces bactéries multirésistantes, surveillées depuis l'année 2000, montre par ailleurs, pour le SARM, une ascension du taux de 35 % à 47 % entre 2000 et 2005, puis une diminution progressive de ce taux à 36 % en 2016, les E.BLSE surveillées à partir de 2004 ont connu des fluctuations, 29 % en 2005, puis diminution jusqu'à 17 % en 2007 et enfin augmentation du taux à 30,39 % en 2016. La résistance du *Pseudomonas aeruginosa* à l'imipénème est passée de 4 % en en 2001 à 16,64 % en 2016 avec des fluctuations en fonction des années sans dépasser ce taux, contrairement à l'*Acinetobacter spp* résistant à l'imipénème dont le taux a augmenté de façon exponentielle et dramatique de 2004 (3 %) à 2016 (55,24 %) avec un pic en 2015 à 65 %.(Amhis, 2015)

Escherichia coli est le germe le plus fréquemment impliqué en pathologie infectieuse aussi bien en milieu hospitalier qu'en pratique de ville. Elle est caractérisée par une aptitude particulière à acquérir des mécanismes de résistance à des antibiotiques habituellement actifs, pouvant parfois survenir en cours d'antibiothérapie. (Amhis, 2015)

Ces dernières années, plusieurs études ont rapporté l'isolement des souches multirésistantes d'*E. coli* dans les hôpitaux algériens, qui sont à l'origine de petits foyers épidémiques (Agabou et al., 2014 ; Yanat et al., 2014 ; Sassi et al., 2014 ; Gharout-Sait et al., 2015 ; Yahiaoui et al., 2015 ; Yanat et al., 2016a ; Yanat et al., 2016b ; Yanat et al., 2016c ; Medboua-Benbalagh et al., 2017). Ces études ont été principalement réalisées dans les régions du Centre et de l'Est de l'Algérie. Cependant, les données sur la résistance aux antibiotiques, chez *E. coli* dans l'Ouest Algérien, restent rares.

La résistance aux β -lactamines chez les entérobactéries est dominée par la production de BLSE de type CTX-M-3 et CTX-M-15. Les souches productrices de ces enzymes sont souvent à l'origine d'infections potentiellement sévères aussi bien en milieu hospitalier que communautaire. Les céphalosporinases plasmidiques identifiées sont CMY-2, CMY-12 et DHA-1. L'isolement de souches d'entérobactéries et de *Pseudomonas aeruginosa* productrices de carbapénémases reste rare en Algérie. Quelques entérobactéries productrices d'OXA-48 et VIM-19 ont été rapportées ; jusqu'à présent, seul VIM-2 a été identifié chez *P. aeruginosa*. Cependant, la situation relative aux souches d'*Acinetobacter baumannii* résistantes aux carbapénèmes semble être plus inquiétante. La carbapénémase OXA-23 est la plus répandue et semble devenir endémique dans le nord du pays. La carbapénémase NDM-1 a également été identifiée chez cette espèce. La résistance aux aminosides est marquée par l'identification du gène *armA* associé aux gènes *bla*CTX-M chez des souches de *Salmonella* sp. Plusieurs autres gènes de résistance ont été identifiés de façon sporadique chez des souches d'entérobactéries, de *P. aeruginosa* et d'*A. baumannii*. Les gènes de résistance aux fluoroquinolones sont d'identification plus récente en Algérie. Les plus répandus sont les déterminants *Qnr* suivis de l'enzyme bi-fonctionnelle AAC[6]-Ib-cr. La résistance aux sulfamides et au triméthoprimé a également été rapportée chez les souches d'entérobactéries à l'ouest du pays. (Baba Ahmed et Tani^a, 2014)

Tableau 02: Caractérisation du support de la résistance aux antibiotiques réalisé par l'Institut Pasteur d'Algérie (Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière, 2015

Souches	Nombre	Gène recherché par PCR
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	09	<i>vim, oxa48, ndm, kpc, dha, ampC</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	02	<i>vim, oxa48, ndm, kpc, ampC</i>
<i>Escherichia coli</i>	01	<i>vim, oxa48, ndm, kpc</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>	08	<i>vim, ndm, imp</i>
<i>Shigella sonnei</i>	01	<i>vim, oxa48, ndm, kpc</i>
<i>Providencia stuartii</i>	01	<i>oxa48</i>
Total	22	----

Devant cette situation alarmante, de taux élevés de BMR isolées dans nos hôpitaux ces dernières années, et rapportés régulièrement par le réseau, il était devenu urgent de mettre en place une stratégie de lutte contre la diffusion de ces BMR et par voie de conséquence, des infections associées aux soins à BMR. C'est ainsi que la direction de la prévention au niveau du Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière, a créé en 2013, le comité d'experts chargé de la prévention et du contrôle des Infections Associées aux Soins (IAS). Ce comité avait pour mission d'élaborer un Programme National de Prévention et de Contrôle de l'Infection, comme recommandé par l'OMS. Pour cela les membres du comité s'étaient fixé comme priorités majeures l'élaboration de référentiels et la formation d'hygiénistes. (Amhis, 2015)

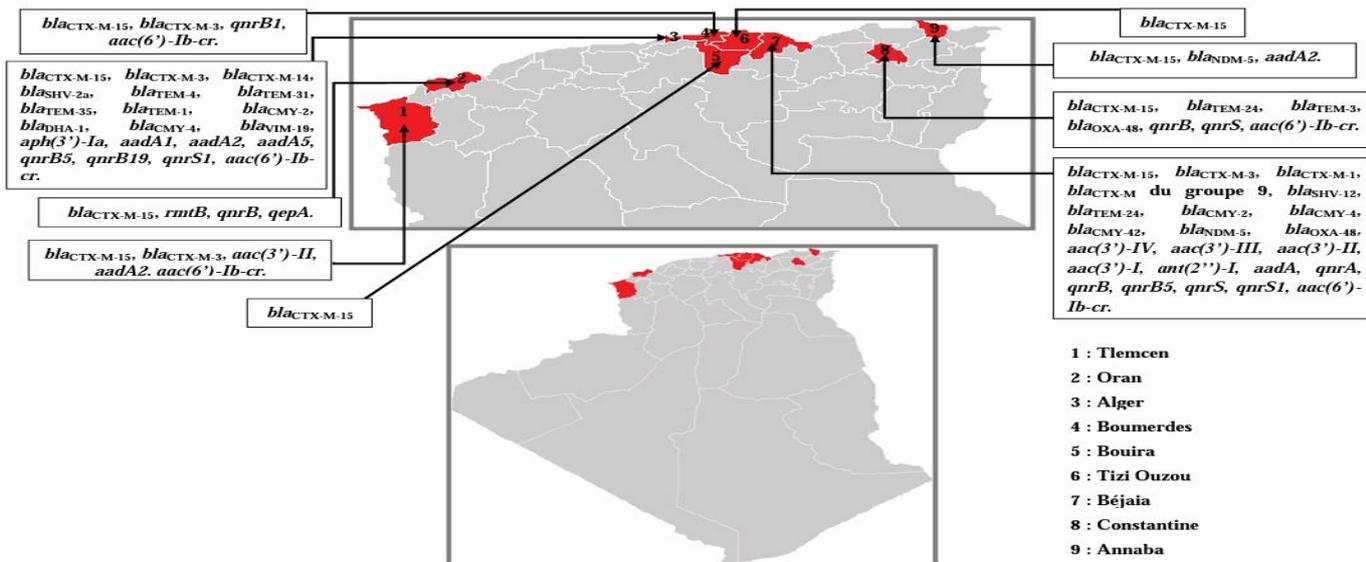


Figure 16 : carte de l'Algérie montrant la localisation géographique des gènes de résistance aux β -lactamines, aux aminosides et aux quinolones décrits chez *E.coli* (Eili Yet al., 2018)

4.6 La résistance bactérienne aux antibiotiques chez l'animal en Algérie

Sur la base de l'année 2013, année prise pour référence dans la loi d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt, l'exposition aux fluoroquinolones et aux céphalosporines de dernières générations a respectivement diminué de 22,3 % et 21,3 %.

Selon Ministère de la sante, de la population et de la reforme hospitalière 2015 , le taux le plus élevé de résistance aux céphalosporines de 3ème et 4ème générations en 2015 se situe autour de 6 à 7 %. Il est retrouvé chez les veaux, les chiens et chats, et les équidés. Dans les autres espèces, il est égal ou inférieur à 3 %, notamment chez les poules et poulets (2,5 %), les porcs (2,6 %), les bovins adultes (2,4 %) et les dindes (1,2 %). Une baisse significative est encore observée chez les poules et poulets, chez les animaux de compagnie et dans une moindre mesure chez les veaux. Pour les autres espèces, le taux reste faible et stable

De façon générale, une tendance à la stabilisation a été observée en 2015. Ces résultats restent positifs mais doivent faire néanmoins l'objet de vigilance, notamment pour les fluoroquinolones chez les volailles.

Selon Ministère de la sante, de la population et de la reforme hospitalière 2015, on observe une tendance générale à la baisse du phénomène de multirésistance (résistance à au moins trois familles d'antibiotiques) ces dernières années pour toutes les espèces, sauf pour les bovins, pour lesquels elle est stable sur la période 2011-2015 mais en augmentation entre 2014 et 2015.

E. coli est le germe le plus représenté 49% de 18058 antibiogrammes collectés. Il s'agit du pathogène le plus fréquemment isolé de prélèvements infectieux dans presque toutes les filières animales. Les seules exceptions sont les caprin chez les pastourelles dominant, les chiens pour les quels les staphylocoques sont les plus fréquents, et les chevaux avec les streptocoques et les staphylocoques aux premiers rangs. Dans l'autre filière, *E.coli* tient la première place entre présente près de 30% des antibiogrammes chez les lapins et jusqu'à 74% chez les volailles Outre cette prédominance numérique, *E. coli* présente aussi des phénotypes de résistance nombreux et majeurs en terme de santé publique, dont celui de résistance à plusieurs molécules de la famille des bêta-lactamines, notamment les dernières générations de céphalosporines commercialisées. la réunion des catégories cliniques résistant et I intermédiaire. Cette approche vise à confère. (Emilie et al., 2008)

5. Alternatives thérapeutiques a l'antibiothérapie pour la prévention des infections urinaires

Plusieurs 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. Pour limiter voire inverser l'augmentation de la résistance aux antibiotiques 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.

5.1 La vaccination

Selon Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière 2021, 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 également d'éviter l'effet indésirable des antibiotiques sur notre microbiome. Cette stratégie n'est certes pas une nouveauté mais est de plus en plus critiquée, les populations ayant « peur » des vaccins et notamment de leurs adjuvants tels que l'aluminium. Cependant, depuis le 1er janvier 2018 huit vaccinations, auparavant recommandées sont devenues obligatoires pour les nouveaux nés (Veysièrè, 2019).

Les résultats des études de l'approche vaccinale sur modèles animaux sont prometteurs et encouragent à poursuivre le développement d'un vaccin efficace contre les UPEC. En effet, il a été montré que l'immunisation avec des antigènes de souches UPEC peut stimuler une réponse immunitaire muqueuse et prévenir l'infection urinaire expérimentale. Aussi l'augmentation des titres d'anticorps sériques et urinaires est corrélée à la réduction de la charge bactérienne dans la vessie et de la durée de l'infection. Cette réponse immunitaire de l'organisme hôte se traduit par l'inhibition de l'adhérence bactérienne au tractus urinaire ou la prévention des dommages aux cellules uroépithéliales, du piégeage des nutriments à partir de l'urine ou de l'échappement à la réponse immune (Ségoène, 2016).

En étendant l'utilisation des vaccins existants, on réduira ainsi la consommation d'antibiotiques et le développement de la résistance. Les vaccins contre les virus, comme le virus grippal, ont aussi leur rôle à jouer, car les gens prennent souvent inutilement des antibiotiques lorsqu'ils présentent des symptômes, comme de la fièvre, qui peuvent être dus à un virus.

La mise au point et l'utilisation de nouveaux vaccins pour éviter les maladies bactériennes pourrait réduire davantage le développement des résistances, mais la création de nouveaux vaccins est un processus long et complexe, ce qui ne fait pas des vaccins une solution d'urgence.

5.2 Des nouveaux antibiotiques prometteurs

Selon Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière 2021, 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.

Un nouvel antibiotique vient d'être créé et est issu d'une toxine bactérienne. Les chercheurs se sont en effet basés sur une protéine de staphylocoque doré, modifiée pour ne s'attaquer qu'aux bactéries. Une découverte importante, alors que nos antibiotiques sont de moins en moins efficaces en raison du développement de gènes de résistances chez les bactéries. « Tout est parti d'une découverte fondamentale en 2011 », explique Brice Felden, directeur du laboratoire 'ARN régulateurs bactériens et médecine de Rennes dans la revue *Plos Biology*. « Nous nous sommes rendus compte qu'une toxine fabriquée par les staphylocoques dorés dont le rôle était de faciliter l'infection était également capable de tuer d'autres bactéries présentes dans notre organisme. Nous avons ainsi identifié une molécule qui possédait une double activité toxique et antibiotique. Nous nous sommes dit que si nous arrivions à dissocier ces 2 activités, nous serions capables de créer un nouvel antibiotique dépourvu de toxicité sur notre organisme ».

En parallèle de cela, depuis 2015 moins d'une dizaine d'antibiotiques ont vu le jour ou ont été réintroduit. Parmi eux, un seul a une action sur les bactéries gram négatif, il s'agit de la

témocilline, antibiotique ancien, connu sous le nom commercial de Negaban . La témocilline possède un spectre étroit contre les entérobactéries (*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Morganella*, *Proteus*, *Providencia*, *Serratia*, *Salmonella*, *Shigella*, ...), les bactéries non-fermentaires telles que *Burkholderia cepacia* mais aussi contre *Neisseria*, *Haemophilus* et *Pasteurella*. C'est une pénicilline possédant une bonne stabilité face aux bêta lactamase notamment grâce à son groupe 6-alpha-methoxy. Cet antibiotique possède une AMM par reconnaissance mutuelle de l'AMM belge, et est indiqué chez les adultes et les enfants pour le traitement des infections des voies urinaires compliquées (incluant les pyélonéphrites) ainsi que pour les infections des voies respiratoires basses, des bactériémies et des infections des plaies. (Veysiere, 2019)

5.3 Eviter l'usage abusif ou excessif des antibiotiques

L'usage abusif et excessif des antibiotiques accélère le phénomène de la résistance, action qui doit mobiliser chacun individuellement et dont se saisissent les pouvoirs publics, les professionnels de santé, le secteur des soins de santé. Il faut souligner que l'effet négatif, à long terme, de la consommation d'antibiotiques lorsqu'ils ne sont pas nécessaires est à la fois individuel et collectif. Ce contrôle des antibiotiques ne se limite pas à la médecine humaine mais aussi au secteur animal et en particulier à l'élevage. D'après l'OMS, la moitié des antibiotiques sont, dans le monde, destinés aux animaux. Dans de nombreux pays, des antibiotiques en dose faible sont toujours donnés aux animaux d'élevage pour accélérer leur croissance et leur prise de poids. Cette pratique, interdite dans l'Union Européenne contribue au développement de résistances qui peuvent ensuite être transmises à l'homme. En France, le plan ÉcoAntibio, mis en place en 2011, a permis en cinq ans une diminution de 20 % de l'exposition globale des animaux aux antibiotiques

5.4 L'Hygiène

L'hygiène est toujours un moyen d'éviter les infections, et donc les traitements antibiotiques a posteriori. Les phénomènes de résistance surviennent dans tous les pays du monde mais sont surtout observés dans les pays où les niveaux d'hygiène sont faibles. En France selon Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière 2021, un contrôle très précis du portage des BMR est réalisé dans les hôpitaux lors de l'arrivée d'un nouveau patient. Ces analyses de laboratoire associées à des règles très strictes d'hygiène permettent de limiter les cas épidémiques.

5.5 La phagothérapie et les bactériocines

La progression de l'antibiorésistance parmi les bactéries rencontrées en pathologie infectieuse et le manque criant de nouveaux antibiotiques susceptibles de la combattre rendent indispensable la recherche d'autres approches thérapeutiques. Parmi celles-ci, l'utilisation des bactériophages (virus de l'environnement infectant naturellement les bactéries) est une des solutions les plus prometteuses. (Dufour et Debarbieux, 2017)

Un des grands espoirs de la phagothérapie repose sur la capacité de ces virus à atteindre sélectivement certaines souches bactériennes présentes au sein d'une communauté de composition diversifiée telle que le microbiote digestif. En exploitant cette capacité exclusive, l'objectif est de pouvoir cibler certaines bactéries jugées indésirables et notamment de réduire le niveau de colonisation de certaines entérobactéries multi-résistantes portées par les patients dans leur tube digestif. Ces souches, non pathogènes lorsqu'elles sont de simples colonisatrices silencieuses, se disséminent néanmoins d'un patient à l'autre (au cours de séjours dans les établissements de soins notamment). Elles constituent des sources de germes potentiellement pathogènes alors responsables non seulement d'infections nosocomiales mais également d'infections communautaires posant de graves problèmes d'antibiothérapie. C'est par exemple le cas des souches d'*E.coli* pathogènes et multi-résistantes appartenant au groupe ST131-O25b. Un phage ciblant spécifiquement ces souches existe actuellement. Il pourrait constituer un moyen innovant à même de réduire le portage de ces souches, comme cela a déjà été démontré dans un modèle expérimental ciblant une souche d'*E. coli* uropathogène. De même, la modulation du microbiote digestif est un levier thérapeutique potentiel chez les patients souffrants de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) où le rôle pathogène de certaines souches d'*E. coli* (les AIEC ou *Escherichia coli* adhérent-invasifs) a été pointé du doigt. (Dufour et Debarbieux, 2017)

Le traitement des infections « banales » telles que les pneumonies, les infections urinaires hautes ou basses, les infections ostéo-articulaires ainsi que les suppurations superficielles (brûlures infectées, furonculoses) ou profondes (empyèmes pleuraux⁵, collections intra-abdominales localisées, abcès, etc.) ne posent pas de problème conceptuel quant à une prise en charge par phagothérapie.

En France selon Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière 2021, la phagothérapie n'est pas une arme thérapeutique universelle mais une alliée incontournable pour le futur. Elle doit faire l'objet d'une évaluation approfondie et rigoureuse, unique condition à même d'établir son champ d'activité le plus efficace et le plus sûr. Face à la progression de l'antibiorésistance, il s'agit à ce jour de l'arme thérapeutique la plus prometteuse de par le polymorphisme et le mode d'action de ses agents antibactériens. Par rapport aux antibiotiques, la phagothérapie demandera un changement complet des habitudes de prescriptions médicales avec notamment une collaboration étroite avec les laboratoires de microbiologie et souvent une individualisation poussée des traitements.

En parallèle de ces phages, l'utilisation de bactériocines peut être proposée. En effet les bactériocines sont une famille de peptides ou protéines synthétisés naturellement par certaines bactéries. Une bactériocine consiste généralement en un composé protéique de 20 à 60 acides aminés.

Partie
expérimentale

Cette étude est complémentaire dans le cadre du suivi de la progression et du développement de la résistance bactérienne aux antibiotiques d'*Escherichia coli* provoquant des infections urinaires dans l'état de Tipasa.

On a réalisé cette étude dans le but d'étudier et d'examiner le développement de la résistance aux antibiotiques en Algérie, notamment à Tipasa, Identifier les facteurs influençant et les véritables raisons qui ont conduit à ce développement, et si la pandémie du Covid-19 affecte l'augmentation de la résistance.

Objectif de l'étude

- Évaluer la fréquence d'isolement et la résistance aux antibiotiques des souches d'*Escherichia coli* uropathogènes isolées au niveau de la région de Tipaza.
- La compréhension de la relation entre le développement de la résistance d'*E coli* et la consommation des antibiotiques notamment l'effet de la prise de conscience populaire sur le phénomène dans la région de Tipaza.

Cette étude comportait plusieurs étapes que nous avons divisées en deux parties :

1.1 Suivi sur le terrain

Dans la première partie, nous avons examiné et suivi la consommation d'antibiotiques au cours de la période actuelle de l'année, ainsi qu'une étude statistique pour déterminer l'étendue des connaissances des gens sur la résistance bactérienne et la culture de la consommation des antibiotiques.

Dans la première étape de cette partie, et pour savoir la situation réelle de la consommation d'antibiotiques au cours de la période actuelle de l'année (le mois de Mai) dans la région, on a réalisé un questionnaire destiné aux pharmaciens. On a choisis 6 pharmacies de différentes localités de la région de Tipaza : - pharmacie 1 (Hadjout) , Pharmacie 2 (Kolea) , pharmacie 3 (Hadjout) , pharmacie 4 (Cherchell) , Pharmacie 5 (Ahmer el Ain) , Pharmacie 6 (Tipaza) . Les questions étaient les suivantes :

- Quel est le pourcentage des ventes d'antibiotiques dans votre pharmacie par rapport au total des médicaments ?
- Quel est le pourcentage des ventes des antibiotiques sans (automédication) et avec ordonnance dans votre pharmacie ?

- Quel sont les antibiotiques les plus vendus dans votre pharmacie ?

Dans la deuxième étape de cette partie de l'étude, a fin de connaitre les habitudes d'un échantillon de population avec les antibiotiques, nous avons réalisé un questionnaire pour interrogé 100 personnes choisi aléatoirement, les personnes sont d'âges différents, hommes et femmes, avec des niveaux d'éducation différents dans la wilaya de Tipasa. Les questions étaient les suivantes :

- Savez-vous ce qu'est un antibiotique ?
- L'antibiotique est-il utilisé en cas d'une infection bactérienne, virale ou fongique ?
- Achetez-vous souvent des antibiotiques avec ou sans ordonnance ou parfois et sans ordonnance ?
- Lorsque vous achetez des antibiotiques sans ordonnance, préférez-vous le moins cher ou le plus efficace ?
- Respectez-vous la durée du traitement et la période que le médecin vous fixe pour terminer le traitement, ou arrêtez-vous de le prendre dès que vous vous sentez mieux ?
- Quels antibiotiques prenez-vous souvent ?
- Connaissez-vous les dangers de l'utilisation irrationnelle des antibiotiques, de leur prise sans l'autorisation du médecin, ainsi que de ne pas terminer la période de traitement ?
- Avez-vous déjà entendu parler de la résistance bactérienne aux antibiotiques ?

1.2 Collecte des données

Dans la deuxième partie de cette étude, nous sommes passés à l'examen et à l'analyse du niveau de développement de la résistance *d'E. Coli* (l'agent causal de l'infection urinaire) à Tipaza. Où nous sommes déplacés au deux des plus importants établissements de santé de l'état et nous avons pris les résultats des analyses ECBU, qui sont les résultats de l'identification bactérienne ainsi que les résultats du test d'antibiogramme.

Dans cette étude, nous avons collecté les résultats d'analyses d'ECBU aléatoirement pour 87 personnes d'âges et du genre différents, non hospitalisé (externes) qui ont été acquis

auprès du laboratoire de l'établissement spécialisé Mère et enfant Tidjini Haddam wilaya de Tipaza et laboratoire d'état d'hygiène de la wilaya de Tipaza.

64 résultats d'ECBU étaient collectés de laboratoire d'hygiène de Tipaza 23 résultats d'ECBU étaient collectés de laboratoire central de l'hôpital spécialisée mère et enfant Tidjini Haddam. Les prélèvements étaient réalisés lors d'une infections urinaires diagnostiqué au milieu communautaire entre septembre 2019 mars 2021, et tous ces résultats ont recueilli à partir des analyses des échantillons des personnes présentant des signes d'infection urinaires (leucocyturie supérieur à 10^4 UFC/ml et pour une bactériurie supérieur à 10^3 UFC/ml). Réalisé dans les meilleures conditions d'asepsie.

1.3 Isolement et identification biochimique

Les cultures ont été réalisées par l'équipe de travail du laboratoire central, sur milieux gélose nutritive (GN) et Hektoen (HK) à 37°C pendant 24 heures. L'identification des souches a été réalisée par les galeries API 20E (un système standardisé pour l'identification des enterobacteriaceae et autres bacilles à Gram -, comprenant 21 tests biochimiques miniaturisés, ainsi qu'une base de données). Ces microtubes ont été inoculés avec une suspension bactérienne qui reconstitue les milieux. Les réactions produites pendant la période d'incubation (18h-24h à 37°C) se traduisaient par des virages colorés spontanés ou révélés par l'addition de réactifs.

1.4 Antibiogramme

Après avoir identifié les bactéries responsables de l'infection, la sensibilité aux antibiotiques a été déterminée par la méthode de diffusion des disques en milieu solide (Antibiogramme) par l'équipe de travail du laboratoire. Les différents diamètres des zones d'inhibition obtenus autour des disques d'antibiotiques ont été mesurés et ils ont fait une interprétation en bactérie sensible (S) et résistante (R). Ils ont utilisé 12 antibiotiques différents appartenant aux familles des bêta-lactamines, aminosides, quinolones, sulfamides et Triméthoprimes: Ceftazidine (CAZ), Ampicilline (AMP), Amoxicilline + acide clavulanique (AMC), Céfixitine (FOX), Céfotaxime (CTX), Gentamycine (GEN), amikacine (AK), imipénème (IMP), Ciprofloxacine (CIP), Triméthoprime/sulfaméthoxazole (SXT), colistine (COL), chloramphénicol (C).

1.5 Analyses statistiques

Nous avons mené une étude statistique des résultats de ces analyses et calculé la fréquence des bactéries responsables de ces infections afin de connaître l'espèce la plus impliquée fréquemment. Nous avons également défini le pourcentage de résistance de *E. coli* à divers antibiotiques afin d'analyser la situation réelle de la résistance dans la région de Tipasa.

Dans une dernière étape de l'étude et après avoir déterminé le pourcentage de résistance des bactéries à chaque type d'antibiotique, et afin de déterminer le taux de développement de ce phénomène, nous avons comparé les résultats obtenus au cours des 3 dernières années notamment lors de la pandémie du Covid -19 et représenté les résultats dans une courbe graphique montrant le développement de la résistance De 2019 jusqu' à 2021.

2. RESULTATS

2.1 Les ventes des Antibiotiques

Après avoir interrogé 6 pharmaciens de différents endroits dans la wilaya de Tipaza a fin de savoir la situation réelle de la consommation des antibiotiques dans la région dans la période actuelle, nous avons obtenu les résultats suivants :

Les résultats représentent les pourcentages des ventes d'antibiotiques par rapport à d'autres médicaments (Figure 16), nous l'avons obtenu dans 6 pharmacies situées à différents endroits de l'État. Le pourcentage des ventes variait d'une pharmacie à l'autre, de 20 à 60 % , la pharmacie 1(Hadjout) (60%), pharmacie 2 (Koléa) (20%) , pharmacie 3 (Hadjout) (50%) , pharmacie 4 (Cherchell) (70%) , pharmacie 5(Ahmer el Ain) (30%) , pharmacie 6 (Tipaza) (25%) .

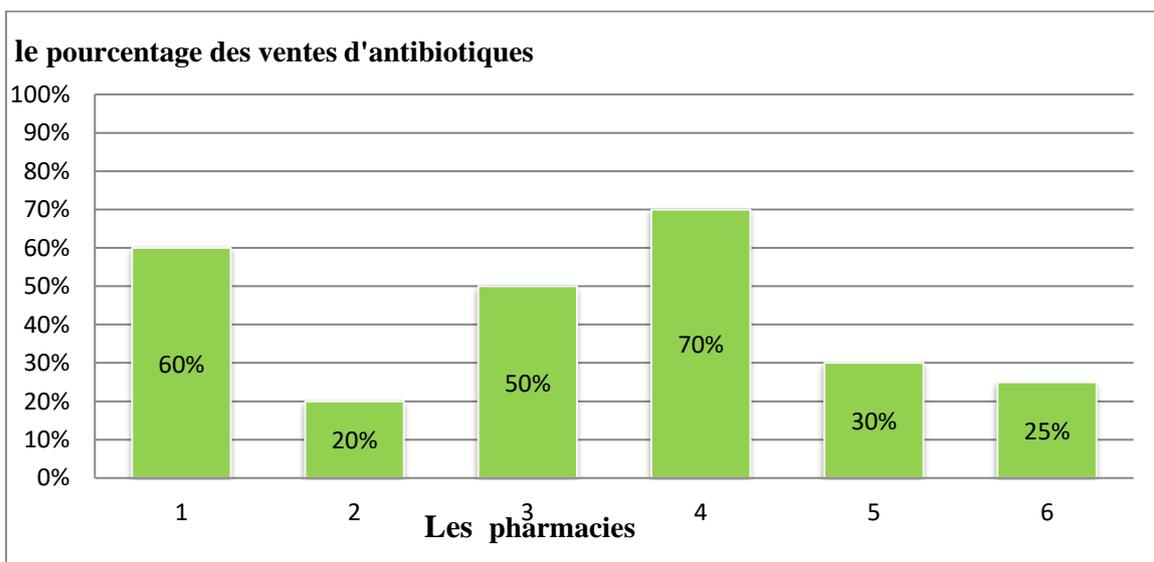


Figure 17 : Représentation graphique de pourcentage des ventes d'antibiotiques dans 6 pharmacies de la région de Tipaza.

Nous avons également obtenu des résultats représentant le pourcentage des ventes d'antibiotiques, avec et sans ordonnance (automédication), dans les pharmacies précédentes de différents localité de la wilaya de Tipasa :

Les résultats du pourcentage d'automédication dans les six pharmacie étaient mitigés et différents (Figure 18): pharmacie 1 (70% sans ordonnance) , pharmacie 2 (20% sans ordonnance) , pharmacie 3 (55% sans ordonnance) , pharmacie 4 (50% sans ordonnance) , pharmacie 6 (60% sans ordonnance) .

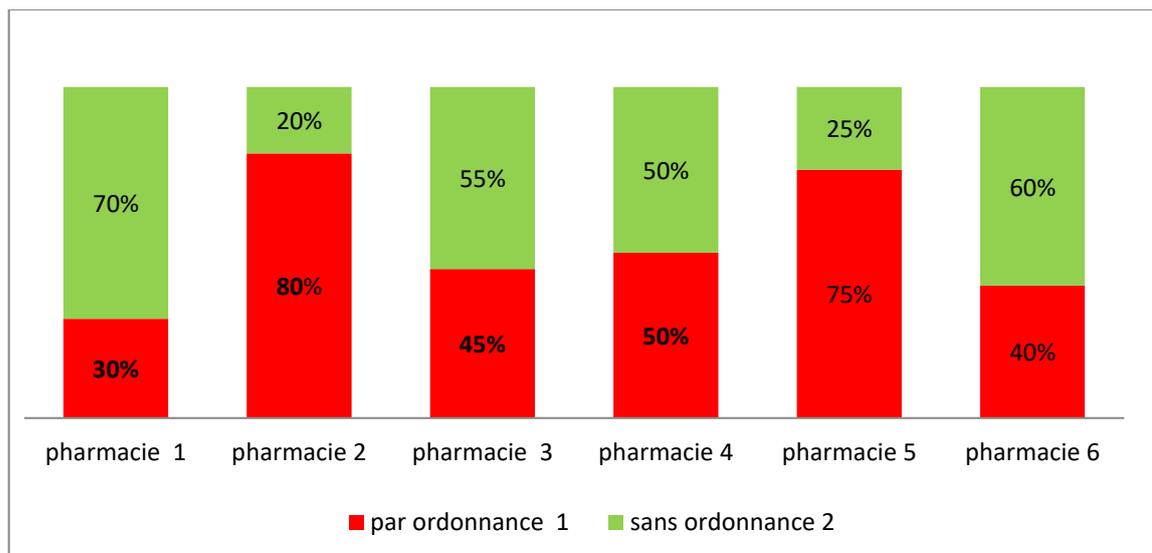


Figure 18 : Représentation graphique des pourcentages des ventes d'antibiotiques avec et sans ordonnance dans quelques pharmacies de la région de Tipaza.

Après avoir interrogé les pharmaciens sur les antibiotiques les plus vendus dans leurs pharmacies, nous avons obtenu les résultats dans représenté dans le tableau suivant :

Tableau 03 : les antibiotiques les plus vendus en pharmacie avec et sans ordonnance, dans la région de Tipaza en 2021.

	Pour adulte		Pour enfant	
	Avec ordonnance	Sans ordonnance	Avec ordonnance	Sans ordonnance
	1- AMC	Amoxicilline	AMC	Amoxicilline
	1 Céfalexine	Azithromycine	Josacine	
	2 Azithromycine		Amoxicilline	Josacine
	3 Amoxicilline	Céfalexine	Céfalexine	Céfalexine
	4 Ciproflaxine	Spiramycine	Azithromycine	
	1- Spiramycine	AMC		
%	70% AMC	40% Amoxicilline	80% AMC	88% Amoxicilline
	15% Céfalexine	20% Azithromycine	15% Amoxicilline	10% Josacine
	9 % Azithromycine	15% Céfalexine		

2.2 Sondage de 100 personnes

Après avoir interrogé 100 personnes dans la région de Tipaza nous avons obtenu les réponses suivantes :

2.2.1 Savez-vous ce qu'est un antibiotique ?

Pour ce sondage nous avons enregistré que les réponses des 100 personnes concernant la 1^{ère} question (Figure 19) , nous remarquons que les réponses sont proche avec un pourcentage de (56%) pour les gens qui savent ce que sont les antibiotiques et (44%) ne savent pas.

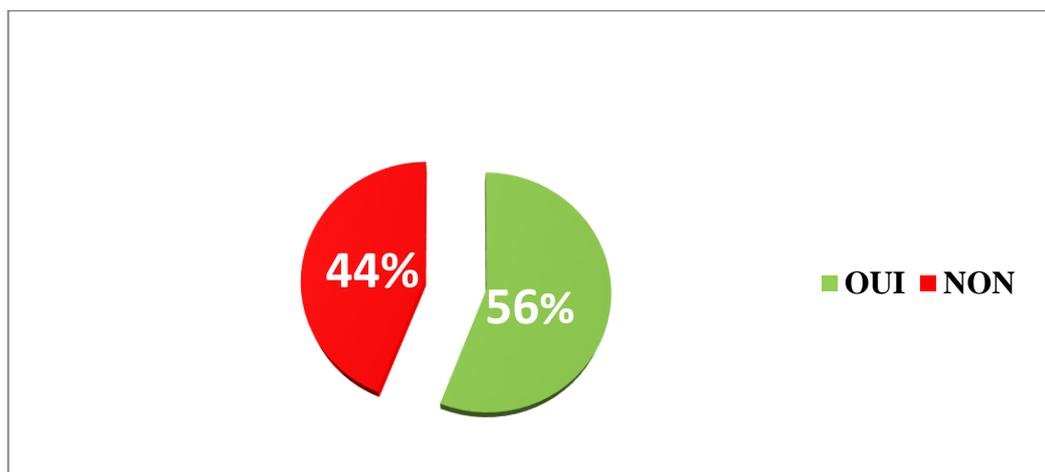


Figure 19: Représentation graphique des réponses de la première question obtenue des 100 personnes dans la région de Tipaza

2.2.2 L'antibiotique est-il utilisé en cas d'une infection bactérienne, virale ou fongique ?

Pour les 100 personnes qui ont participé au sondage (Figure 20), nous avons enregistré un pourcentage proche de moitié (43%) qui utilisent les antibiotiques pour une infection bactérienne. Suivi avec un taux de (33%) qui utilisent les antibiotiques pour une infection virale et avec un faible taux (24%) pour l'utilisation des antibiotiques pour une infection fongique.

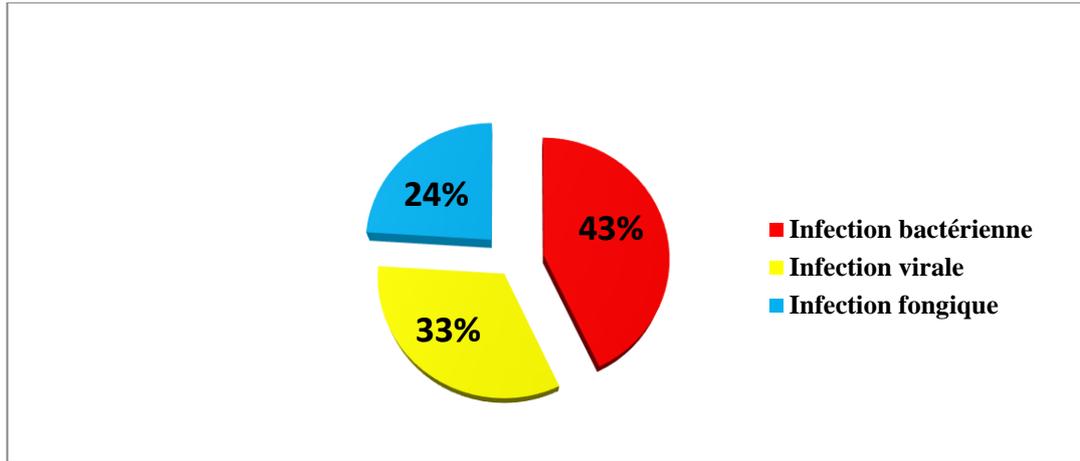


Figure 20 : Représentation graphique des réponses de la 2ème question obtenue 100 personnes dans la région de Tipaza

2.2.3 Achetez-vous souvent des antibiotiques avec ou sans ordonnances ou tout les deux ?

Les réponses pour les 100 personnes sont les suivantes (Figure 21) :

Nous avons enregistré que presque la majorité des 100 personne achètent les antibiotique parfois sans (automédication) et avec ordonnance avec un pourcentage qui dépasse la moitié (56%) . Ainsi, nous remarquons que près de la moitié des 100 personnes achètent des antibiotiques avec une ordonnance (40%) et une faible fréquence d'achats d'antibiotique sans ordonnance (4%).

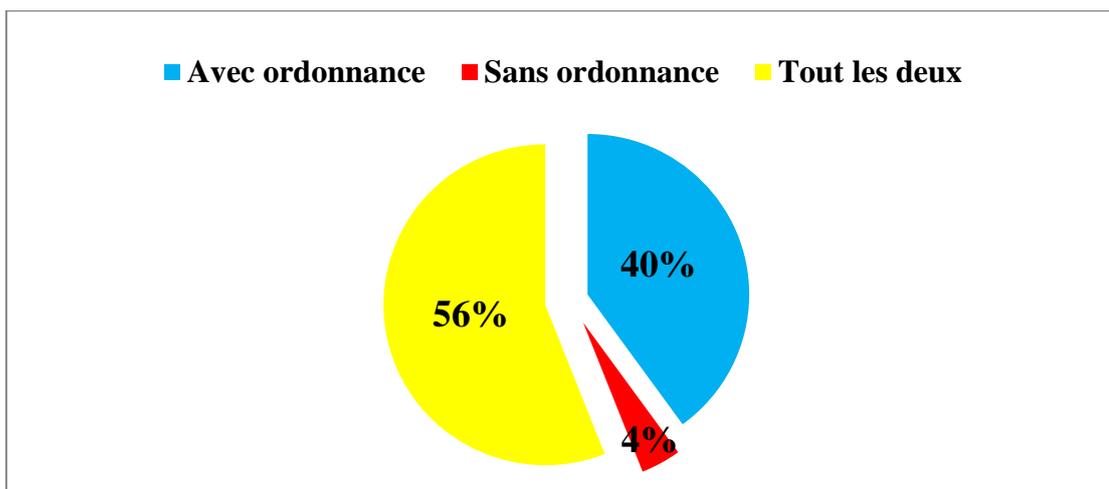


Figure 21 : Représentation graphique des réponses de la 3ème question obtenue des 100 personnes dans la région de Tipaza.

2.2.4 Lorsque vous achetez des antibiotiques sans ordonnance préférez-vous le moins chère ou le plus efficace ?

Pour les 100 personnes participées (Figure 22). Nous avons enregistré la prédominance de la réponse oui pour le choix de l'antibiotique le plus efficace avec un taux de (84%) et un faible taux pour non qui ont préféré l'antibiotique le moins chère avec un taux de (16%).

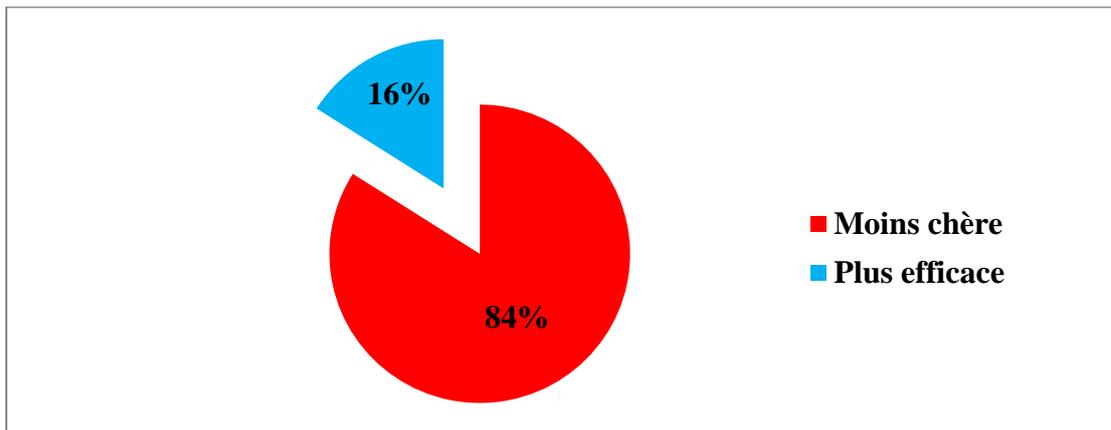


Figure 22 : Représentation graphique des réponses de la 4ème question obtenue des 100 personnes dans la région de Tipaza.

2.2.5 Respectez-vous la durée du traitement et la période que le médecin vous fixe pour terminer le traitement ou arrêtez-vous de le prendre dès que vous sentez mieux ?

Parmi les 100 personnes que nous avons interrogé (Figure 23). Nous remarquons que le nombre des personnes qui ne respectent pas la durée de traitement d'antibiotique ou ils s'arrêtent lorsque ils sentent mieux avec un taux dépasse la moitié (58%) et les gens qui respectent la durée de traitement fixé par le médecin représentent (42%).

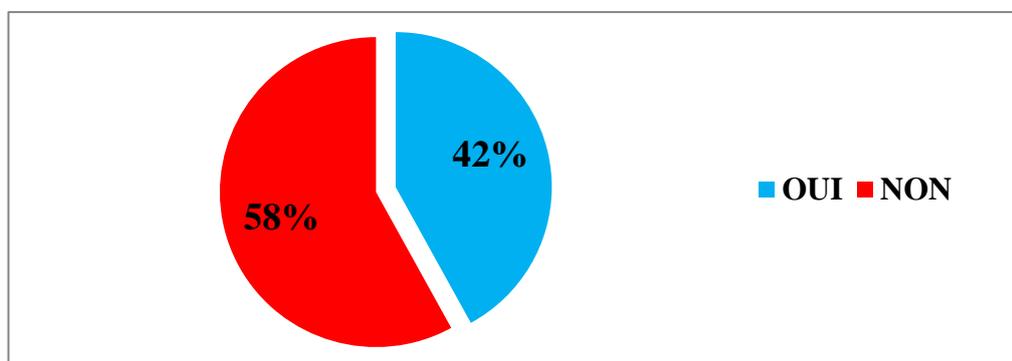


Figure 23 : Représentation graphique des réponses de la 5ème question obtenue des 100 personnes dans la région de Tipaza.

2.2.6 Connaissez-vous les dangers de l'utilisation irrationnelle des antibiotiques, de leur prise sans l'autorisation du médecin, ainsi que de ne pas terminer la durée du traitement ?

Nous remarquons que les personnes qui ne savent pas les conséquences de la consommation anarchique des antibiotiques avec un taux de (57%) et un taux de (43%) qui sait à quel point c'est dangereux. (Figure 24)

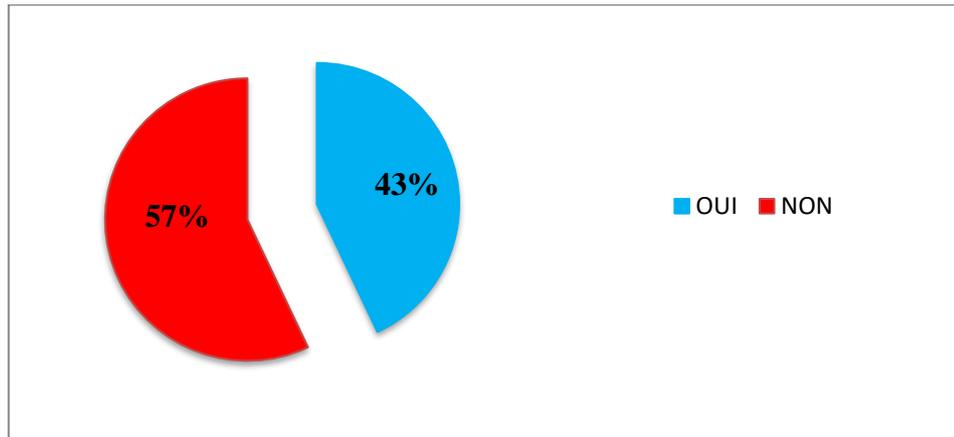


Figure 24 : Représentation graphique des réponses de la 6ème question obtenue des 100 personnes dans la région de Tipaza.

2.2.7 Avez-vous déjà entendu parler de la résistance bactérienne aux antibiotiques ?

Parmi les 100 personnes (Figure 25) nous avons enregistré que il y'a beaucoup de personne parmi eux qui ont une idée sur la résistance bactérienne avec un taux de (57%) et un taux de (43%) des personnes non pas entendu de la résistance bactérienne.

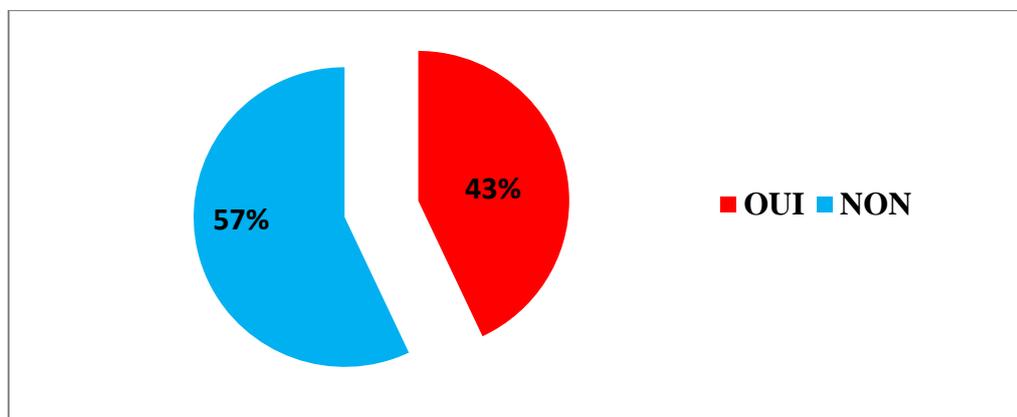


Figure 25 : Représentation graphique des réponses de la 7ème question obtenue des 100 personnes dans la région de Tipaza.

2.3 Les résultats d'ECBU

Après la collecte des résultats d'ECBU de 87 personnes qui étaient collectés de laboratoire de l'hôpital spécialisé mère et enfant « Tedjini Haddam » de Tipaza et laboratoire d'état d'hygiène de Tipaza.

Concernant les résultats d'ECBU (Figure 26) .Dans 87 souches, nous avons enregistré que 39% des patients atteints par une infection urinaire était causé par *E.coli* qui présente le germe le plus fréquemment impliqué (annexes 3). Suivi de (16%) patients ont le germe *Klebsiella spp*, (8%) des patients ont le germe *Serratia spp*, (8%) *Entérobactéries* et (8%) *Staphylocoque spp*.

Ainsi nous avons retrouvé que (6%) des patients ont le germe *Rouatella spp* et la bactérie *Proteus spp* ne représente que (3%) des patients.

Enfin, nous avons retrouvé que (12%) des patients ont différents germes tels que *Morganella morganii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter spp*, *Acinobacter boumanii*, *Proteulla et klyvera spp*.

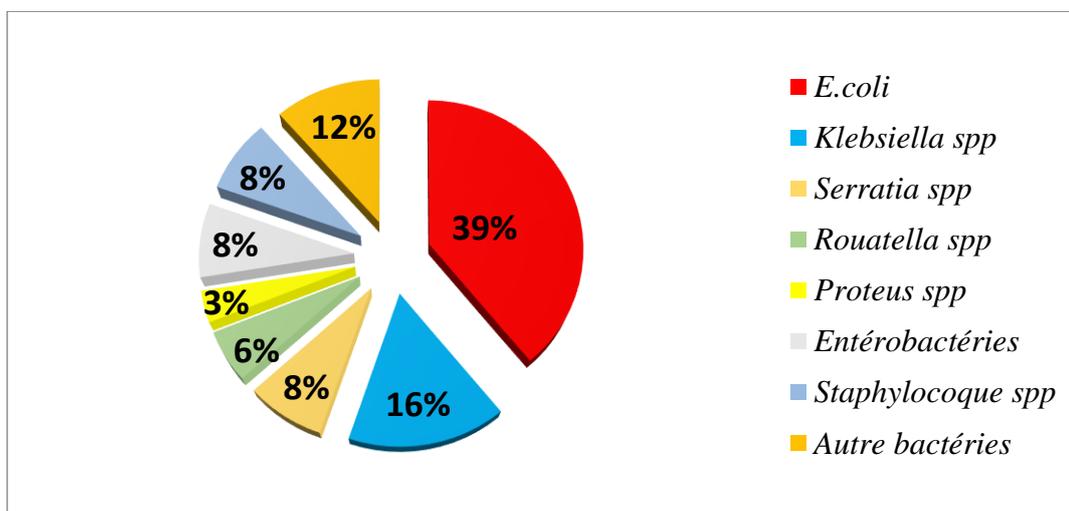


Figure 26 : Représentation graphique des résultats d'ECBU pour 87 personnes

2.4 La résistance d' *E. coli* aux β -lactamines

Nous avons évalué des variations de résistance de la souche *E.coli* aux β -lactamines (Figure 27). Le taux de résistance acquise le plus élevé a été observé avec Ampiciline 84% et avec un fréquence de sensibilité de 16% et, céftazidime présente un fréquence de résistance de 81% et avec un fréquence de sensibilité de 19% .Ainsi l'association amoxicilline-acide clavulanique présente un fréquence de résistance de 79% et avec un fréquence de sensibilité de 21% et

Céfotaxime *E.coli* présente un fréquence de résistance de 53% et avec un fréquence de sensibilité de 47% .Le plus faible taux de résistance a été obtenu avec Céfixitine avec un fréquence de résistance de 42% et un fréquence de sensibilité 58% .

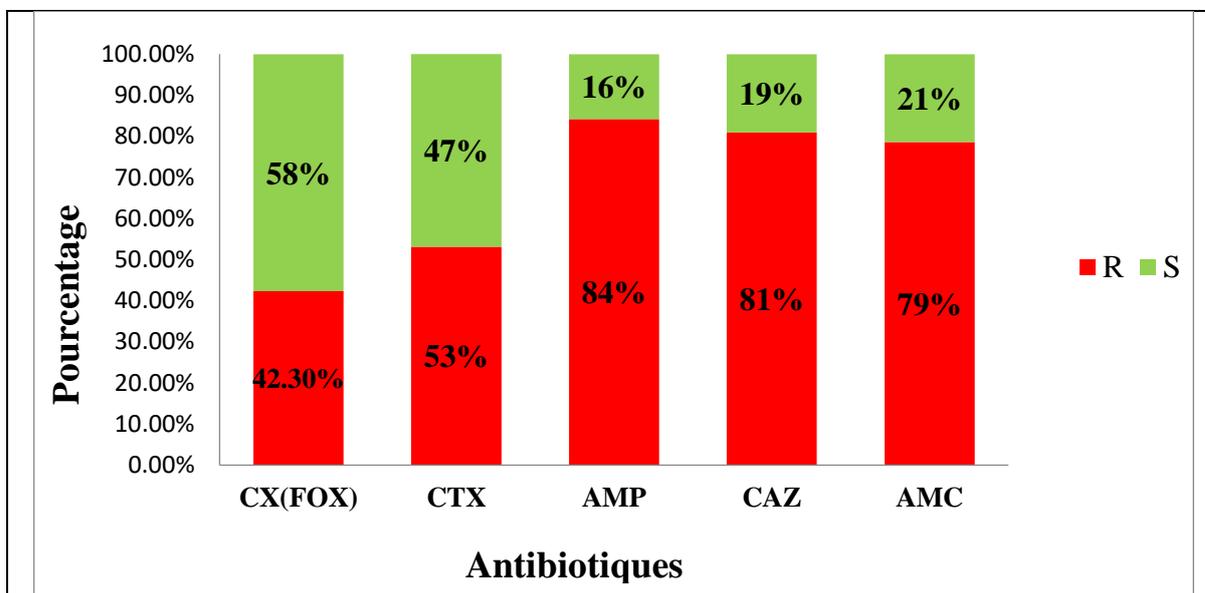


Figure 27 : Représentation graphique du pourcentage de la résistance et la sensibilité d'*E. Coli* au β -lactamines durant les 3 années 2019, 2020 ,2021 .

Tableau 04 : le pourcentage de résistances d'*E.coli* aux 5 types d'antibiotique appartient à la famille des bétalactamines

Antibiotiques	Nombre des cas R	Nombre des cas S	Total	% R
CX(FOX)	11	15	26	42%
CTX	17	15	32	53%
AMP	16	19	19	84%
CAZ	17	4	21	81%
AMC	22	6	28	79%

2.5 La résistance d' *E.coli* aux aminosides

Nous avons évalué des variations de résistance de la souche *E.coli* aux aminosides(Figure23). Le taux de résistance acquise le plus élevé a été observé avec Colistine (78%) et avec un fréquence de sensibilité de (22%) Ainsi Amikacine présente un fréquence de résistance de (32%) et avec un fréquence de sensibilité de (68%) et avec Gentamicine *E.coli* présente une fréquence de résistance de (31%) et avec un fréquence de sensibilité de (69%) .

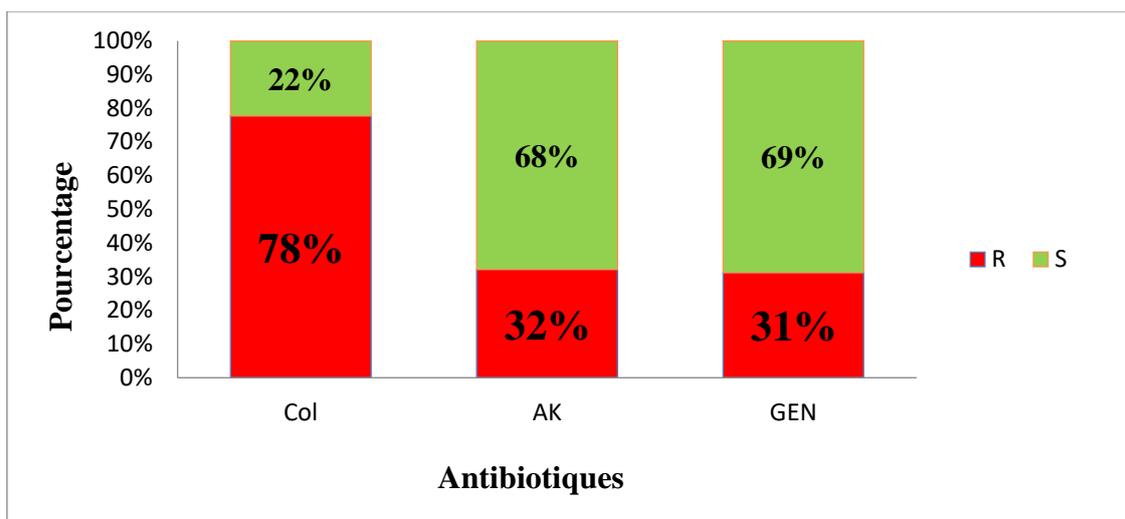


Figure 28 : Représentation graphique du pourcentage de La résistance d' *E. coli* aux aminosides durant les années 2019, 2020, 2021

Tableau 05 : le pourcentage de résistances d'*E.coli* aux 3 types d'antibiotique appartient à la famille des aminosides.

Antibiotiques	Nombre des cas R	Nombre des cas S	Total	% R
COL	7	2	9	78%
AK	9	19	28	32%
GE N	5	11	16	31%

2.6 La résistance d' *E.coli* aux quinolones

Nous avons évalué des variations de résistance de la souche *E.coli* aux Quinolones (Figure 29). Le taux de résistance acquise le plus élevé a été observé avec Acide nalidixique (55%) et avec une fréquence de sensibilité de (45%). Ainsi Ciprofloxacine présente une fréquence de résistance de (25%) et avec une fréquence de sensibilité de (75%).

Le plus faible taux de résistance a été obtenu avec Chloramphénicol avec un fréquence de résistance de (22%) et un fréquence de sensibilité (78%).

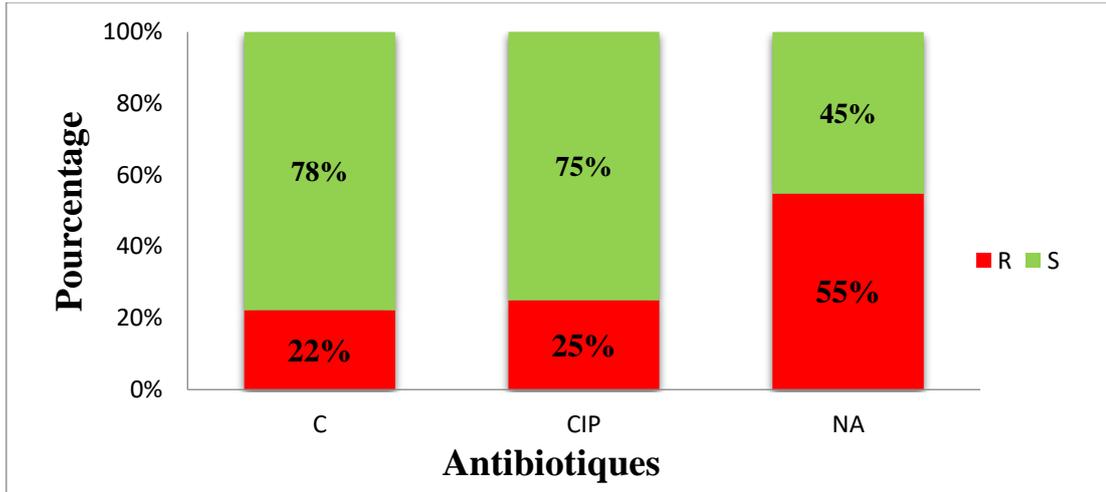


Figure 29 : Représentation graphique du pourcentage de la résistance d’ *E.coli* aux quinolones entre 2019 et 2021.

Tableau 06 : le pourcentage de résistances d’*E.coli* aux 3 types d’antibiotique appartient à la famille des quinolones.

Antibiotiques	Nombre des cas R	Nombre des cas S	Total	% R
C	6	21	27	22%
CIP	7	21	28	25%
NA	17	14	31	55%

2.7La résistance d’ *E.coli* aux sulfamides

Nous avons évalué des variations de résistance de la souche *E.coli* aux Sulfamides (Figure 30). Le taux de résistance acquise le plus élevé a été observé avec Triméthoprime (57%) et avec une fréquence de sensibilité de (43%). Ainsi avec l’antibiotique Cotrimoxazole présente un fréquence de résistance de (52%) et avec un fréquence de sensibilité de (48%) .

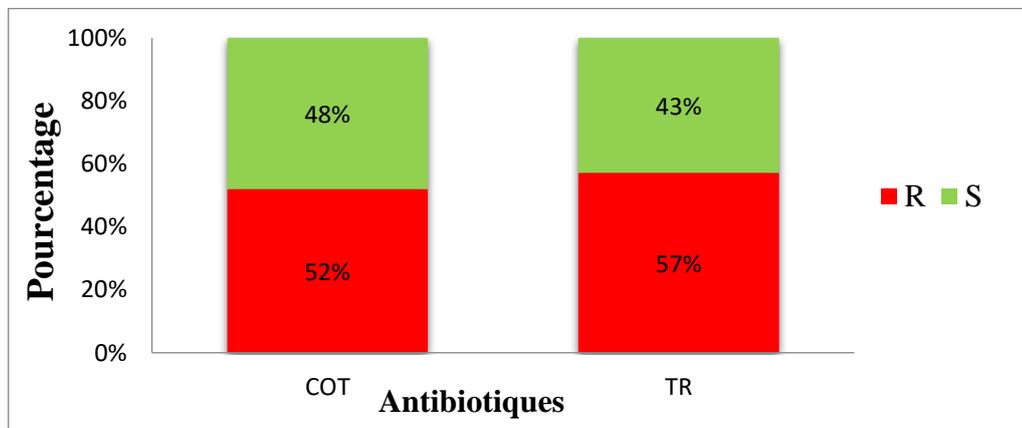


Figure 30 : Représentation graphique du pourcentage de la résistance d' *E.coli* aux les sulfamides entre 2019 et 2021

Tableau 07 : le pourcentage de résistances d'*E.coli* aux 2 types d'antibiotique appartient à la famille des sulfamides.

Antibiotiques	Nombre des cas R	Nombre des cas S	Total	% R
COT	13	12	25	52%
TR	4	3	7	57%

2.7 Comparaison de la résistance d'*E. Coli* pour les 3 dernières années

Après l'analyse des résultats du test de sensibilité aux 8 antibiotiques différents pour 34 patients qui ont été infecté par une infection urinaire causé par le germe *E. coli* des années 2019 ,2020 , 2021 nous avons obtenu le tableau suivant :

Tableau 08 : Pourcentage de résistance d'*E. Coli* aux CTX, AMP, C, AK, AMC, CIP, SXT, NA des résultats d'analyse d'ECBU réalisé dans la régions de Tipaza 2019 ,2020 et 2021.

		CTX	AMP	C	AK	AMC	CIP	SXT	NA
2019	S	6	2	7	2	1	1	1	2
	R	1	7	2	2	2	2	2	5
	R %	14.28%	77.77%	28.57%	22.22%	66.67%	66.67%	66.67%	71.43%
2020	S	4	1	7	4	1	6	4	3
	R	4	2	1	2	9	3	2	4
	R%	50%	66.67	14.28	33.34%	90%	33.34%	33.34%	57.14%
2021	S	9	0	13	14	1	15	8	9
	R	17	7	3	2	16	2	9	8
	R%	65.38%	100%	18.75%	12.5%	94.12%	11.76%	52.94%	47.05%

Après avoir obtenu les résultats du tableau, nous avons les traduit en courbes graphiques (Figure 30), dont chacun montre l'évolution de la résistance d'*E. Coli* a un type spécifiques d'antibiotique de 2019 jusqu' à 2021 afin de mesurer l'ampleur du changement qui s'est produit entre les trois années, en particulier l'évolution de la dernière année au cours laquelle la pandémie de Covid-19 s'est propagée. D'abord pour l'AMC et CTX le rapport de résistance a augmenté de manière significative de 2019 à 2021. Concernant le CTX, le ratio en 2019 était (14,28%), il a augmenté significativement en 2019 pour atteindre (50%) en 2020, puis continuer à augmenter pour atteindre (65%) en 2021. Pour l'AMC, le ratio de résistance en 2019 était très élevé par rapport au taux de sensibilité (66,67%), tandis qu'en 2020 il atteignait (90 %), ce qui signifie qu'il a augmenté de (24%) et a continué à augmenter par (4%) pour atteindre (94 %) en 2021. Pour les antibiotiques AMP, C et SXT, la résistance a diminué de

2019 à 2020, pour remonter en 2021. L'AMP a diminué de 2019 à 2020 de 11% pour remonter en 2021 de (44%) pour atteindre (100%), ce qui signifie que toutes les souches sont devenues résistantes à cet antibiotique. Pour le C, le pourcentage de résistance bactérienne à ce type a diminué en 2020 de (28,57%) à (14,28%) pour remonter à (18,75%) de (4,48%). Pour SXT, nous avons enregistré en 2019 un taux de (66.67%), pour diminuer le taux de résistance contre ce type d'antibiotiques de (33,33%) pour atteindre (33,34%) en 2020 et remonter en 2021 par (22%). Pour la fréquence de résistance d'*E. coli* au CIP, le dénominateur est passé de (66,67%) à (33,34%) en 2020, pour baisser à nouveau en 2021 d'une valeur de (21,5%). La résistance bactérienne à AK a augmenté de 2019 à 2020 d'une valeur de (11%) pour diminuer en 2021 pour atteindre une valeur de (12,5%). Le taux de résistance na dans les analyses en 2019 était très élevé, la délégation a atteint (71,43%), pour diminuer progressivement pour atteindre (57,14 %) en 2020 et continué à baisser pour atteindre en 2021 une valeur de (48,05%).

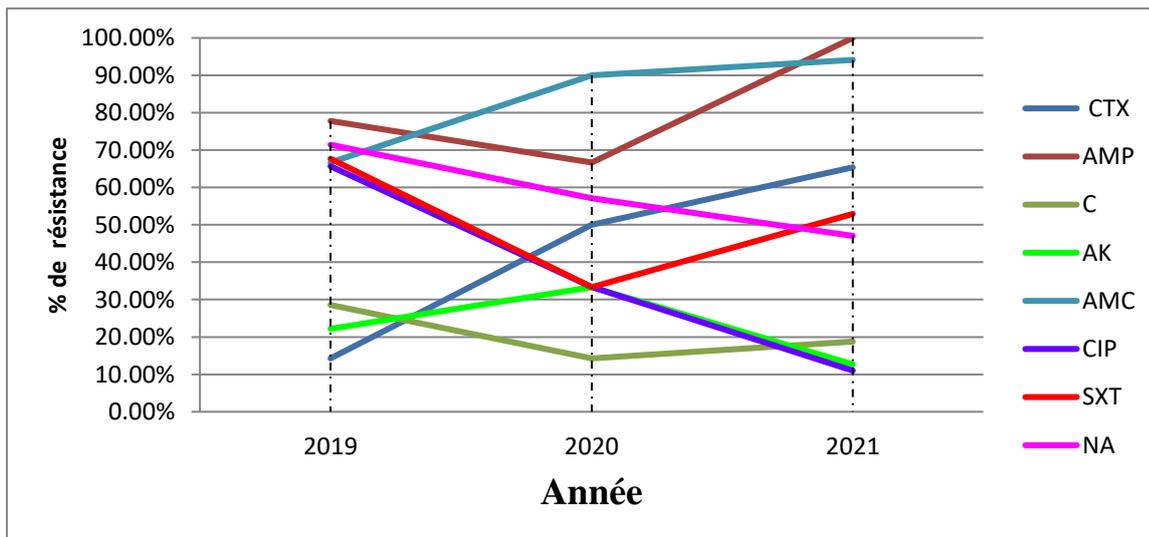


Figure 31 : Evaluation de la résistance d'*E. Coli* de 2019 à 2021 pour 8 ATB dans la région de Tipaza.

Les enquêtes menées auprès des 6 pharmacies de différents endroits dans la wilaya de Tipaza a fin de savoir la situation réelle de la consommation des antibiotiques dans la région dans la période actuelle. Globalement le pourcentage des ventes d'antibiotiques présente une fréquence de 42.5 % variaient d'une pharmacie à autre de 20 à 60 %.

La consommation des antibiotiques était élevée avec un taux de 45% qui peut atteindre 70% , et cela reflète l'importance de ce type de médicament. et cela confirme les inquiétudes de Pr Smail Mesbah le président de la société Algérienne des maladies infectieuses : « il y a surconsommation des antibiotiques en Algérie, l'Algérie est le 5^{ème} plus grand payés consommateur d'antibiotiques dans le monde , derrière respectivement la Turquie ,la Tunisie , l'Espagne et la Grèce , et juste devant la Roumanie , la Belgique et la France » . (Mesbah, 2018).

Si nous relient le pourcentage des ventes d'antibiotiques au pourcentage de leur consommation par rapport à d'autres médicaments dans chaque région. Nous pensons que la différence dans les ratios est due à la localisation géographiques . Chaque site diffère en termes de population, et on sait que plus la population est importante, plus la propagation des maladies infectieuses notamment *E. coli* entre eux est importante, ce qui augmente la consommation d'antibiotiques. Ces pourcentages varient également selon que ces pharmacies sont proches ou éloignées des centres de traitement ou des hôpitaux.

Les résultats représentant le pourcentage d'achats d'antibiotiques, avec et sans ordonnance (automédication), dans six pharmacies de différents localités de la wilaya de Tipasa. Ces résultats nous montrent directement l'étendue de la prise de conscience de la communauté, et nous pouvons également expliquer les variations et le développement de la résistance bactérienne dans la région.

L'auto médication, fléau du siècle, particulièrement en Algérie ou trois Algériens sur quatre ont recours à une médication sans avis médicalisée. En 2018, une étude ciblant un échantillon représentatif de personnes issues de 23 Wilayas, indique que durant l'année écoulée : 52% d'Algériens ayant consommé des médicaments ont privilégié l'automédication. (Ait Younes, 2020)

Nous pouvons expliquer les augmentations des achats d'antibiotiques avec ou sans ordonnance sur la base des localités de résidence et les revenus des patients , pour réduire les coûts des traitements.

Dans les quartiers prestigieux, la consommation d'antibiotiques se fait souvent avec des prescriptions médicales parce qu'ils sont souvent de la catégorie instruite et d'un revenu acceptable.

Selon les analyses d'ECBU, il apparaît que le germe *E.coli* est la bactérie la plus fréquente à l'origine de la globalité des infections urinaires.

Ces dernières sont caractérisées par une grande diversité de germes impliqués, parmi lesquels tous les auteurs s'accordent pour noter la prédominance d'*Escherichia coli*. Cette dominance du profil bactérien des infections urinaires pourrait s'expliquer par le fait que l'infection urinaire étant une infection ascendante, les germes du tube digestif cheminent le long de l'urètre jusqu'à la vessie. La présence d'adhésine bactérienne (adh.P1S, adh. Afa M) chez certaines souches d'*Escherichia coli*, leur confère une virulence particulière par leur possibilité à se fixer spécifiquement sur un polysaccharide de la muqueuse uro-épithéliale, empêchant ainsi leur élimination par les vidanges vésicales. (Aboya, 2013)

Concernant les résistances aux antibiotiques, les résultats de notre enquête apportent un profil de la résistance aux antibiotiques chez *E.coli*. Les données de résistance des souches d'*Escherichia coli* isolées des patients en consultation ont été comparées à celles des résistances issues de la bibliographie obtenue dans différents pays des différents continents.

Lors de la consultation des résultats des antibiogrammes chez les 34 personnes choisies aléatoirement entre 2019 et 2021, dont les résultats d'ECBU ont montré que le germe le plus impliqué *E.coli*. Afin de connaître et estimer le pourcentage de résistance de cette bactérie contre des antibiotiques de la famille des β -lactamines.

Le graphique (Figure 27) montre que *E.coli* détient le taux de résistance le plus élevé avec l'ampicilline (84%) et le céftazidime (81%). Ce pourcentage est plus important par rapport à certains pays d'Afrique dont 3,8% de résistance au Sénégal (2007) et 3,1% à Madagascar (2007). Par contre en Asie, les taux de résistance sont plus élevés ; on note jusqu'à 73% de résistance au Bangladesh (2009), Pakistan (2012) et 64% en Inde (2012). Par la suite nous avons enregistré aussi un pourcentage élevé avec l'association amoxicilline-acide clavulanique avec une fréquence de résistance de (79%) Cette valeur est bien plus importante que celle observée dans d'autre étude en Afrique en 2009, comme le Sénégal (67%), l'Algérie 50% ou le Maroc 70%. En Europe pour les années 2003-2006 la résistance à l'association Amoxicilline/acide clavulanique est nettement plus faible. On observe une résistance de 1,2% en Allemagne, ou de 9,8% en Hongrie. Une fréquence de résistance de (53%) aux Céfotaxime avec un faibles taux de résistance en Afrique par rapport à notre

résultat dont 0,6% en Algérie (2009), 1,1% au Maroc (2009) et 3,5% au Sénégal (2007). Par contre en Asie de fortes résistances de 20% aux philippines à 66% en inde (2012) sont enregistrées. (Aboya, 2013).

Dans notre étude nous avons constaté une résistance moyenne chez *E.coli* avec l'antibiotique céfoxitine avec un taux de résistance (42%) . De là, nous concluons que la bactérie *E.coli* est devenu très résistante aux antibiotiques de la famille β -lactamines surtout avec l'ampicilline et ceftazidine. *Escherichia coli* et le germe le plus fréquemment impliquée en pathologie infectieuse aussi bien au milieu hospitalier. Cette bactérie est caractérisée par une aptitude particulière à acquérir des mécanismes de résistances à des antibiotiques habituellement actifs, pouvant parfois survenir en cours d'antibiothérapie. Le principal mécanisme de résistance est la production des betalactamases et rendre donc la bactérie résistante à certaines β -lactamines. Cette mise en point d'écrit les mécanismes de résistance enzymatique d'*Escherichia coli* aux β -lactamines.(Lavigne, 2002)

Lors de l'observation des résultats de test de sensibilité des souches d'*E.coli* chez 34 personnes afin de connaître sa résistance à des antibiotiques de la famille des aminosides . Le graphique (Figure28) montre que *E.coli* représente le taux de résistance le plus élevé avec la colistine (78%) . Par la suite nous avons enregistré aussi un pourcentage moyen avec la Gentamicine avec (32%). On remarque aussi une résistance faible avec l' amikacine (31%). De là, nous concluons que la bactérie *E.coli* est devenu très résistante aux antibiotique Colistine de la famille aminosides par rapport aux autre antibiotique de la même famille.

Les résultats concernant la résistance aux Gentamicine sont proches de celles obtenues par certains auteurs au Sénégal, en Espagne, et à Trinidad Tobago (2006, 2007, 2011, 2012) De fortes résistances de cette espèce bactérienne ont été observées au Nigéria (80 à 94%) (2009) et au Pakistan (73%) (2012). (Aboya, 2013)

Le taux de résistance acquise le plus élevé a été observé avec l'Acide nalidixique (55%) bien que cette valeur soit proche à celles observées au Nigéria (59%) (2009), en Inde (64%) (2012). On note toutefois qu'elle reste supérieure aux taux de résistance enregistrés en Europe (inférieure à 18%) (2006; 2009), en Algérie (11,7%) (2009) et au Bangladesh (8,3%) (2009). (Aboya, 2013) . Ainsi Ciprofloxacine présente un fréquence de résistance de 25%. Le plus faible taux de résistance a été obtenu avec Chloramphénicol avec une fréquence de résistance

de 22%. Donc ,on peut conclure que la souche *E.coli* a une résistance moyenne chez les quinolones.

Les résultats de la résistance contre des antibiotiques de la famille des sulfamides montrent un taux de résistance acquise plus élevé au Triméthoprime (57%), cotrimoxazole (52%) .

Les travaux de Enne et al., (2001) ont étudié la résistance aux sulfamides chez *Escherichia coli*. en Grande Bretagne en 1995 : Plus de 350 souches ont été isolées chez des patients en 1991 et 1999. Les prescriptions de sulfamides sont passées de 3.208.000 par an en 1991 à 77.000 en 1999. La fréquence des résistances aux sulfamides était de 39,7 % en 1991 et 46 % en 1999. Par ailleurs, la prévalence du gène de résistance sulII est passée de 26,7 % à 36,5 %.

En reliant les résultats obtenus pour la résistance d'*Escherichia coli* aux antibiotiques avec le sondage que nous avons effectué dans la région de Tipaza, et le questionnaire destiné aux pharmacies. Nous expliquons la haute résistance des bactéries aux antibiotiques de la famille des bêtalactamines , par le taux de consommation de cette catégorie qui était élevé . La catégorie de ces antibiotiques est considérée comme la plus vendue, en particulier pour les personnes qui achètent sans ordonnance, et nous suggérons également cette augmentation de la résistance bactérienne au manque de sensibilisation des personnes de cette région, où la majorité d'entre eux ont confirmé qu'ils utilisaient des antibiotiques pour traiter à la fois les infections virales et fongiques sans avis médical. Donc , peu ou pas de connaissances sur les dangers de la consommation anarchique sans respecter les durées des traitements ce qui augmente la possibilité de la sélection des bactéries multiresistantes.

Nous avons représenté les résultats du tableau (Tableau08) dans un graphique (Figure31) montrant le taux de développement de résistance contre 8 types d'antibiotiques. Nous avons représenté les ratios en termes de temps afin de mesurer l'ampleur du changement qui s'est produit entre les trois années, en particulier l'évolution de la dernière année au cours de laquelle la pandémie de Covid-19 s'est propagée. La résistance bactérienne contre la plupart des antibiotiques a augmenté entre les années 2020 et 2021, après qu'elle ait enregistré une diminution, comme dans le cas de AMP. C. SXT. Nous expliquons cela par la diminution de la consommation d'antibiotiques, avant l'année 2020, pour revenir aux taux de consommation élevés à partir de l'année 2020.

La résistance élevée contre le CTX et l'AMC est également due au fait que c'est l'un des antibiotiques les plus demandés dans la région de Tipaza, selon les résultats que nous avons obtenus auprès des pharmacies.

Où explique la faible résistance contre NA et AK due au manque de demandes car c'est l'un des antibiotiques les moins demandés et qu'il n'est pas acheté sans ordonnance. On conclue que l'augmentation de la résistance est liée à l'augmentation de la consommation, notamment dans la période de 2020 à 2021 après la propagation de la pandémie de Covid-19.

Selon les données de la recherche menée par l'OMS/Europe et des rapports de terrain, la Région européenne risque désormais de connaître une propagation accélérée de la résistance aux antimicrobiens. En effet, la pandémie de COVID-19 vient aggraver le problème à long terme de l'usage inapproprié des antibiotiques par les individus et dans les établissements de soins de santé. L'effet de la pandémie de COVID-19 sur l'utilisation des antibiotiques varie d'un pays à l'autre. Malheureusement, l'utilisation des antibiotiques a augmenté de façon alarmante ailleurs car les populations croient à tort que ces médicaments les aideront à traiter la COVID-19 et à se protéger contre cette maladie. Ces antibiotiques sont achetés sans consultation ou prescription appropriée. (OMS, 2020)

Dans le cadre d'une infection à SARS-CoV-19, les médecins peuvent être amenés à administrer des antibiotiques à leurs patients afin d'éviter une surinfection bactérienne (15 %) des personnes infectées admises en réanimation acquièrent une infection bactérienne à la suite de l'infection à SARS-CoV-19. La moitié des décès surviennent à cause de cela. L'antibiothérapie préventive apparaît donc en partie justifiée. Cependant, elle peut exacerber un problème encore plus grave : l'émergence et la multiplication de souches pathogènes multi résistantes aux antibiotiques Ceci explique le grand développement de la résistance d'*E. coli* à certains types d'antibiotiques. Pour l'automédication, parmi les personnes prenant des antibiotiques, 79 à 96 % ont déclaré ne pas avoir été infectées par la COVID-19 mais prendre des antibiotiques de façon inappropriée, pensant que ces médicaments préviendraient l'infection, indique l'OMS Europe.(OMS, 2020)

Au vu de la grande méconnaissance de la population sur les dangers de cet usage aléatoire selon les statistiques et le sondage d'opinion que nous avons réalisé, et le manque de respect d'un grand pourcentage d'entre elles a la durée du traitement ont contribué de manière significative à l'augmentation des taux de résistance *E. coli* au antibiotique

La consommation croissante et l'usage abusif et incorrect des antibiotiques reflètent l'intérêt de ces molécules pour traiter et prévenir les infections humaines et animales. L'évolution lente, progressive et préoccupante de nombreuses espèces bactériennes vers la résistance influe sur la thérapeutique et nécessite la recherche de molécules nouvelles. L'antibiorésistance progresse extrêmement et rapidement. A l'échelle mondiale, les résistances microbiennes seraient responsables de 700 000 morts par an. Si rien ne change, les maladies infectieuses d'origine bactériennes pourraient redevenir en 2050 une des premières causes de mortalité dans le monde, en provoquant jusqu'à 10 millions de morts (OMS, 2020). Selon les données bibliographiques, on constate une augmentation de l'état de la résistance aux antibiotiques dans le monde, il apparaît que le problème est plus accentué au niveau des pays africains et asiatique (Aboya, 2013 ; Bellini et Troilet, 2016).

La résistance est produite lorsqu'une bactérie se transforme et développe des mécanismes de défense, diminuant ou annulant l'action des antibiotiques qui la combattent. Une telle évolution des bactéries résistantes est très liée aux bases moléculaires et aux mécanismes de résistance qui conditionnent l'épidémiologie de l'antibiorésistance.

Escherichia coli est une cause importante d'infections urinaires. La présence de plusieurs gènes de virulence putatifs a été positivement liée à la pathogénicité, notamment les toxines, les adhérences, les lipopolysaccharides. (Fornero, 2021)

D'après la partie expérimentale, consacrée aux résultats d'examen cytotactériologique des urines collectés auprès du laboratoire de l'établissement spécialisé Mère et enfant et laboratoire d'hygiène (Tipaza), nos résultats ont montré une résistance croissante aux antibiotiques de première intention, notamment les Béta-lactamines, les fluoroquinolones et le Triméthoprime sulfaméthoxazole. La résistance aux bêtalactamines est 67% , les aminosides est 47%, les quinolones est 34% et sulfamides 55%. D'après notre sondage auprès de 100 personnes, la résistance croissante à ces antibiotiques est directement liée à la prise de conscience de la population et à la culture de consommation de ces antibiotiques : automédication, non respect des durées et de la nature des traitements, la prise des antibiotiques selon la disponibilité et les couts les moins élevées... etc. Si les habitudes de cette surconsommation ne sont pas stoppées, l'antibiorésistance pourrait devenir l'une des principales causes de mortalité. Donc nous devons maintenir nos efforts et agir pour améliorer la sensibilisation et la compréhension du phénomène, renforcer la surveillance, réduire l'incidence des infections, optimiser l'usage des agents antimicrobiens et consentir des investissements durables pour la combattre.

Des recherches futures devraient être entreprises pour étudier les facteurs microbiologiques et écologiques chez *E. coli* qui favorisent sa pathogénicité afin de mieux orienter sa thérapie y compris des études épidémiologiques, cliniques et moléculaires bien conçues pour comprendre la dynamique de la transmission des gènes de résistance et les facteurs de risque surtout en Algérie

Références bibliographiques

Références bibliographiques

1. Aboya M., 2013 -*Résistance bactérienne aux phytomolécule antimicrobienne issus de morinda morindoides* [en ligne].Thèse de doctorat. Université de Bretagne occidentale France, 213 p.
2. Ait Younes K(Juin 2020) . «Automédication ». Salama. Sur le site Salama [Magazine]. Consulté le 28 Juin 2021 <https://www.salama-mag.com/salamamag/automedication/>.
3. Algérie, Ministère de la sante, de la population et de la reforme hospitalière (2015). Centre national de pharmacovigilance et de matériovigilance. Consulte le 22 mai 2021.
«[Http://www.cnpm.org.dz/index.php/veille-biom%C3%A9dical/136-antibior%C3%A9sistance-en-sant%C3%A9-animale-les-taux-de-r%C3%A9sistances-se-stabilisent,-les-ventes-d%E2%80%99antibiotiques-continuent-de-diminuer.html](http://www.cnpm.org.dz/index.php/veille-biom%C3%A9dical/136-antibior%C3%A9sistance-en-sant%C3%A9-animale-les-taux-de-r%C3%A9sistances-se-stabilisent,-les-ventes-d%E2%80%99antibiotiques-continuent-de-diminuer.html)»
4. Amhis W., 2015 - Programme de Prévention et de Contrôle des Infections à Bactéries Multi-Résistantes en milieu de soins. *Revue AMR CONTROL*. [en ligne]. Disponible sur :«<http://resistancecontrol.info/2018-frontpage-francais/4f/algerie-programme-de-prevention-et-de-contrôle-des-infections-a-bacteries-multi-resistantes-en-milieu-de-soins/>» (Consulté le 17 juin 2021)
5. Anaïs V., 2019- La résistance aux antibiotiques des bactéries les plus communément rencontrées dans les infections communautaires état des lieux en 2019, Univ. U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES. France, 106p
6. Aventis France J., 2000 - ESCHERICHIA COLI (COLIBACILLE). *Revue Sanofi*. [en ligne]. Disponible sur : <https://www.antibio-responsable.fr/bacteries/colibacille> .(Consulté le 15 juin 2021)
7. Ayad A., 2016 - *Etude des mécanismes de résistance aux antibiotiques chez Escherichia coli au niveau des hôpitaux de l'Ouest algérien* [en ligne]. Thèse de doctorat. Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen, 174 p.
8. Baba Ahmed K., Tani^a A., 2014 - Actualité de la résistance aux antibiotiques chez les bacilles à Gram négatif en Algérie News of antibiotic resistance among Gram-negative bacilli in Alegria. *Revue Science Direct*. [en ligne]. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S036981141400056X>
9. Bayard., 2019 - Famille des Antibiotiques. *Revue Notre temps*. [en ligne]. Disponible sur : <https://www.notretemps.com/sante/actualites-sante/antibiotiques-familles,i4612>. (Consulté le 30 juin 2021).
10. [Bellini C.](#), [Troilet N.](#), 2016 - Résistance aux antibiotiques : état des lieux en Europe et en Suisse et impact pour le praticien. *Revue médicale Suisse*, 534 (4). [en ligne]
11. Caron F. 2003. Physiopathologie des infections urinaires nosocomiales. *Physiopathology of nosocomial urinary tract infections. Médecine et maladies infectieuses*. 33, 438–446

12. [Catherine, Solano](#) -2013, «les infections urinaire», sur le site Passeport Santé. Consulté le 08 juin 2021 https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=infection_urinaire_pm
13. Chenini Khadidja. In Wikipédia, l'encyclopédie libre [en ligne].2020 [consulté le 25 mai 2020]. Disponible sur : « <https://fr.wikipedia.org/wiki/Aminoside>»
14. David S., Nadège B.N. et Antoine A., 2008- Histoire naturelle de la résistance transférable aux Glycopeptides Chez les entérocoques, Vol. 24:13-17. [Enligne]. Disponible sur https://scholar.google.com/scholar?q=la+resistance+bacterienne+naturelle&hl=fr&as_sdt=0&as_vis=1&oi=scholar#d=gs_gabs&u=%23p%3DyZ1kivsc-uwJ
15. Dufour N., Debarbieux L., 2017 - La phagothérapie Une arme crédible face l'antibiorésistance. *Revue Med Sci*, 33 (4). [en ligne].
16. Eili Y. et al., 2018 - Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *PNAS*, 115 (15) : 3463–3470. [en ligne]. Disponible sur «<https://doi.org/10.1073/pnas.1717295115>.(consulté le 22 mai 2021)
17. Emilie G., Myriam C., Meunier D., Marisa H., Didier C., Madec J et Eric Jouy.,2008- Apport du Résapath à la problématique de l'antibiorésistance en santé animale: analyse des données recueillies en 2008 sur Escherichia coli dans les différentes filières animales . *Revue archives-ouvertes*, 36 (7). [en ligne]. Disponible sur : HAL <https://hal-anses.archives-ouvertes.fr/hal-00486913/document>. (Consulté le 23 mai 2021)
18. [Enne V.I .](#), [Livermore D. M.](#),[Stephens P](#),[Hall L.M.](#),2001 - Résistance aux sulfamides : la diminution de leur emploi a eu des effets décevants., Vol. 357(9265) : 1325-1328 pp
19. France, Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière (2021). «Résistance aux antibiotiques». Sur le site Institut Pasteur . Consulté le 23 juin 2021. <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/resistance-aux-antibiotiquesntoi>
- 20 . [Fornero, Leslie](#) (2021, Juin). «Infection urinaire : tout savoir pour la soigner» sur le site Qare. Consulté le 16 juin 2021 « <https://www.qare.fr/sante/infection-urinaire/> »
- 20 [Françoise V.](#), 2017 - Principales mécanismes de résistance mises en place par les bactéries résistantes aux antibiotiques. *Revue Research Gate*. [en ligne]. Disponible sur :https://www.researchgate.net/figure/Principales-strategies-mises-en-place-par-les-bacteries-pour-resister-a-laction-des_fig1_265936844
21. [Guillot J.F.](#), 1989- Apparition et évolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques., Vol. 20 (1) :3-16 pp. [Enligne]. Disponible sur: <https://hal.archives-ouvertes.fr/file/index/docid/901839/filename/hal-00901839.pdf>.
- 22 . [Jehl F.](#), 2006 –Mécanisme d'action, 34p. Pharmacocinétique et pharmacodynamie des antibiotiques. [en ligne].
- 23 . [Laizid A.](#), 2011 – *Etude de la résistance aux antibiotiques des bactéries à Gram négatif non fermentantes au niveau du C.H.U de Tlemcen* [en ligne]. Mémoire. Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen, 95p.
24. [Lavigne J.](#), 2002- résistance enzymatique d'Escherichia coli aux betalactamines et prévalance en clinique. *Revue EM Consulte*. [en ligne]. Disponible sur :<https://www.em-consulte.com/article/163755/resistance-enzymatique-d-escherichia-coli-aux-beta>. (Consulté le 29 juin 2021)

25. Mainardi, JL (sans date). « Mécanismes d'action et de résistance aux antibiotique/session interactive autour de l'antibiogramme», sur le site Slide Player. Consulté le 25 mai, 2021. <https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/desc/desc2015-action-et-resistance-atb-mainardi.pdf&ved=2ahUKEwiUyIqE06TxAhUJWsAKHU7NDBoQFjAAegQIAxAC&usg=AOvVaw0LqfmFT1jj2qPZ6iw3vukO>
26. Mehdi Kh., Bennini A., 2016 - *Etude phénotypique des souches d'Escherichia coli multirésistantes isolées de CHU Constantine* [en ligne]. Mémoire. Université des Frères Mentouri Constantine, 66p.
- 27 . Mesbah (05 MAI 2018). «L'Algérie, cinquième consommateur d'antibiotiques dans le monde». El Watan. Sur le site El Watan.com [Journal]. Consulté le 30 juin 2021 <https://www.elwatan.com/edition/actualite/lalgerie-cinquieme-consommateur-dantibiotiques-dans-le-monde-05-052018#:~:text=%C2%ABII%20y%20a%20surconsommation%20des,la%20Belgique%20et%20la%20France.>
28. Mokrani S., Hamdani S., 2016- Evaluation de la consommation des antibiotiques au service de réanimation médicale du CHU de Tizi Ouzou., Univ. Mammeri Mouloud Tizi Ouzou , Algerie, 95p.
29. Mwl., 2019 – Phénicols. *Revue Microbio Clinique*. [en ligne]. Disponible sur : « <https://microbiologie-clinique.com/Ph%C3%A9nicol%C3%A9s.html> »
30. Olivier L., 2020 - Implication du pharmacien hospitalier dans la prise en charge des infections à bactéries multirésistantes : revue de pertinence des prescriptions de piperacilline / tazobactam et épargne des antibiotiques à large spectre au Centre Hospitalier d'Aubagne. *Revue HAL*. [en ligne]. Disponible sur : <https://scanr.enseignementsup-recherche.gouv.fr/publication/dumas-01609188>. (Consulté le 29 mai 2021)
31. Organisation Mondiale de Santé ., 2009- L'HISTOIRE DES ANTIBIOTIQUES., VIDAL ., [Enligne].
32. Organisation Mondiale de Santé ., 2009- QU'EST-CE QU'UN ANTIBIOTIQUE ? ., VIDAL ., [Enligne]. Disponible sur « <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/antibiotiques/antibiotiques-c-estquoi.html> »
- 33 Organisation Mondiale de Santé ., 2020- Empêcher la pandémie de COVID-19 de provoquer la catastrophe de la résistance aux antibiotiques . [en ligne]. Disponible sur : « <https://www.euro.who.int/fr/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/news/news/2020/11/preventing-the-covid-19-pandemic-from-causing-an-antibiotic-resistance-catastrophe>. »
34. Organisation mondiale de la santé (2020). « La résistance aux antibiotiques», sur le site *Organisation mondiale de la santé*. Consulté le 24 mai, 2021.
35. Organisation Mondiale de Santé ., 2020- Semaine mondiale pour un bon usage des antimicrobiens 2020. Organisation Mondiale de la santé . [en ligne]. Disponible sur : « <https://www.euro.who.int/fr/media-centre/events/events/2020/11/world-antimicrobial-awareness-week-2020>. »
36. Paul-Battraud M., 2017 - *La résistance aux antibiotiques, un mythe ou une réalité* [en ligne]. Thèse de doctorat. Université de Lille 2, 128p.

- 37 . Pharmaco médicale(2019).«Quinolones».sur le site Pharmaco médicale. Consulté le 25 juin 2021. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/quinolones#:~:text=M%C3%A9canismes%20d'action%20des%20diff%C3%A9rentes,par%20C%20et%20par%20E>).
38. Rossant-Lumbroso J., 2020- Les infections urinaires : symptômes, causes, traitement, DOCTICIMO ., [Enligne]. Disponible sur: https://www.doctissimo.fr/html/sante/encyclopedie/sa_520_infection_urinaire.htm
- 39 . Roy P.H., 1997- Dissémination de la résistance aux antibiotiques: le génie génétique à l'œuvre., Vol. 13(9) : Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/489>
40. Shacoori (2017). «Résistance bactérienne aux antibiotiques». Sur le site *Web site*. Consulté le 15 juin 2021
41. Sylvie C., 2009- La résistance aux antibiotiques: un enjeu de santé publique important. PHARMACTUEL, Vol. 42 (2). [Enligne]. Disponible sur : <https://pharmactuel.com/index.php/pharmactuel/issue/view/74>
42. Valérian L.,2017 – origine et évolution des beta-lactamases de classe D [en ligne]. Mémoire. Université de Liège, 67p.
43. Veyssiere A.,2019 - *La résistance aux antibiotiques des bactéries les plus communément rencontrées dans les infections communautaires* [en ligne]. Thèse de Doctorat. Université de Bordeaux, 107 p.
44. Vincent J.,Yves et Hubert C.,2005- Résistance bactérienne aux antibiotiques. Données de l'observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne (ONERBA). ELSEVIER, Vol. 35(3) : 155-169. [Enligne].
45. Yahiaoui M., 2016 - *Profils de virulence et de résistance aux antibiotiques de souches d'Escherichia coli humaines responsables d'infections du tractus urinaire* [en ligne]. Thèse de Doctorat. Université des Sciences et de Technologie Houari Boumediène, 203 p.

ANNEXE 3 : Résultats d'antibiogramme de 87 patient infectés par une IU :

		Antibiotiques													
Pa tie nts	Genre	Age	CX	CAZ	CTX	AMP	COL	C	AK	AMC	GEN	CIP	COT	NA	TR
1	F	AD				R	R	R	R					R	
2	H	AD			R	R	R	S	S	R	S	R	R	R	
3	F	AD	R	S		S	S				S			S	
4	F	AD	R	R	R	R	R	S	R		R				
5	F	AD	R	R	R	R	R	S	S		S				
6	F	AD	R	R	R	R	R	S			S			S	
7	F	AD	R	R	R	R	R	S			S			R	
7	F	AD	R	S	S	S	S	S			S			R	
8	H	AD	R	R	R	R	R	S			S			R	
9	F	AD			S			R		S	R	R	R		
10	F	AD	R					S	S	R	S	S	S		R
11	F	AD			S			S	S	R	S	S	S		R
12	H	AD			R			R		R	S	R	R	R	R
13	F	AD			R			S	S	R	S				S
14	F	AD	R		R			S	R	R	R	S	S	S	S
15	F	AD													
16	F	E	R	R	R			S		R	R	S	R	S	R
18	F	AD	R		S				S	R	R	R	S	R	S
19				S	S	R			R	S		R		R	
20				R	S	R		S		R		S		R	
21				S		S		S	S	R		S		S	
22				S	S	R		S	S	R		S		S	
23				S	S	S		S		R		S		S	
24				R	S	R		S		R		S		S	
25				S	S				S	R		S		R	
26				S	S	S			S	R		S		R	
27				R	S			S		R		S		S	
28					S			S	S	R		S		S	
29				R				S	R	R		S		S	
30				R	R					R		S	S	R	
31				R	R				S	R		S		R	
32				R						R	S			S	
33										R					
34				R	R			R				R		R	

Antibiogramme pour *Klebsiella spp* :

			Antibiotiques												
Patient	Genre	Age	CX	CAZ	CTX	AMP	COL	C	AK	AMC	GEN	CIP	COT	NA	TR
1	F	AD						S	S		S			S	
2	H	AD			R		R	S		R	S		R	S	
3	F	AD			R	R		R	R	S				S	
4	H	E			S		S	S	R	S		S	S		
5	F	AD			R		S	R	R	S		S	S		S
6	F	AD			R		S	R	R	S	S	S			S
7	F	AD			S		S	S	R	S		S	R		R
8	F	AD		R	R			S	R	R	S		R	R	R
9	H	AD				R		S	S	R	R		R		
10					R	R		S	R	R		R		R	
11				S	S			S	S			S		S	
12				R	S				S	R		S		S	
13				R	S				S	R		S			
14				R	S					R		S		S	

Antibiogramme pour *Serratia spp* :

			Antibiotiques												
Patient	Genre	Age	CX	CAZ	CTX	AMP	COL	C	AK	AMC	GEN	CIP	COT	NA	TR
1	H	AD			S		R	R	S		R	R	R	R	
2	F	AD			S		R	S	R	R	S	S	S	S	
3	F	AD			S		R	S	R	R	S	S	S	S	
4	F	E	R	R		R	R	S	S		S			S	
5	H	AD			S			R	S	R	R	S	S		
6	F	AD	S		S			S	R	R	R	S	S	S	S
7	H	AD	R		R			S		R		S	R	R	R

Antibiogramme pour *Rouetella spp* :

			Antibiotiques												
Patient	Genre	Age	CX	CAZ	CTX	AMP	COL	C	AK	AMC	GEN	CIP	COT	NA	T R
1	H	AD	R	S		S	S	S	S		S	S		R	
2	F	AD	R	R		R	R	S			S			S	
3	F	AD	R	R		R	R	S	S			S		S	
4	F	AD				S		S	S	R	S		S	R	R
5	H	AD		R		S			S		R		S	S	S

Antibiogramme pour *Proteus spp* :

			Antibiotiques												
Patient	Genre	Age	CX	CAZ	CTX	AMP	COL	C	AK	AMC	GEN	CIP	COT	NA	TR
1	F	AD		S		S	S	R	S		S			S	
2			S	R	R				R	S		R		S	
3				R	R			R	S	R		R		R	

Antibiogramme pour Entérobactéries :

			Antibiotiques												
Patient	Genre	Age	CX	CAZ	CTX	AMP	COL	C	AK	AMC	GEN	CIP	COT	NA	TR
1	F	AD						S	S					S	
2	H	AD	R	R	R	R	R	S	S		S				
3	F	AD	R		R			S	S	R	S	S	R	R	R
4	F	E			S			S	S	R				S	
5	H	AD	R		S			R		R	S	R	R	R	
6	F	AD		S	S			S	R						
7	F	AD			R	R		S							

Antibiogramme pour *Staphylocoques spp* :

			Antibiotiques													
Patient	Genre	Age	DA	FOK	FA	P	RA	K	LE	TE	OX	RP	VA	E	C	CIP
1	H	E(28j)			R	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	S
2	H	E			R	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	S
3	F	AD			R		R	S	R				R	R	R	
4	F	AD						R	R	S	R	S	S	R	R	S
5	F	AD	R		R	R		R	S	R	R	R	R	R		
6	F	AD	R		R	R	R	R	S	R	R	R	R	R		
7	F	AD	R		R	R	R	S	S	S	R	R	R	R		

				ANTIBIOTIQUES												
Patient	Genre	Age	Germe	CX	CAZ	CTX	AMP	COL	C	AK	AMC	GEN	CIP	COT	NA	TR
1	F	AD	Kluyvera spp			S	S			S	S	S				S
2	H	AD	Citrobacter frendi	S	S	S	S	S	S	S	R	R		R	S	R
3	F	AD	Proteulla			S	S	S	S	S	R	S	S			S
4	H	AD	Morganella morganii	S	R	R	R	R	S	R		S			S	
5	H	AD	Citrobacter Koseii	R	S		S	S				S				S
6	F	AD	Acinobacter boumanni	R			R	R			R				S	

7	H	AD	Pseudomonas aeruginosa	R		R			R	S		S	S	S	R	R
8	F	AD	Morganella morganii	S	R	R	R	R	S		R				S	
9	H	E (1mois)	Pseudomonas aeruginosa				R	R			R		R	R		R
10	F	AD	Pseudomonas aeruginosa		R		R			R		R		S	R	