

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR**

**ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

**UNIVERSITE SAAD DAHLEB – BLIDA 1-**



**FACULTE DE MEDECINE**

**DEPARTEMENT DE PHARMACIE**

**Etat des lieux de la consommation des antibiotiques au CHU de  
Blida et de l'antibiorésistance.**

Thèse de fin d'étude

Présentée en vue de l'obtention du titre de Docteur **en pharmacie**

**Session : Mars 2021**

**Présentée par :**

- **DERBAL AMINA**
- **FAID MOUNIRA**
- **HARRATH RABAH**

**Encadrée par :**

- **Dr. BEROUAKEN Samira**
- **Dr. BENAMARA Mounia**

---

# REMERCIEMENTS

*La réalisation de ce mémoire a été possible grâce au concours de plusieurs personnes à qui l'on voudrait témoigner toute notre gratitude.*

*Nous souhaitons tout d'abord adresser notre reconnaissance aux promotrices de ce mémoire, Docteur BENAMARA Mounia et Docteur BEROUAKEN Samira, pour leur patience, leur disponibilité et surtout leurs judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter notre réflexion.*

*Nous désirons également remercier toute l'équipe du laboratoire central du CHU Blida, à leur tête le Professeur ABDI Samia et tous les intervenants professionnels qui nous ont aidés à assurer la partie pratique de ce mémoire.*

*Nous voulons exprimer notre reconnaissance envers les amis, notre sous-directrice Mme NOUAR Djamila ainsi que nos collègues au niveau de la pharmacie centrale du CHU de Blida qui nous ont apporté leur soutien moral et intellectuel tout au long de notre démarche.*

*Enfin, nous aimerions témoigner notre gratitude à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de cette thèse.*

---

---

## Dédicace

اللهم علمنا ما ينفعنا وانفعنا بما علمتنا وزدنا علما"

**Je dédie ce travail :**

*A Mes précieux parents, lumière de ma vie FAID Abdelkader et MALLEM Atika*

*Je n'arriverai jamais à exprimer mon grand amour et ma reconnaissance pour votre dévouement et tous vos efforts à nous apprendre les valeurs humaines, à nous rendre instruits, sincères et surtout honnêtes....Merci pour tout le soutien et l'amour que vous nous portez depuis notre enfance ... جزا كما الله عنا كل خير .....*

*A mes chers frères : Djalel Eddine, Nabila et Mohamed...pour leur soutien et leurs encouragements...vous êtes mes beaux exemples d'honnêteté, sincérité, générosités et pleins d'autres belles qualités sachez que je vous aime très fort et que votre bonheur fait le mien.*

*A Mon cher époux BOUALAM Amine qu'il n'a épargné aucun effort pour m'aider et me soutenir .... A mes deux petits oiseaux DJAOUED & RAMI qu'ils nous comblent d'amour et de joie...*

*A toute ma belle-famille, surtout à ma chère belle-sœur Imen, considérée plutôt comme une sœur.*

*A mes chères tantes Halima, Meriem et Djamila qui même loin ne manquent aucune occasion pour marquer leur amour...*

*A l'âme de ma chère tante Zakia...exemple de courage et de persévérance, qu'ALLAH L'accueille dans son vaste paradis...à sa fille Sarah ma toute première amie et ma chère sœur pour toujours ....*

*A ma précieuse amie et sœur Hadjira avec qui j'ai passé les plus beaux jours de ma vie....des jours inoubliables pleins de couleurs et de rire...même au-delà de la mer notre sincère amitié restera pour toujours...*

*A ma précieuse amie et sœur Mouna....le virtuel qui est devenu l'une de mes très belles réalités.*

*A Notre Chef de service qui nous a aidé et encouragé ...Mme NOUAR...à tous mes collègues...*

*Un grand merci à mes collaborateurs ...Dr DERBAL Amina et Dr HARRATH Rabeh pour leur bel esprit de groupe, et leur grand travail.....*

و الحمد لله

---

---

## Dédicace

*Je dédie cette thèse :*

*À mes très chers parents, mes sources d'inspiration et de motivation, DERBAL Mourad et MENNADI Farah, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur soutien et leurs prières. Puisse Allah leur accorder santé, bonheur, prospérité et longue vie.*

*À Mes sœurs Mounia et Selma, et à mon frère Walid et à ma belle-sœur Hadjer, qui n'ont cessé d'être pour moi des exemples de persévérance, de courage et de générosité. Merci d'être toujours là pour moi.*

*À ma grand-mère qui m'a accompagné par ses prières, et sa douceur.*

*À mes amies Narimane, Lydia et Nawel qui étaient toujours là pour me soutenir, m'aider et m'écouter. Que Dieu les protège.*

*À notre sous-directrice Mme NOUAR et tous mes collègues à la pharmacie centrale du CHU de Blida qui m'ont encouragée et soutenue durant cette formation.*

*À mes collègues et collaborateurs Dr FAID Mounira et Dr HARRATH Rabeh pour leur compréhension, leur aide, leur vivacité d'esprit et leur bon sens.*

*Et enfin, à mes encadreurs Dr BEROUAKEN Samia et Dr BENAMARA Mounia, pour leur professionnalisme et leurs judicieux conseils sans quoi ce travail n'aurait jamais pu être réalisé.*

الحمد لله الذي بفضلته تتم الصالحات

**DERBAL Amina**

---

---

## Dédicace

Je dédie cette thèse :

À Allah le miséricordieux, Puisses-tu me rendre digne de ce titre de Docteur en pharmacie.

À Mes très chers parents, Dalila et Nacer pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études. Puisse Allah leur accorder santé, bonheur, prospérité et longue vie.

À mon âme sœur, ma Straw, ma femme Chahinez qui m'a toujours soutenu, aidé, et était présente à mes côtés pour le meilleur et pour le pire, et qui ne cesse de me donner la motivation pour aller toujours de l'avant.

À mes deux petites princesses Nélia et Nelyssia qui rayonnent ma vie et me donnent chaque jour une dose de joie et de plaisir, que dieu les protège et les guide vers le droit chemin.

À et mes deux grand-mères Messaouda, et Hadda que dieu les recueille dans haut Firdaws, dont la plus importante partie de mon éducation et études était entourée par leurs amours, leurs douceurs et leurs prières.

À mon grand-père Ali et mon oncle Khemissi que dieu les accepte parmi les plus saints, qui m'ont montré comment relever les défis de la vie et qui ont su me donner l'exemple du vrai patriote.

À Mes sœurs Selma et Souhila, à mon frère Aymen, à mon beau-frère Adlane, et à mon petit neveu Jad Iliane que j'aime et dont je suis très fier. Merci d'être toujours là pour moi. À ma deuxième famille, ma belle-famille, à Tata Fatima, Kheir-Eddine, Sabrina, Tarek, Hafidh, sans oublier tonton Mohamed que dieu l'accueille dans son vaste paradis qui m'ont toujours accueilli comme un fils, merci pour votre soutien.

À Dr.Berouaken et Dr.Benamara, je tiens à vous remercier d'avoir encadré et contribuer pleinement à l'élaboration de ce mémoire et pour l'honneur que vous me faites en encadrant notre travail, ainsi de m'avoir fait découvrir la bactériologie au travers de vos enseignements sur les bancs de la faculté de pharmacie. Votre calme, votre patience et votre pédagogie sont exemplaires. Soyez certaines de toute mon admiration.

À mes chères consœurs Dr.Derbal et Dr.Faid, avec qui j'ai formé un trinôme et une expérience très riche que ce soit sur le plan scientifique mais aussi humain, malgré le contexte épidémiologique, et les difficultés de la formation nous avons pu achever ce travail, je vous remercie d'être toujours là pour me soutenir, m'aider et m'écouter. Que Dieu les protège et que notre amitié reste intacte à jamais.

À tous mes camarades, en Souvenir des plus beaux instants qu'on a passé ensemble. Aussi bien à tous ceux qui m'ont aidé. Merci

**Harrath Rabeh**

---

---

# LISTE DES ABREVIATIONS

**AAC** : Aminoside N-acétyltransférase

**AbA CAZ** : *Acinetobacter baumannii*  
résistant à la Ceftazidime

**AbA CIP** : *Acinetobacter baumannii*  
résistant à la Ciproflaxacine

**AbA IMP** : *Acinetobacter baumannii*  
résistant à l'imipenem

**ABC** : Adenosine triphosphate-Binding  
Cassette

**ADN** : Acide DésoxyriboNucléique

**ANT** : Aminoside nucléotidyltransférase

**APH** : Aminoside O-phosphotransférase

**ARN** : Acide RiboNucléique

**ATB** : Antibiotique

**AUC ou ASC**: Aire sous la courbe

**BLSE** : Bêta-Lactamases à Spectre Etendu

**BMR** : Bactéries MultiRésistantes

**C1G** : Céphalosporines de 1<sup>ère</sup> génération

**C2G** : Céphalosporines de 2<sup>ème</sup> génération

**C3G** : Céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération

**C4G** : Céphalosporines de 4<sup>ème</sup> génération

**C5G** : Céphalosporines de 5<sup>ème</sup> génération

**CLt** : Clairance plasmatique totale

**Cmax** : Concentration maximale

**CMB** : Concentration minimale  
bactéricide

**CMI** : Concentration Minimale Inhibitrice

**CPM** : Concentration de prévention des  
mutations

**DHFR** : Dihydrofolate réductase

**DHPS** : Dihydroptéroate synthétase

**ECDC**: European Center for Disease  
prevention and Control

**EDTA** : acide Ethylène diamine tétra-  
acétique

**Entérobactéries CIP** : Entérobactéries  
résistantes à la Ciprofloxacine

**Entérobactéries CTX** : Entérobactéries  
résistantes au Céfotaxime

**Entérobactéries IMP** : Entérobactéries  
résistantes à l'Imipenem

**ERC3G** : Entérobactéries résistantes aux  
Céphalosporine de 3<sup>ème</sup> Génération

**ERG VAN** : *Entérocooccus* Résistant aux  
Glycopeptides Vancomycine

**Erm** : Erythromycin Ribosome  
Methylases

**ERV** : Entérocoques résistant à la  
vancomycine

**FAO** : l'Organisation des Nations Unies  
pour l'alimentation et l'agriculture

---

---

**FQ** : Fluoroquinolones

**hVISA** : VISA hétérogène

**IAS** : Infections liées aux soins

**IM** : Intramusculaire

**IN** : Infections nosocomiales

**IV** : Intraveineuse

**KPC** : *Klebsiella Pneumoniae*  
Carbapenemase

**LCR** : Liquide céphaloRachidien

**MATE**: Multidrug And Toxic compound  
Extrusion

**MBL**: Métallo-Bêta-Lactamases

**MDR**: Multi-Drug Resistance

**MFS**: Major Facilitator Superfamily

**MLS<sub>B</sub>** : Macrolide-Lincosamide-  
Streptogramin B

**MLSA** : Methicillin-Resistant  
*Staphylococcus aureus*

**MLSK** : Macrolides, Lincosamides,  
Streptogramines et Ketolides

**MODSA** : *Staphylococcus aureus* modifié

**NAG** : *N*- acétylglucosamine

**NAM** : *N*-acide acétylmuramique

**NDM** : New Delhi Métallo-bêtalactamases

**OIE** : l'Organisation mondiale de la santé  
animale

**OMS** : l'Organisation Mondiale de la  
Santé

**ORL** : Oto-Rhino-Laryngologie

**P.aeruginosa CAZ** : *Pseudomonas*  
*aeruginosa* résistant à la Ceftazidime

**P.aeruginosa CIP** : *Pseudomonas*  
*aeruginosa* résistant à la Ciprofloxacine

**P.aeruginosa IMP** : *Pseudomonas*  
*aeruginosa* résistant à l'Imipenème

**PAB** : Acide para-aminobenzoïque

**PACE** : Proteobacterial Antimicrobial  
Compounds Efflux

**PD** : Pharmacodynamics

**PDR** : PanDrug-Resistant

**PK** : Pharmacokinetics

**PLP** : Protéine Liant les Pénicillines

**QRDR**: Quinolone Resistance-  
Determining Region

**RND**: Resistance Nodulation cell Division

**SARM** : *Staphylococcus aureus* Résistant  
à la Méthicilline

**SARM FOX** : *Staphylococcus aureus*  
résistant à la Méthicilline et résistant au  
Cefoxitine

**SCCmec**: Staphylococcal cassette  
chromosome *mec*

**SMR**: Small Multidrug Resistance

**T1/2** : Temps de demi-vie d'élimination  
plasmatique

**UMCs** : Urgences Médico-Chirurgicales

**VISA** :  
*Staphylococcus aureus* intermédiaire à la  
vancomycine

---

**VRSA** : *Staphylococcus aureus* hautement résistant à la vancomycine

**XDR**: Extensive Drug Resistance,  
Extremely Drug Resistant ou Extensively  
Drug Resistant

**UDP** : undecaprenyl-phosphate



---

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Différents Mécanismes d'action des Antibiotiques [18].....	6
Figure 2: Différents mécanismes de résistance aux antibiotiques dans une bactérie à gram négatif selon le modèle Guardabassi et Courvalin (2006) [34].....	12
Figure 3: Bactéricidie dynamique temps-dépendante d'une bêta-lactamine (ceftazidime) sur <i>E.coli</i> (à droite) par comparaison à la bactéricidie concentration-dépendante d'un aminoside (nétilmicine, à gauche) [44]	19
Figure 4: Noyau céphème ou acide 7 aminocéphalosporanique [52].....	21
Figure 5: Structure chimique du noyau carbapénème [57].....	24
Figure 6: Structure chimique des glycopeptides [59].....	26
Figure 7: Structure chimique du noyau pyridone $\beta$ carboxylique [69].....	31
Figure 8: Pharmacophore des quinolones [70].....	31
Figure 9: Structure chimique de l'acide nalidixique [70].....	32
Figure 10: Nature des substituants sur le pharmacophore des quinolones [70].....	32
Figure 11: Structure chimique de la fosfomycine. [81].....	38
Figure 12: Structure de la polymyxine B et de la colistine. [89].....	41
Figure 13: Chronologie décrivant l'avènement des antibiotiques et l'émergence subséquente de <i>S. aureus</i> résistant aux antibiotiques. [72].....	46
Figure 14: Modèle schématique illustrant l'acquisition et le mécanisme moléculaire de la résistance à la vancomycine de type vanA chez <i>S. aureus</i> . [72].....	50
Figure 15: Variation en pourcentage de la consommation d'antibiotiques par habitant 2000–2010, par pays [167].....	67
Figure 16: Profil de la consommation globale des antibiotiques à large spectre d'action au niveau du CHU de Blida pour l'année 2016.....	77
Figure 17: Profil de la consommation des antibiotiques à large spectre d'action au niveau des principaux services du CHU de Blida pour l'année 2016.....	78
Figure 18: Profil de la consommation globale des antibiotiques à large spectre d'action au niveau du CHU de Blida pour l'année 2017.....	79
Figure 19: Profil de la consommation des antibiotiques à large spectre d'action au niveau des principaux services du CHU de Blida pour l'année 2017.....	80
Figure 20: Profil de la consommation globale des antibiotiques à large spectre d'action au niveau du CHU de Blida pour l'année 2018.....	81
Figure 21: Profil de la consommation des antibiotiques à large spectre d'action au niveau des principaux services du CHU de Blida pour l'année 2018.....	82
Figure 22: Profil de la consommation globale des antibiotiques à large spectre d'action au niveau du CHU de Blida pour l'année 2019.....	83
Figure 23: Profil de la consommation des antibiotiques à large spectre d'action au niveau des principaux services du CHU de Blida pour l'année 2019.....	84
Figure 24: Evolution globale des consommations des antibiotiques à large spectre d'action de 2016 à 2019.....	85

---

---

Figure 25: PROFIL DES RESISTANCES DES PRINCIPALES BMR EN 2016.....	87
Figure 26: PROFIL DES RESISTANCES DES PRINCIPALES BMR EN 2017.....	88
Figure 27: PROFIL DES RESISTANCES DES PRINCIPALES BMR EN 2018.....	89
Figure 28: PROFIL DES RESISTANCES DES PRINCIPALES BMR EN 2019.....	90
Figure 29: Evolution des résistances des principales BMR de 2016 à 2019.....	91
Figure 30: Evolution de la résistance du Céfotaxime de l'année 2016 à l'année 2019.....	93
Figure 31: Evolution de la consommation des Carbapénèmes de l'année 2016 à l'année 2019 .....	94
Figure 32: Evolution de la résistance à l'Imipenème de l'année 2016 à l'année 2019 .....	94
Figure 33: Evolution de la consommation de la Colistine de l'année 2016 à l'année 2019 .....	95

---

---

# LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Principaux paramètres pharmacocinétiques [45].....	19
Tableau 2: Spectre d'activité de la fosfomycine [82].....	38
Tableau 3: Critères d'interprétation des concentrations minimales inhibitrices de la colistine [93].....	42
Tableau 4 : Evolution des résistances des Principales BMR aux principaux ATB de l'année 2016 à l'année 201.....	92

---

## TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE I : ANTIBIOTIQUES ET RESISTANCES BACTERIENNES .....	2
1 LES ANTIBIOTIQUES (GENERALITES).....	2
1.1 DEFINITION : .....	2
1.2 CLASSIFICATION : .....	2
1.2.1 LES BETA-LACTAMINES : .....	2
1.2.2 LES AMINOSIDES : .....	4
1.2.3 MACROLIDES, LINCOSAMIDES, STREPTOGRAMINES ET KETOLIDES (MLSK) : ..	4
1.2.4 LES GLYCOPEPTIDES : .....	5
1.2.5 AUTRES ANTIBIOTIQUES : .....	5
1.3 MECANISMES D’ACTION DES ANTIBIOTIQUES : .....	5
1.3.1 ANTIBIOTIQUES INHIBANT LA SYNTHÈSE DU PEPTIDOGLYCANE : .....	6
1.3.2 ANTIBIOTIQUES AGISSANT SUR LA MEMBRANE CYTOPLASMIQUE: .....	6
1.3.3 ANTIBIOTIQUES INHIBANT LA SYNTHÈSE PROTÉIQUE : .....	7
1.3.4 ANTIBIOTIQUES INHIBANT LA SYNTHÈSE OU LE FONCTIONNEMENT DE L’ACIDE NUCLEIQUE : .....	7
2 LA RESISTANCE BACTERIENNE : .....	9
2.1 DEFINITIONS:.....	9
2.1.1 LA RESISTANCE MICROBIOLOGIQUE (IN VITRO) : .....	9
2.1.2 LA RESISTANCE CLINIQUE (IN VIVO) : .....	9
2.1.3 LA RESISTANCE GÉNÉTIQUE : .....	9
2.2 TYPES DE RESISTANCE : .....	10
2.2.1 LA RESISTANCE NATURELLE (INTRINSEQUE) : .....	10
2.2.2 LA RESISTANCE ACQUISE : .....	10
2.3 MECANISMES DE RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES : .....	12
2.3.1 INACTIVATION ENZYMATIQUE DE L’ANTIBIOTIQUE : .....	12
2.3.2 MODIFICATION DE LA CIBLE DE L’ANTIBIOTIQUE : .....	14
2.3.3 POMPES A EFFLUX : .....	15
2.3.4 PERMEABILITE REDUITE : .....	16
2.4 ETENDU DE LA RESISTANCE : .....	16

---

---

CHAPITRE II : PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES A USAGE HOSPITALIER : PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES ET PHARMACODYNAMIQUES, STRUCTURE ET SPECTRE D’ACTION .....	18
1 LES PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES ET PHARMACODYNAMIQUES DES BETA- LACTAMINES : .....	20
1.1 LES CEPHALOSPRINES : .....	20
1.1.1 STRUCTURE : .....	21
1.1.2 PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES DES CEPHALOSPORINES DE 3EME GENERATION : .....	22
1.1.3 PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES DES CEPHALOSPORINES DE 3EME GENERATION : .....	22
1.1.4 INDICATIONS : .....	23
1.2 LES CARBAPENEMES : .....	24
1.2.1 STRUCTURE : .....	24
1.2.2 PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES DES CARBAPENEMES : .....	24
1.2.3 PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES DES CARBAPENEMES : .....	25
1.2.4 INDICATIONS : .....	25
2 LES PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES ET PHARMACODYNAMIQUES DES GLYCOPEPTIDES : .....	25
2.1 STRUCTURE : .....	25
2.2 LES PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES DES GLYCOPEPTIDES : .....	26
2.3 PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES DES GLYCOPEPTIDES : .....	27
2.4 INDICATIONS : .....	28
3 LES PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES ET PHARMACODYNAMIQUES DES FLUOROQUINOLONES : .....	30
3.1 STRUCTURE : .....	31
3.2 LES PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES DES FLUOROQUINOLONES : .....	33
3.3 LES PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES DES FLUOROQUINOLONES : .....	34
3.4 INDICATIONS : .....	35
4 LES PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES ET PHARMACODYNAMIQUES DE LA FOSFOMYCINE : .....	37
4.1 STRUCTURE : .....	37
4.2 LES PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES DE LA FOSFOMYCINE : .....	38
4.3 PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES DE LA FOSFOMYCINE : .....	38
4.4 INDICATIONS : .....	39

---

---

5	LES PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES ET PHARMACODYNAMIQUES DES POLYMYXINES :	40
5.1	STRUCTURE :	40
5.2	PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES DES POLYMYXINES :	41
5.3	PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES DES POLYMYXINES:	42
5.4	INDICATIONS :	44
	CHAPITRE III : RESISTANCES ACQUISES AUX ANTIBIOTIQUES A LARGE SPECTRE ET A USAGE HOSPITALIER CHEZ LES PRINCIPALES BACTERIES IMPLIQUEES DANS LES INFECTIONS LIEES AUX SOINS.....	45
1	RAPPEL SUR LES INFECTIONS NOSOCOMIALES/ INFECTIONS LIEES AUX SOINS :	45
1.1	DEFINITION :	45
2	PRINCIPALES BACTERIES MULTIRESISTANTES (BMR) IMPLIQUEES DANS LES INFECTIONS ASSOCIEES AUX SOINS.....	46
2.1	<i>STAPHYLYCOCCUS AUREUS</i> :	46
2.1.1	RESISTANCES ACQUISES :	46
2.1.1.1	RESISTANCE AUX BETALACTAMINES :	46
2.1.1.2	RESISTANCE AUX AMINOSIDES :	48
2.1.1.3	RESISTANCE AUX GLYCOPEPTIDES :	49
2.1.1.4	RESISTANCE AUX MACROLIDES-LINCOSAMIDES-STREPTOGRAMINES, KETOLIDES (MLSK) :	51
2.1.1.5	RESISTANCE AUX FLUOROQUINOLONES :	52
2.1.1.6	RESISTANCES A LA RIFAMPICINE, FOSFOMYCINE ETL'ACIDE FUSIDIQUE :	52
2.2	BACTERIES DU GENRE ENTEROCOQUE :	53
2.2.1	RESISTANCES ACQUISES :	53
2.2.1.1	RESISTANCE AUX AMINOSIDES :	53
2.2.1.2	RESISTANCE AUX BETALACTAMINES :	54
2.2.1.3	RESISTANCE AUX GLYCOPEPTIDES :	54
2.3	LES BACTERIES DE LA FAMILLE DES ENTEROBACTERIES :	56
2.3.1	RESISTANCES ACQUISES :	56
2.3.1.1	RESISTANCE AUX BETA-LACTAMINES :	56
2.3.1.2	RESISTANCE AUX FLUOROQUINOLONES :	58
2.3.1.3	RESISTANCE A LA COLISTINE :	59
2.4	<i>ACINETOBACTER BAUMANNII</i> :	60

---

---

2.4.1	RESISTANCES ACQUISES :	60
2.4.1.1	RESISTANCE AUX BETA-LACTAMINES :	60
2.4.1.1.1	LES BETA-LACTAMASES :	60
2.4.1.1.2	AUTRES MECANISMES DE RESISTANCE AUX BETA-LACTAMINES :.....	61
2.4.1.2	RESISTANCE AUX FLUOROQUINOLONES :	62
2.4.1.3	RESISTANCE AUX POLYMYXINES :	62
2.5	<i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i> :	63
2.5.1	RESISTANCES ACQUISES .....	63
2.5.1.1	RESISTANCE AUX BETA-LACTAMINES .....	63
2.5.1.2	RESISTANCE AUX FLUOROQUINOLONES .....	64
2.5.1.3	RESISTANCE AUX POLYMYXINES .....	64
CHAPITRE IV : CAUSES DE L'EMERGENCE DES RESISTANCES BACTERIENNES AUX ANTIBIOTIQUES A USAGE HOSPITALIER.....		66
1	MESUSAGE DES ANTIBIOTIQUES EN MEDECINE HUMAINE :	66
1.1	LA SURCONSOMMATION :	66
1.2	TRANSFERT DES GENES DE RESISTANCES :	68
1.3	LA DOSE SUBOPTIMALE :	68
1.4	RECOURS A LA MONOTHERAPIE :	68
2	RECOURS AUX ANTIBIOTIQUES DANS L'AGRICULTURE ET L'ELEVAGE :	69
2.1	DEVELOPPEMENT DE L'ANTIBIORESISTANCE DES BACTERIES D'ORIGINE ANIMALE :	69
CHAPITRE V : PREVENTION DE L'EMERGENCE DE LA RESISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES .....		71
1	DIMINUER L'EMERGENCE DE SOUCHES RESISTANTES :	71
2	NOTION DE ONE HEALTH :	72
3	QUELQUES ETAPES POUR CONTROLER LA SURUTILISATION DES ANTIBIOTIQUES :	72
PRESENTATION DE L'ETUDE .....		74
1	LIEU DE L'ETUDE :	74
2	OBJECTIF :	74
MATERIELS ET METHODES .....		75
1	TYPE ET PERIODE DE L'ETUDE :	75
2	CRITERES D'INCLUSION :	75
3	COLLECTE DE DONNEES :	75

---

---

RESULTATS ET OBSERVATIONS .....	77
1 RESULTATS DE L'EXPLOITATION DES DONNEES RECEUILLES DES CONSOMMATIONS DES ANTIBIOTIQUES .....	77
1.1 ETUDES DES CONSOMMATIONS PAR ANNEE : .....	77
1.1.1 RESULTATS DE L'ANNEE 2016 : .....	77
1.1.2 RESULTATS DE L'ANNEE 2017 : .....	79
1.1.3 RESULTATS DE L'ANNEE 2018 : .....	81
1.1.4 RESULTATS DE L'ANNEE 2019 : .....	83
1.2 ETUDE DE L'EVOLUTION DE LA CONSOMMATION DES ANTIBIOTIQUES A LARGE SPECTRE DE L'ANNEE 2016 A L'ANNEE 2019 : .....	85
2 PROFILS DE RESISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES .....	87
2.1 ETUDES DES RESISTANCES DES PRINCIPALES BMR PAR ANNEE : .....	87
2.1.1 RESULTATS DE L'ANNEE 2016 : .....	87
2.1.2 RESULTATS DE L'ANNEE 2017 : .....	88
2.1.3 RESULTATS DE L'ANNEE 2018 : .....	89
2.1.4 RESULTATS DE L'ANNEE 2019 : .....	90
2.2 ETUDES DES RESISTANCES DES PRINCIPALES BMR: .....	91
CONCLUSION .....	96

---



---

## RESUME

L'efficacité remarquable des antibiotiques contre les maladies infectieuses a incité à l'usage excessif de ces molécules. L'objectif de notre étude était de décrire la consommation des antibiotiques à large spectre au sein du CHU de Blida et d'analyser en parallèle l'évolution de cette consommation et celle de la résistance bactérienne aux mêmes antibiotiques.

C'est une étude rétrospective qui étale l'impact de la consommation des antibiotiques à large spectre et l'antibiorésistance chez les principales BMR au niveau des services à haut risque infectieux du CHU de Blida et ce, durant une période de 04 années (2016 à 2019). Les données des consommations d'antibiotiques et celles de l'antibiorésistance ont été extraites respectivement des logiciels INABEX et WHONET 5.6.

L'étude de l'évolution de la consommation des antibiotiques concernés a montré que le céfotaxime était l'antibiotique le plus largement utilisé suivi de l'imipénème et de la vancomycine. A partir de 2016, une augmentation de la résistance aux céphalosporines de 3ème génération et aux carbapénèmes a été observée. Ceci a mené à une diminution de la consommation de ces molécules contre une augmentation progressive de celle de la ciprofloxacine et de la colistine à partir de 2018.

Notre étude a mis en évidence le lien entre la surconsommation des antibiotiques à large spectre et l'augmentation des résistances à ces molécules au niveau des services à haut risque infectieux du CHU de Blida. L'augmentation de la consommation de la Colistine fait craindre l'émergence de souches résistantes à cette molécule considérée comme un traitement de derniers recours. Ces résultats ainsi que le plan de l'étude peuvent servir de préludes à de futures études plus approfondies en relation avec la consommation des antibiotiques et l'antibiorésistance au sein des établissements de soins publics.

---

---

# ABSTRACT

The remarkable effectiveness of antibiotics against infectious diseases has led to the overuse of these molecules. The objective of our study was to describe the consumption of broad-spectrum antibiotics within the BLIDA University Hospital Center and to analyze simultaneously the evolution of this consumption and that of bacterial resistance to the same antibiotics.

This is a retrospective study that shows the impact of the consumption of broad-spectrum antibiotics and antimicrobial resistance among the main MDRB in high-risk infectious services within the BLIDA University Hospital Center, and this over a period of 04 years (2016 to 2019). Data on antibiotic consumption and antibiotic resistance were extracted from INABEX and WHONET 5.6 software respectively.

The study of the consumption trends of the antibiotics concerned showed that cefotaxime was the most widely used antibiotic followed by imipenem and vancomycin. From 2016, an increase in resistance to 3rd generation cephalosporins and carbapenemes was observed. This led to a decrease in the consumption of these molecules against a gradual increase in that of ciprofloxacin and colistin from 2018.

Our study highlighted the link between the overconsumption of broad-spectrum antibiotics and the increase in resistance to these molecules in the high-risk infectious services of the Blida University Hospital. The increased consumption of Colistin raises fears of the emergence of strains resistant to this molecule, which is considered a treatment of last resort. These results, along with the study design, may serve as a prelude to future more in-depth studies related to antibiotic consumption and antibiotic resistance in public health care settings.

---

---



# **INTRODUCTION**

---

---

## INTRODUCTION

Il est sans contester que la découverte de la pénicilline par Sir Alexander Fleming durant les années quarante du siècle dernier a été un tournant majeur dans l'histoire de la médecine. Elle a été considérée comme le « miracle » qui allait pouvoir traiter toutes les infections bactériennes. En effet, la pénicilline a changé de façon permanente les recherches scientifiques sur les maladies infectieuses et la médecine thérapeutiques [1]. Depuis son introduction plusieurs molécules anti bactériennes ont été développées ce qui a élargi leur spectre d'action et réduit de façon phénoménale la morbidité et la mortalité humaines associées aux infections bactériennes observées avant « l'ère des antibiotiques ». [2]

Cependant après un demi-siècle d'utilisation irrationnelle ou inappropriée de ces antibiotiques, que ce soit dans la médecine humaine ou vétérinaire, les bactéries ont su s'adapter ce qui s'est traduit par l'apparition de souches résistantes vis-à-vis de ces molécules mettant en péril l'efficacité de ces dernières.[3]

L'émergence et la dissémination de la résistance bactérienne posent un problème de santé publique important dont la maîtrise constitue un défi pour les cliniciens, les microbiologistes, les hygiénistes et les autorités sanitaires. Durant ces dernières années la fréquence des infections causées par ces bactéries résistantes a augmenté dans le milieu communautaire mais surtout dans le secteur hospitalier [4] et ce malgré l'innovation et la découverte de nouvelles molécules d'antibiotiques. L'hypothèse qu'un possible retour à une ère pré-antibiotique est d'actualité [5].

En effet ceci est l'un des principaux sujets d'inquiétude de l'Organisation Mondiale de la Santé OMS selon laquelle : « loin d'être un fantasme apocalyptique, l'ère post-antibiotique – où les infections les plus courantes et les blessures les plus mineures peuvent tuer – est devenue une possibilité bien réelle pour le XXI<sup>e</sup> siècle » [6].

Depuis leur découverte, les antibiotiques ont été excessivement utilisés sans tenir compte de l'impact que ça pourrait avoir sur l'émergence des résistances [7]. Cela dit les liens entre la consommation des antibiotiques et les résistances bactériennes ne sont pas toujours aisés à démontrer. [8]

Notre travail s'inscrit dans ce sens, à savoir : tenter de démontrer au sein de notre établissement (centre hospitalo-universitaire de Blida), les liens éventuels entre la consommation des antibiotiques (grâce aux données fournies par la pharmacie centrale) et l'évolution de l'antibiorésistance (par l'exploitation des résultats de l'étude de la sensibilité aux antibiotiques de l'unité de microbiologie du laboratoire central).

---



**PARTIE  
BIBLIOGRAPHIQUE**

---

---

**CHAPITRE I :  
ANTIBIOTIQUES ET  
RESISTANCES  
BACTERIENNES**



---

---

# CHAPITRE I : ANTIBIOTIQUES ET RESISTANCES BACTERIENNES

## 1 LES ANTIBIOTIQUES (GENERALITES)

### 1.1 DEFINITION :

Les antibiotiques (ATB) sont des molécules à activité antibactérienne. Ils sont soit d'origine biologique (produits par des micro-organismes), semi synthétique ou synthétique (obtenus par modification chimique d'une molécule de base naturelle).

Ayant un effet bactéricide ou bactériostatique, ils agissent spécifiquement sur des cibles moléculaires perturbant une étape essentielle du métabolisme des bactéries (synthèse protéique, synthèse des acides nucléiques, réplication, transcription, transport transmembranaire etc.) [9].

### 1.2 CLASSIFICATION :

La classification des antibiotiques repose sur leurs structures chimiques et leurs mécanismes d'action, lesquels conditionnent leurs spectres d'activités [10]

#### 1.2.1 LES BETA-LACTAMINES :

Les bêtalactamines représentent une large classe d'antibiotiques, ils sont peu toxiques et ils possèdent une activité bactéricide grâce à l'hétérocycle d'azétidinone qui comprend une fonction bêtalactame (amide intra cyclique)[11]

Les bêtalactamines sont eux-mêmes classées selon leurs structures chimiques et leurs spectres d'activités en quatre groupes :

##### ❖ Les pénames (les pénicillines) :

On distingue plusieurs sous-groupes selon la nature de la chaîne latérale reliée à l'acide amino-6 pénicillinique : Pénicilline G, V, M, A (Amoxicilline, Benzylpenicilline, Pénicilline V), Carboxypénicillines (Ticarcilline), Uriédopénicillines (Pipéracilline). [12]

##### ❖ Les céphèmes ((les céphalosporines) :

Elles sont synthétisées à partir de la céphalosporine C, produit de fermentation d'un champignon *Cephalosporium acremonium*. [13]

Elles sont classées en :

- **Céphalosporines de 1<sup>ère</sup> génération (C1G)** : elles ont un spectre d'action sur les Entérobactéries, Cocci à Gram positif (sauf Entérocoques et Staphylocoques méticilline - Résistant) avec une action limitée sur les Cocci Gram négatif et Bacilles à Gram négatif , exemples : *Céfaclor* , *Céfalexine* , *Céfazoline*[12]
- **Céphalosporines de 2<sup>ème</sup> génération (C2G)**: avec une Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) plus basse et un pouvoir anti bactérien plus élevé, elles agissent sur certaines bactéries résistantes aux céphalosporines de 1<sup>ère</sup> génération, *exemple* : *Céfuroxime*[10].
- **Céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération (C3G)**: groupe qui se distingue des céphalosporines de 1<sup>ère</sup> et de 2<sup>ème</sup> génération par une haute résistance aux béta-lactamases, un spectre d'action plus large, une activité supérieure avec des CMI plus basses , *exemples* : *Céfixime*, *Céftriaxone*, *Céftazidime*, *Céfotaxime*. [12].
- **Céphalosporines de 4<sup>ème</sup> génération (C4G)** : n'existent que sous forme injectable, leur spectre est très large et inclue les bactéries à Gram positif, les bactéries à Gram négatif y compris le *Pseudomonas aeruginosa* et certains anaérobies, *exemple* : *Céfepime* [12].
- **Céphalosporines de 5<sup>ème</sup> génération (C5G)** : ils sont actifs sur le Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *exemples* : *céftaroline* et *ceftobiprole*. [14]

#### ❖ Les monobactames :

Aztréonam qui a un spectre d'action limité aux bacilles et cocci à Gram négatif aérobies : Enterobacteries, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Pastereulla*, *Neisseiria* et une sensibilité inconstante des *Acinetobacter*, *Bordetella*, *Moraxella* . [12]

#### ❖ Les inhibiteurs des bétalactames (seuls ou en association):

Acide clavulanique, Sulbactam , Tazobactam. [12]

#### ❖ Les pénèmes :

Les carbapénèmes : Imipénème , Meropénème , Ertapénème, Doripénème, leur spectre d'action est très large couvrant la plupart des bactéries aérobies et anaérobies, les exceptions notables étant les Staphylocoques résistants à la méticilline, < sset pour l'Ertapénème, le *Pseudomonas aeruginosa* . [15]



### 1.2.2 LES AMINOSIDES :

Ce sont des hétérosides naturels formés par un ou plusieurs glycosides liés à un aminocyclitol, leur spectre est essentiellement orienté vers les bacilles à Gram négatif aérobies, les Staphylocoques et les bacilles à Gram positif, on cite la gentamycine, l'amykacine, la kanamycine, et la tobramycine [16].

### 1.2.3 MACROLIDES, LINCOSAMIDES, STREPTOGRAMINES ET KETOLIDES (MLSK) :

Les MLSK est un groupe d'antibiotiques de différentes familles ayant des résistances croisées ainsi que des similitudes aux mécanismes et spectres d'action [17].

#### ➤ Les Macrolides :

Les macrolides sont constitués d'un noyau lactone à 14, 15 ou 16 atomes de carbones :

C14: Erythromycine

Roxitromycine

Clarithromycine

C15: Azithromycine

C16 : Spiramycine

Josamycine

Ils inhibent la synthèse protéique des bactéries et ont un spectre d'action commun sur les cocci à Gram positif, Mycoplasmes, Chlamydia, Legionelles, Corynébactéries, Campylobacter et Hélicobacter [13].

#### ➤ Les Lincosamides:

Les lincosamides sont des antibiotiques bactéricides agissant par fixation au niveau de la sous unité ribosomale 50S, ils combinent une bonne action vis-à-vis des germes à Gram positif et des anaérobies, ils sont représentés par la Clindamycine et la Lincomycine.[12].

#### ➤ Les streptogramines (synergistines) :

Les streptogramines sont composés de deux facteurs synergiques agissant par fixation sur la sous-unité ribosomale 50S, ils agissent sur les bactéries à Gram positif (Staphylocoques, Streptocoques, Pneumocoques, Corynébactéries, Listeria), les bactéries à Gram négatif

(Méningocoques, Gonocoques, *Legionella*, *Chlamydia*, *Haemophilus*), les Mycoplasmes et les anaérobies.

Exemple : Pristinamycine [12].

➤ **Les ketolides :**

Ils sont des dérivés semi-synthétiques de l'Erythromycine, le ketolide actuellement approuvée est la Telithromycine, leur mécanisme d'action est similaire à celui des macrolides avec une affinité de liaison supérieure lui assurant une activité bactéricide sur la majorité des souches de Pneumocoques résistantes à la pénicilline et aux macrolides [17].

#### **1.2.4 LES GLYCOPEPTIDES :**

Ce sont des antibiotiques bactéricides de structure glycopeptidique, inhibant la synthèse de la paroi bactérienne. Leur spectre d'action est étroit, ils agissent sur les bactéries à Gram positif MRSA (Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*), Entérocoques, Streptocoques, Pneumocoques, Bacilles à Gram positif et certaines souches anaérobies (*Clostridium difficile*).

Ce groupe comprend la Vancomycine et la Teicoplanine qui sont utilisées en milieu hospitalier [12].

#### **1.2.5 AUTRES ANTIBIOTIQUES :**

Les cyclines, la fosfomycine, l'acide fucidique, les sulfamides, les imidazolés, les nitrofuranes, les phénicolés, les polypeptides et les quinolones [12].

### **1.3 MECANISMES D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES :**

Les antibiotiques agissent par différents mécanismes sur l'une des étapes du métabolisme bactérien (Figure N°1).

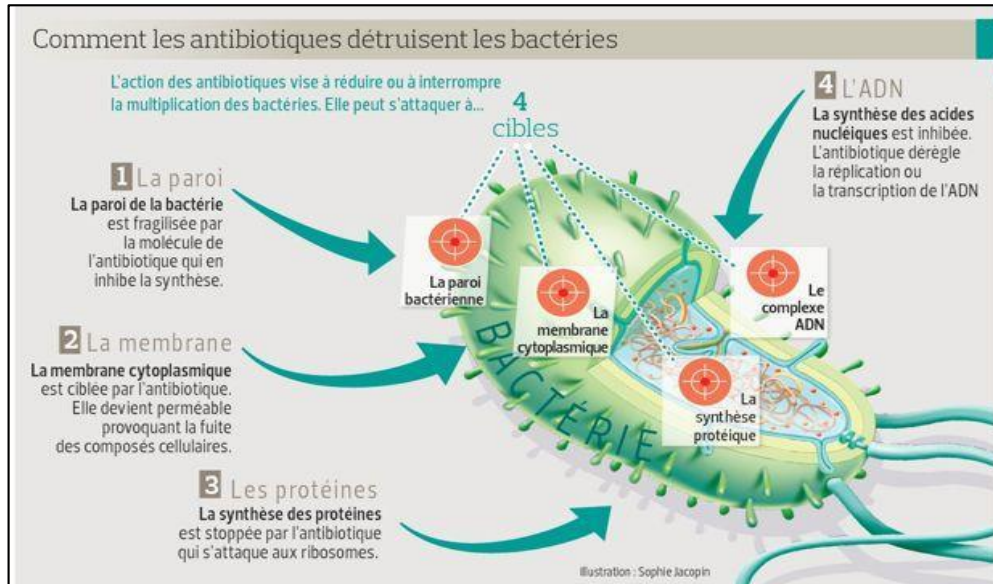


Figure 1 : Différents Mécanismes d'action des Antibiotiques [18]

### 1.3.1 ANTIBIOTIQUES INHIBANT LA SYNTHÈSE DU PEPTIDOGLYCANE :

Le peptidoglycane est un polymère réticulé fait des chaînes polysaccharidiques reliées par des peptides. Cette molécule n'existe que chez les bactéries et assurent la rigidité de la paroi. Lorsque les bactéries sont en phase de croissance, il existe simultanément des phénomènes de synthèse et de destruction du peptidoglycane. L'équilibre entre ces deux phénomènes est rompu par les antibiotiques inhibant la synthèse du peptidoglycane. Il en résulte une altération de la paroi ayant un effet létal pour la bactérie. [18]

Les antibiotiques agissant sur la synthèse du peptidoglycane comprennent :

- Les bêta-lactamines en se fixant aux Protéines de Liaison des Pénicillines (PLP)
- Les glycopeptides les cibles sont undecaprenyl-phosphate (UDP).
- La fosfomycine inhibe la pyruvyl transférase. [19]

### 1.3.2 ANTIBIOTIQUES AGISSANT SUR LA MEMBRANE CYTOPLASMIQUE:

La polymyxine B et la colistine sont les antibiotiques agissant sur la membrane cytoplasmique, ils sont bactéricides en se fixant sur les phospholipides des membranes des bactéries, et modifient la perméabilité de ces structures. [19]

### 1.3.3 ANTIBIOTIQUES INHIBANT LA SYNTHÈSE PROTÉIQUE :

Plusieurs familles d'antibiotiques peuvent inhiber, par plusieurs mécanismes, l'élongation de la chaîne polypeptidique chez les bactéries [20].

#### ❖ Antibiotiques inhibiteurs de la sous-unité 30S des ribosomes :

En se fixant sur la sous-unité 30S, les antibiotiques perturbent l'une des étapes de la synthèse protéique. Certains ATBs perturbent la lecture des ARN messagers, d'où la production bactérienne des protéines anormales non fonctionnelles (aminosides), d'autres ATBs bloquent la phase d'élongation de la synthèse protéique (les tétracyclines, l'acide fusidique) [9]

#### ❖ Antibiotiques inhibiteurs de la sous-unité 50S des ribosomes :

En se fixant sur la sous-unité 50S, les macrolides et apparentés peuvent empêcher la fixation de l'ARNt au site peptidyle et donc la formation de la liaison peptidique [21]

### 1.3.4 ANTIBIOTIQUES INHIBANT LA SYNTHÈSE OU LE FONCTIONNEMENT DE L'ACIDE NUCLÉIQUE :

Les antibiotiques inhibant la synthèse du génome bactérien comprennent la rifamycine, les quinolones, la novobiocine, les nitro-imidazoles, les nitrofuranes. [22]

#### ❖ Inhibition de la synthèse de l'acide nucléique :

Deux familles principales inhibent la synthèse des bases puriques et pyrimidiques en inhibant la synthèse de l'acide folique : les sulfamides et les diaminopyridines.

##### • *Sulfamides* :

Les sulfamides (sulfaméthoxazole, sulfadiazine, sulfamidine, sulfadoxine, sulfadimérazine, sulfachlorpyridazine, etc.) ainsi que les sulfones (dapsons) inhibent la dihydroptéroate synthétase (DHPS). Cette enzyme permet chez la bactérie de synthétiser l'acide dihydrofolique à partir de l'acide para-aminobenzoïque (PAB) et de la dihydroptéridine.

##### • *\*Diaminopyridines* :

Les diaminopyridines sont dérivés de molécules antiparasitaires. Le triméthoprime est principalement utilisé comme antibactérien. Il agit en inhibant la dihydrofolate réductase (DHFR). Cette enzyme permet de synthétiser l'acide tétrahydrofolique à partir de l'acide dihydrofolique [23]

**❖ Inhibition du fonctionnement de l'acide nucléique :**

Les agents antimicrobiens inhibiteurs de fonctionnement des acides nucléiques agissent en inhibant l'ADN polymérase ou l'ARN polymérase, en bloquant de ce fait respectivement la réplication ou la transcription. Les antibiotiques agissant sur les acides nucléiques comprennent les quinolones, les nitro-imidazoles et la rifamycine [18], [24]

## **2 LA RESISTANCE BACTERIENNE :**

L'utilisation des antibiotiques depuis plusieurs décennies maintenant a provoqué l'émergence et la dissémination de la résistance bactériologique vis-à-vis de cette classe thérapeutique. Ceci pose un problème de santé publique important et se répercute défavorablement sur la morbidité des patients ainsi que sur le coût de l'hospitalisation [25]. De nombreux facteurs ont entraîné ce phénomène, dont principalement la pression de sélection d'antibiotique et la transmission croisée de certaines espèces hospitalières. L'étude de la résistance bactérienne aux antibiotiques est donc indispensable si l'on veut préserver l'efficacité de ce groupe thérapeutique et éviter un retour à une ère préantibiotique [4].

### **2.1 DEFINITIONS:**

La résistance bactérienne a été étudiée par des bactériologistes, des cliniciens et des généticiens. Il n'en existe donc pas une mais plusieurs définitions.

#### **2.1.1 LA RESISTANCE MICROBIOLOGIQUE (IN VITRO) :**

Elle se traduit par la capacité de la souche bactérienne à se cultiver dans des concentrations d'antibiotiques plus élevées que celles qui inhibent le développement de la majorité des autres souches de la même espèce. [26]

#### **2.1.2 LA RESISTANCE CLINIQUE (IN VIVO) :**

On parle de résistance clinique lorsque la souche bactérienne survit à la thérapie antibiotique mise en place. Cette notion est plus importante car elle se traduit par l'échec clinique d'une antibiothérapie. La bactérie échappe au traitement antibiotique causant ainsi l'absence d'amélioration (fièvre, état général, etc.) après environ 72 heures de traitement et la prescription d'un deuxième antibiotique [27], [28]. Cependant sa capacité de résistance ou de sensibilité à la thérapie en question dépendra de plusieurs paramètres, dont la localisation de la bactérie, le dosage et le mode d'administration de l'antibiotique, et l'état du système immunitaire de l'individu traité.[26]

#### **2.1.3 LA RESISTANCE GENETIQUE :**

La définition génétique correspond à un changement dans le code génétique du micro-organisme codant ainsi pour des gènes de résistance, détectés par des techniques biophysiques et/ou génétiques.[27], [28]

## 2.2 TYPES DE RESISTANCE :

### 2.2.1 LA RESISTANCE NATURELLE (INTRINSEQUE) :

Une résistance intrinsèque (ou insensibilité) est un caractère présent chez toutes les souches d'une même espèce leur conférant une certaine tolérance, allant jusqu'à l'insensibilité totale, à tous les membres d'un groupe de bactéries vis-à-vis d'une molécule particulière ou d'une classe d'antibiotiques. Elle est censée préexister à l'usage des antibiotiques. Elle délimite par conséquent le spectre d'action des antibiotiques.[29]

Le gène qui code pour cette résistance fait partie du patrimoine génétique de la bactérie [30]. La résistance est donc permanente et d'origine chromosomique. Elle se transmet à la descendance lors de la division cellulaire (transmission verticale). [29], [31]

On peut citer quelques exemples :

- La présence d'une membrane externe chez les bacilles à Gram négatif entraîne la résistance à diverses classes de molécules par imperméabilité (glycopeptides, macrolides, lincosamides, streptogramines, etc.).
- *Klebsiella spp.* produit naturellement des bêta-lactamases détruisant ainsi des antibiotiques comme les pénicillines A, avant que ceux-ci ne puissent atteindre leur cible bactérienne ;
- Les bactéries anaérobies sont dépourvues de système de transport actif au niveau de leur membrane cytoplasmique et sont par conséquent résistant aux aminosides dont le passage dépend de ce système.
- Les mycoplasmes, bactéries dépourvues de parois présentent une résistance naturelle aux  $\beta$ -lactames, puisque le mode d'action de cette famille d'antibiotique consiste à inhiber la synthèse du peptidoglycane [32].

### 2.2.2 LA RESISTANCE ACQUISE :

Contrairement à la résistance naturelle, la résistance acquise ne se trouve que chez certaines souches de la même espèce [33] suite à l'utilisation d'antibiotiques. On parle alors de souches à sensibilité diminuée si la résistance est faible, ou souches insensibles dans le cas contraire. [34]

Cette résistance peut être acquise par deux voies distinctes :

- **Une mutation chromosomique** : responsable de résistances endogènes où la transmission se fera verticalement à la descendance. La résistance chromosomique présente plusieurs caractères exceptionnels :
  - C'est un phénomène rare (la mutation chromosomique n'arrive que chez 10 à 20% des bactéries). [26]
  - Un caractère aléatoire car l'antibiotique n'induit pas de mutation chez la bactérie (non mutagène). [26]
  - L'Indépendance : l'apparition d'une mutation ne favorise pas l'apparition d'autres mutations de résistance à d'autres antibiotiques, sachant qu'elles confèrent fréquemment une résistance croisée aux divers membres d'une famille antibiotique (par exemple, quinolones après mutation dans le gene *gyrA* ; céphalosporines après mutations dans un gene *blare M* ou *blasHv*) ou qu'elles peuvent survenir séquentiellement comme en atteste la résistance multiple chez *Mycobacterium tuberculosis*. [35]
  - l'instabilité, car elles sont souvent délétères pour l'hôte et fréquemment requises seulement de façon transitoire. [35]

- **Transfert horizontal d'ADN** : responsable de résistances exogènes. [33]

Les bactéries peuvent acquérir de l'ADN étranger principalement par transformation et par conjugaison. [35]

Deux types d'éléments génétiques sont transférables

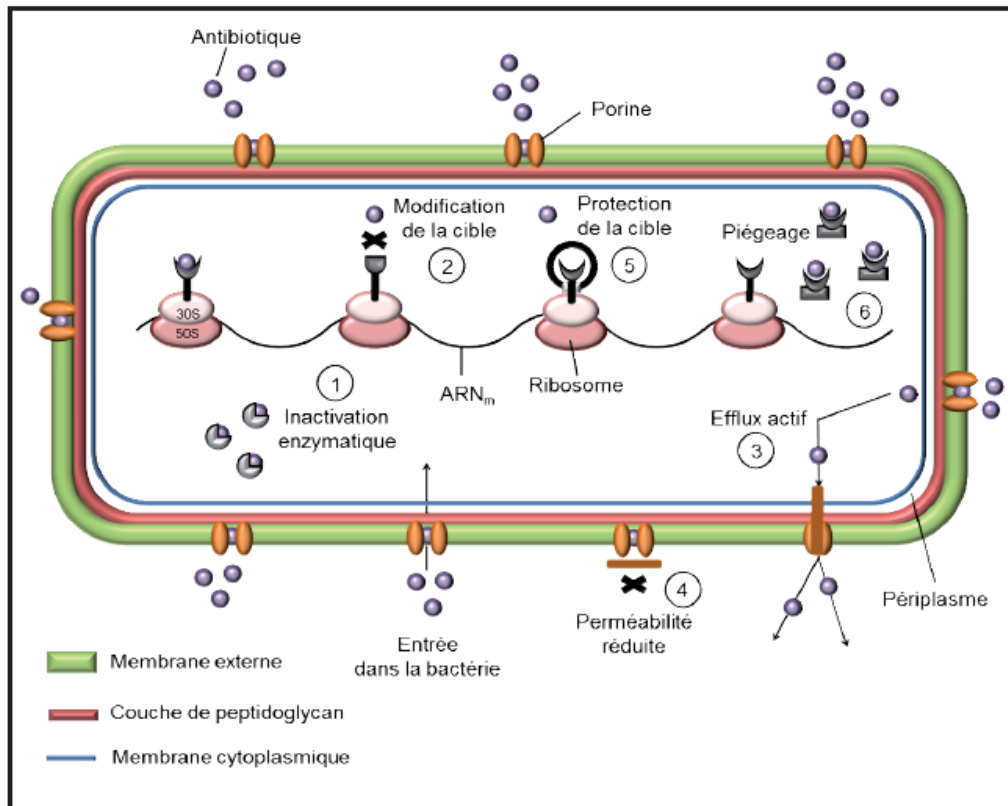
- Les plasmides : c'est un fragment d'ADN extra-chromosomique (présent dans le cytoplasme) et qui peut porter un ou plusieurs gènes de résistance. Ils transfèrent efficacement entre les bactéries à Gram positif ou à Gram négatif appartenant à des genres différents mais pas entre ces deux groupes de microorganismes.
- Les transposons : représentent un moyen efficace de transfert de gènes de résistance aux antibiotiques entre des genres bactériens éloignés phylogénétiquement. [35]

La transformation, limitée au transfert intragénique, conduit à la construction de gènes « mosaïques » responsables de la résistance aux pénicillines, par production de protéines liant la pénicilline hybrides chez *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae* et plus récemment chez *N. meningitidis*. [35]



### 2.3 MECANISMES DE RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES :

Il existe plusieurs mécanismes de résistances reflétant l'adaptation des bactéries à l'action d'antibiotiques tel que l'inactivation enzymatique de l'antibiotique, la modification de la cible de l'antibiotique, et l'efflux ou la réduction de la perméabilité (figure N°02). [27]



1 : inactivation enzymatique de l'antibiotique, 2 : modification de la cible de l'antibiotique, 3 : efflux actif de l'antibiotique, 4 : perméabilité réduite, 5 : protection de la cible de l'antibiotique, 6 : piégeage de l'antibiotique.

**Figure 2: Différents mécanismes de résistance aux antibiotiques dans une bactérie à gram négatif selon le modèle Guardabassi et Courvalin (2006) [34]**

#### 2.3.1 INACTIVATION ENZYMATIQUE DE L'ANTIBIOTIQUE :

C'est un des mécanismes les plus répandus [36]. Les bactéries produisent des enzymes qui modifient le noyau actif de l'antibiotique par clivage ou par addition d'un groupement chimique. On peut citer parmi les réactions biochimiques catalysées par ces enzymes des hydrolyses, des acétylations, des phosphorylations, des nucléotidylations, des estérifications, des réductions et des réactions d'addition d'un glutathion. [29]

---

Ce type de résistance est représenté principalement par les enzymes suivantes :

- **Les bêta-lactamases** : inactivent les bêta-lactamines en hydrolysant le cycle bêtalactame. Elles sont regroupées en 4 catégories :
  - a) Les pénicillinases sensu stricto ; (*Staphylococcus aureus*) Elles agissent sur la pénicilline G, les pénicillines A mais sont inertes face à la pénicilline M (oxacilline ou méticilline) et aux céphalosporines. [30]
  - b) Les bêta-lactamases à spectre élargi ; codées par des plasmides, ces enzymes ont une action sur les pénicillines et les céphalosporines de 1<sup>ère</sup> et de 2<sup>ème</sup> génération (sauf les céphamycines).[37]
  - c) Les bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) ; ces enzymes sont produites par mutation des gènes codant pour les bêta-lactamases à spectre élargi. Elles confèrent donc la même résistance des bêta-lactamases à spectre élargi mais, et s'étend aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération et à l'aztréonam. [37]
  - d) Les bêta-lactamases résistantes aux inhibiteurs ; elles résultent de mutations ponctuelles chez certaines bêta-lactamases à spectre élargi. Elles confèrent une résistance identique à celle des bêta-lactamases à spectre élargi mais ces enzymes ne sont pas inhibées par l'acide clavulanique, le sulbactam ou le tazobactam contrairement aux autres bêta-lactamases.[37], [38].
- **Les carbapénémases** : les métallo-bêta-lactamases (MBL) et les sérine-carbapénémases. Ces enzymes inhibent les carbapénèmes jusque-là considérés comme les molécules de choix dans le traitement des infections compliquées à Entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre étendu. [37]
- **Les enzymes inactivatrices responsables de la résistance aux aminosides** ; elles modifient certaines fonctions hydroxyles des aminosides, limitant leur interaction avec les ribosomes.[36]
- **Le chloramphénicol acetyltransférase** : enzyme qui inactive le chloramphénicol. [30]

### 2.3.2 MODIFICATION DE LA CIBLE DE L'ANTIBIOTIQUE :

Les bactéries utilisent ce mécanisme pour se soustraire à l'action des antibiotiques en produisant des enzymes qui leur font perdre leur affinité pour les antibiotiques. Ces derniers ne pourront plus se lier et exercer leur activité au niveau de la bactérie.[30]

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. [29]

Exemples :

- **Modification des ribosomes :** Les Erm ( *Erythromycin ribosome methylases* ) sont responsables de la résistance aux MLS<sub>B</sub> (Macrolide-Lincosamide-streptogramin B); la méthylation de certains résidus adénine de l'ARN 23S empêche ces antibiotiques de se positionner correctement dans le domaine peptidyl-transférase. Ces méthylases sont codées par des gènes souvent mobiles, dont l'expression peut être induite à différents niveaux par les MLS<sub>B</sub>, ou rendue constitutive par des mutations en amont de leur séquence.[36]
- **Modification du peptidoglycane :** Chez *Enterococcus spp.* et plus rarement chez certaines souches de *S. aureus* , la transformation de la séquence DAla-DAla du précurseur pentapeptidique du peptidoglycane en DAla-DLac ou DAla-DSer réduit, parfois fortement, l'affinité de la vancomycine et/ou de la teicoplanine pour ce précurseur. Ces modifications sont sous la dépendance d'un opéron de type *Van*. [36]
- **Modification des PLP (Protéines liant les pénicillines) :** les PLP sont des enzymes qui catalysent l'étape finale de la biosynthèse du peptidoglycane (paroi bactérienne) et qui sont la cible des bêta-lactamines [30]. La résistance peut se faire soit par :
  - A/ **Diminution de l'affinité des PLP pour les bêta-lactamines ;** exemple : *Streptococcus pneumoniae* ;[30]
  - B/ **Augmentation de la synthèse des PLP ;** ce qui conduit à une impossibilité pour une même dose de bêta-lactamines de toutes les bloquer.[39]
  - C/ **Synthèse d'une ou de plusieurs nouvelles PLP insensibles aux bêta-lactamines ;** par exemple la PLP 2a chez le *Staphylococcus aureus* qui est capable d'assurer à elle seule l'assemblage du peptidoglycane et elle confère une résistance à toutes les bêta-lactamines sauf les céphalosporines de 5<sup>ème</sup> génération.[14][40]
- **Protection de la cible de l'antibiotique :** C'est un mode de résistance retrouvé chez la famille des tétracyclines où il se traduit par la production de protéines de protection ribosomiale qui empêchent la fixation des tétracyclines par encombrement sérique au

niveau du ribosome. Il est plus récemment décrit pour les quinolones et les fluoroquinolones [29].

- **Piégeage de l'antibiotique :** Dans ce mode de résistance, les bactéries ont recours à la séquestration de l'agent inhibiteur pour en neutraliser les effets. Il se traduit par exemple chez le *S. aureus* de sensibilité diminuée aux glycopeptides par une augmentation de l'épaisseur de la paroi, une accumulation de précurseurs pariétaux, l'inactivation de la PLP4, une diminution de la réticulation de la muréine et de l'amidation des muopeptides. Ceci aboutit au piégeage des glycopeptides dans l'épaisseur augmentée de la paroi, les empêchant d'atteindre leurs cibles.[36]

### 2.3.3 POMPES A EFFLUX :

La pompe à efflux est une protéine transmembranaire agissant comme une porte tournante qui expulse l'antibiotique dès son entrée à l'intérieur de la bactérie, l'empêchant ainsi d'atteindre sa cible. [29]

C'est un mécanisme nécessitant de l'énergie. La finalité de ce mécanisme est de réduire la concentration de l'antibiotique dans le cytoplasme de la bactérie, et par conséquent limiter l'accès à sa cible. [30]

Selon leur structure, le nombre de domaines transmembranaires, la source d'énergie utilisée, les substrats efflués ainsi que leurs capacités à s'associer à d'autres protéines, les pompes d'efflux bactériennes sont classées en six familles contenant chacune un nombre élevé de transporteurs [41]:

- La superfamille des ABC (Adenosine triphosphate-Binding Cassette) dont les pompes sont ATP dépendantes.
- La superfamille des MFS (Major Facilitator Superfamily) , il a été décrit que de nombreux transporteurs MFS entraînent des phénotypes MDR (Multi-Drug Resistance)[41]
- La famille des MATE (Multidrug And Toxic compound Extrusion) ou l'efflux dépend du gradient d'ions.
- SMR (Small Multidrug Resistance).
- RND (Resistance Nodulation cell Division).
- La famille des PACE (Proteobacterial Antimicrobial Compounds Efflux). [41]

Les familles MFS, SMR, PACE, MATE et ABC sont présentes chez les bactéries à Gram+ et Gram-, et sont uniquement localisées au niveau de la membrane interne. Les pompes d'efflux des familles RND et ABC associées à une protéine de membrane externe,

---

présentes chez les bactéries à Gram-, sont quant à elles localisées à la fois au niveau de la membrane interne et de la membrane externe.[41]

Ce mécanisme est important car il participe à la multi-résistance aux antiseptiques et aux antibiotiques (dont ceux à usage clinique courant). Les exemples de bactéries les plus pertinents sont :

- *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pneumoniae* chez les bactéries à Gram +
- *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa* chez les bactéries à Gram –[34]

#### 2.3.4 PERMEABILITE REDUITE :

Les antibiotiques à cible intracellulaire traversent la membrane externe par diffusion passive à travers les porines. La modification du nombre ou de la structure de ces canaux protéiques peut freiner la pénétration intracellulaire des antibiotiques. Ces changements entraînent en même temps une diminution de l'apport des nutriments, la résistance qui en résulte ne peut donc être que de bas niveau et généralement concomitante à plusieurs familles d'antibiotiques. [36]

On peut citer par exemple :

- La réduction de l'expression de la porine OmpF chez *E. coli* qui entraîne une réduction de sensibilité aux quinolones, aux bêta-lactames, aux tétracyclines et au chloramphénicol.
- La résistance aux aminoglycosides retrouvée chez les germes anaérobies ainsi que le faible niveau de sensibilité clinique observé vis-à-vis de cette famille de composés parmi les bactéries anaérobies facultatives telles que les Entérocoques et les Streptocoques. [26]

#### 2.4 ETENDU DE LA RESISTANCE :

L'accumulation des modes d'acquisition des résistances chez les bactéries abordés plus haut se traduit par une augmentation de la fréquence d'apparition de résistances. Le transfert des gènes est le mode le plus retrouvé chez les souches résistantes isolées.

Ce phénomène a été observé pour la première fois dès les années 1945 avec l'augmentation rapide de la fréquence d'apparition des *Staphylococcus aureus* producteurs de la pénicillinase ce qui a poussé à l'utilisation d'autres familles d'antibiotiques.

Par conséquent, ces souches de *Staphylococcus aureus* ont acquis de nouvelles résistances aux antibiotiques, et sont devenues progressivement des souches multirésistantes.

La bactérie n'a fait que s'adapter aux nouveaux types de traitement par l'addition des résistances [38]

Les bactéries résistantes à plusieurs antibiotiques sont classées en fonction du nombre de famille d'antibiotiques n'ayant plus d'activité sur elles.

Selon l'ECDC (European Center for Disease prevention and Control) (2011), les bactéries multirésistantes BMR de type MDR (Multidrug-resistant) se définissent comme résistantes à au moins trois familles différentes d'antibiotiques. Les multirésistants de type XDR (extensive drug resistance, extremely drug resistant ou extensively drug resistant) se caractérisent par leur sensibilité à une seule famille d'antibiotique préconisée pour leur traitement.

Enfin, les bactéries multirésistantes de type PDR (Pandrug-resistant) sont résistantes à toutes familles d'antibiotiques disponibles.[39]

Toute bactérie multirésistante de type PDR est aussi une bactérie qui remplit les critères des multirésistances de type XDR qui elles-mêmes font partie des MDR. [39]

Exemples de résistances simultanées :

- La résistance de *Pseudomonas aeruginosa* aux  $\beta$ -lactamines et aux aminosides.
- La résistance de *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*. et *Serratia spp* aux  $\beta$ -lactamines, aux quinolones, au chloramphénicol et au triméthoprime.

---

**CHAPITRE II :  
PRINCIPAUX  
ANTIBIOTIQUES A USAGE  
HOSPITALIER :  
PROPRIETES  
PHARMACOCINETIQUES  
ET  
PHARMACODYNAMIQUE,  
STRUCTURE ET SPECTRE  
D'ACTION**

---

## CHAPITRE II : PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES A USAGE HOSPITALIER : PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES ET PHARMACODYNAMIQUES, STRUCTURE ET SPECTRE D'ACTION

La prescription d'un agent antimicrobien particulier doit prendre en compte non seulement l'effet recherché vis-à-vis de l'agent pathogène mais également l'effet produit sur l'écologie bactérienne et donc sur la collectivité.

La pharmacodynamie appliquée aux antibiotiques est une approche relativement récente de l'évaluation de leur activité aussi bien in vitro qu'in vivo. Elle a pour logique de considérer que l'activité potentielle d'un antibiotique n'est pas dépendante que de son activité intrinsèque in vitro sur des bactéries isolées, mais aussi de ses caractéristiques pharmacocinétiques.

En effet, aussi actif soit-il in vitro, un antibiotique qui n'atteint pas le site infectieux en raison d'une pharmacocinétique inadaptée n'aura que peu d'effet thérapeutique in vivo.

D'autre part, la pharmacocinétique ne peut être le seul élément d'appréciation, puisqu'un antibiotique doué d'une excellente diffusion tissulaire ne sera pas pour autant efficace s'il est doté d'une activité antibactérienne insuffisante.

L'intérêt de la pharmacodynamie est de prendre en considération de façon concomitante les propriétés pharmacocinétiques et les propriétés antibactériennes d'un antibiotique.

Les Anglo-Saxons parlent de PK/PD (PharmacoKinetics/PharmacoDynamics), qui décrit la variation de l'effet bactéricide des antibiotiques au site infectieux en fonction du temps et en fonction de la concentration de l'antibiotique. [42], [43] (**Figure 03**)



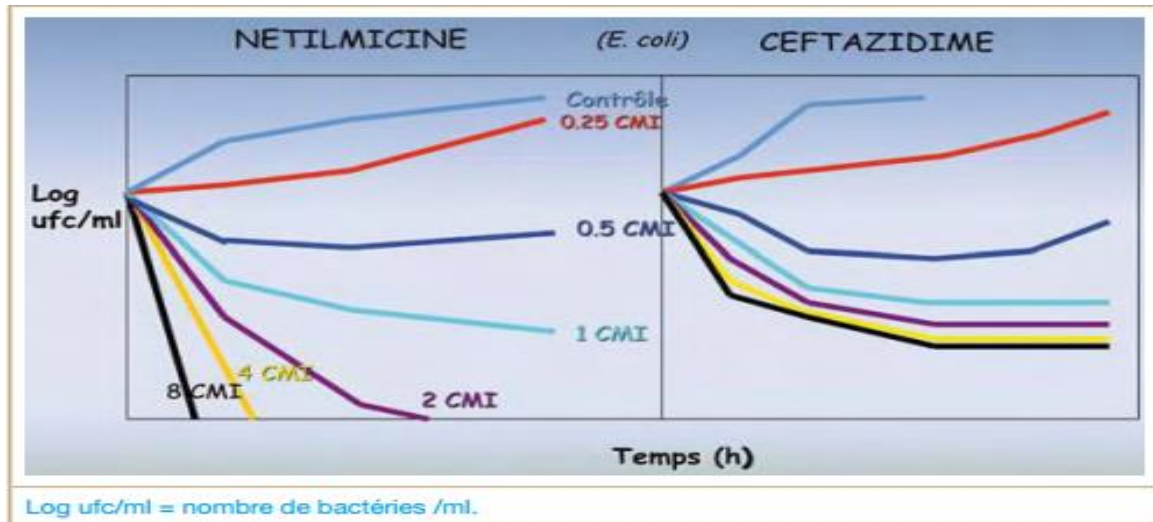


Figure 3: Bactéricidie dynamique temps-dépendante d'une bêta-lactamine (ceftazidime) sur *E.coli* (à droite) par comparaison à la bactéricidie concentration-dépendante d'un aminoside (nétilmicine, à gauche) [44]

Nom	Acronyme	Unité	Définition
Aire sous la courbe	ASC ou AUC	mg/h/l	Surface sous la courbe des concentrations en fonction du temps
Temps de demie-vie d'élimination plasmatique	$t_{1/2 \text{ élimination}}$	h	Temps nécessaire pour diviser par 2 les concentrations plasmatiques dans la phase terminale
Clairance plasmatique totale	$Cl_T$	l/h	Volume sanguin totalement débarrassé de la substance par unité de temps
Concentration maximale	$C_{max}$	mg/l	Concentration maximale observée de molécule dans le plasma
Temps d'obtention de $C_{max}$	$T_{max}$	h	Temps d'obtention de la concentration maximale
Concentration à l'équilibre	$C_{eq}$ ou $C_{ss}$	mg/l	Concentration plasmatique moyenne à l'état d'équilibre c'est à dire lorsque les quantités de médicament administrées sur l'intervalle de dosage compensent les quantités éliminées
Biodisponibilité	$F$	%	Fraction de la dose atteignant la circulation sanguine
Volume de distribution	$V$	l	Constante de proportionnalité entre le taux d'élimination d'une molécule et ses concentrations plasmatiques

Tableau 1: Principaux paramètres pharmacocinétiques [45]

La prise en considération de l'ensemble de ces données a permis, à travers de nombreuses études, soit expérimentales, in vitro ou in vivo sur modèles animaux

expérimentaux, soit cliniques chez l'homme, de dégager un certain nombre de paramètres dits « pharmacodynamiques », prédictifs de l'efficacité bactériologique des antibiotiques et/ou de leur capacité à prévenir l'émergence de résistance, à la condition impérative qu'ils atteignent certaines valeurs seuils.[46], [47]

- **LES PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES UTILES :**

Les paramètres pharmacocinétiques « empruntent » à la bactériologie essentiellement la concentration minimale inhibitrice (CMI), et à la pharmacocinétique des éléments aussi simples conceptuellement que les concentrations d'antibiotiques, sériques ou tissulaires, ou les aires sous les courbes de ces concentrations en fonction du temps. Il est paradoxal que, d'une part, seule la CMI entre dans la définition de ces paramètres qui seront surtout utiles dans les infections sévères nécessitant une activité bactéricide des antibiotiques, et que, d'autre part, très souvent seules les concentrations sériques et non tissulaires permettent d'élaborer des paramètres prédictifs d'une efficacité bactériologique dans des infections qui sont dans la grande majorité des cas tissulaires.[46], [48]

## **1 LES PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES ET PHARMACODYNAMIQUES DES BETA-LACTAMINES :**

### **1.1 LES CEPHALOSPRINES :**

Traditionnellement, les céphalosporines sont classées par "générations", de la première à la quatrième, qui correspondent à une chronologie de mise sur le marché et, dans une certaine mesure, à leur spectre d'activité. Actuellement, il est cependant plus judicieux de les classer en fonction de leurs propriétés cinétiques et de leur spectre d'activité.[49]

Ces générations se distinguent essentiellement par :

- L'élargissement du spectre antibactérien, et l'augmentation de l'activité antibactérienne des dérivés les plus récents.
- Résistance aux bêta-lactamases
- Allongement de la 1/2 vie

A l'intérieur de ces groupes, les diverses céphalosporines ne se distinguent que par des différences souvent faibles portant sur :

- Leur mode d'administration : orale et / ou parentérale : IM douloureuse (céfalotine, céfapirine) ou non (associée à un anesthésique local).
- Des particularités pharmacocinétiques; fixation aux protéines plasmatiques forte (céfazoline, céfamandole) ou faible (céfalexine, céfradine); concentration sanguine et demi vie ; concentration dans la bile ; taux tissulaires.[50]

On va se focaliser essentiellement sur les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération notamment le Cefotaxime, la Ceftriaxone, et le Ceftazidime qui sont largement utilisées en milieu hospitalier en Algérie.

### 1.1.1 STRUCTURE :

Les céphalosporines ont pour noyau commun l'acide 7 amino céphalosporinique. Leur classification repose sur leur spectre d'activité de plus en plus large que sur leur structure chimique commune [50]

L'ensemble des céphalosporines ont en commun la présence d'un noyau céphème, illustré dans la figure n°04, issu de la condensation d'un cycle  $\beta$ -lactame, commun à toutes les  $\beta$ -lactamines, et d'un cycle dihydrothiazine.[51]

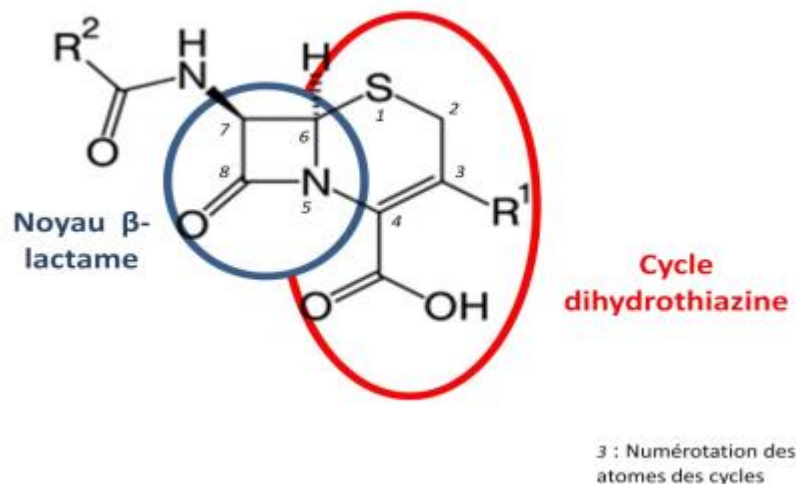


Figure 4: Noyau céphème ou acide 7 aminocéphalosporanique [52]

La structure chimique exacte de la molécule influence son activité. En effet, sur la figure 2, R1 conditionne les propriétés pharmacocinétiques du principe actif et R2 fait varier le spectre d'action de celui-ci. La présence de centres d'asymétrie conditionne l'activité optique en solution

On peut noter la présence de plusieurs groupements chimiques caractéristiques : un groupement amide jouxtant R2 et un groupement acide carboxylique sur le cycle dihydrothiazine.

La structure des céphalosporines est donc caractérisée par la présence du noyau céphème dont les groupements déterminent les propriétés physico-chimiques.

Schématiquement :

- Les substituants R : modifient les propriétés antibactériennes.
- La résistance aux B-lactamases peut être obtenue en choisissant judicieusement R, R7,X
- Les substituants R3 modifient les propriétés pharmacocinétiques, (tout en pouvant renforcer les propriétés antibactériennes, en particulier vis-à-vis de staphylocoque et de *Pseudomonas*.

Céphalosporines proprement dites :2-aminothiazol-cephalosporines: céfotaxime, ceftizoxime, ceftazidime, cefixime, ceftriaxone, céfotiam.[51]

- **CEPHALOSPORINES DE TROISIEME GENERATION (C3G) :**

Apparues dans les années 1980, ces céphalosporines apportent, par rapport aux C1G et C2G, des progrès notables. Ces C3G sont nettement plus puissantes et les propriétés pharmacocinétiques plus favorables. [50]

### 1.1.2 PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES DES CEPHALOSPORINES DE 3EME GENERATION :

- Leur diffusion tissulaire est dans l'ensemble bonne.
- Bonne diffusion dans le LCR => traitement des méningites à germes sensibles (GRAM -).
- L'élimination biliaire de certaines molécules : permet de les utiliser chez l'insuffisant rénal (sans adapter la posologie), et les rend le traitement de choix lors d'infections biliaires.

Par voie intraveineuse lente, le pic sérique est obtenu en 20 à 40 minutes, alors qu'il est à 120 minutes par voie intramusculaire. La demi-vie d'élimination est de 8 heures. La diffusion est bonne avec notamment une pénétration dans les méninges malades. L'élimination est biliaire pour 30 à 40 % et urinaire pour l'autre part.[50]

L'ensemble des paramètres pharmacocinétiques des céphalosporines injectables et orales figurent dans le Tableau suivant :

### 1.1.3 PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES DES CEPHALOSPORINES DE 3EME GENERATION :

- **SPECTRE D'ACTIVITE DES C3G INJECTABLES :**

La principale caractéristique des C3G est leur très bonne activité in vitro vis-à-vis des bactéries à Gram négatif telles que les entérobactéries ou les *Pseudomonas*, moins nette pour le céfotiam et le céfotétan. Les seules C3G à avoir une bonne activité sur *P. aeruginosa* sont la céfopérazone, la cefsulodine, la ceftazidime.

Cette excellente activité antibactérienne in vitro est due simultanément à une grande affinité pour certaines PLP essentielles et une grande stabilité vis-à-vis des  $\beta$ -lactamases chromosomiques spécifiques de certaines espèces (céfotiam et céfotétan exceptés). Le latamoxef se comporte même comme un inhibiteur de ces enzymes. La présence d'une  $\beta$ -lactamase à large spectre n'altère en rien l'activité de ces molécules à l'exception de la céfopérazone et de la cefsulodine (*P. aeruginosa*).

Vis-à-vis des bactéries de type coccobacille à Gram négatif : les C3G ont très bonne activité vis-à-vis de *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae*, et d'*H. influenzae* (même si ces espèces sont quelquefois sécrétrices de  $\beta$ -lactamase) leur conférant un rôle prépondérant dans le traitement des méningites dues à certaines d'entre elles.

Vis-à-vis des bactéries à Gram positif, leur activité est variable : bonne (équivalente aux pénicillines) sur les streptocoques dont le pneumocoque, à l'exception du céfotétan et du latamoxef. Leur activité vis-à-vis de *S. aureus* est bonne mais inférieure à celle observée avec les céphalosporines des générations antérieures comme la céfalotine ou le céfamandole. Parmi les bactéries anaérobies à Gram négatif (*Bacteroides* du groupe fragilis) ; les molécules les plus actives étant le céfotétan et le latamoxef, les moins actives étant la ceftazidime.[50]

#### 1.1.4 INDICATIONS :

Les C3G sont le plus souvent utilisées en perfusions IV courtes de 30 à 60 minutes :  
En Antibioprophylaxie chirurgicale.

Dans le traitement des infections sévères localisées (souvent un premier choix) (ORL, digestive, ostéo-articulaire, broncho-pulmonaire, endocardite, méningite, urinaires, urogénitale) ou généralisées (septicémie), à germes résistants aux autres bêta-lactamines (en particulier les infections hospitalières), en monothérapie ou en association.

Infections à *Pseudomonas* (ceftazidime).[53]

Les C3G per os sont utilisées dans les infections communautaires pour lesquelles une évolution des résistances est constatée :

-Infections ORL récidivantes (angine, amygdalite, sinusite, otite moyenne aiguë).

-Infections broncho-pulmonaires récidivantes :

- Suppuration bronchique aiguë du sujet à risque : diabétique, alcoolique, âge > 65 ans, tabagique ;

- Pneumopathie bactérienne chez les sujets à risque ;
- Exacerbation des broncho-pneumopathies chroniques obstructives ;
- Infections urinaires hautes (pyélonéphrite aigüe), en relais d'une forme injectable. [54], [55][56]

## 1.2 LES CARBAPENEMES :

Il existe 3 représentants :

- Imipénème : associé à la cilastine : TIENAM
- Ménopénème.
- Ertapénème.

### 1.2.1 STRUCTURE :

Le noyau carbapénème est caractérisé par la substitution de l'atome de soufre du cycle thiazolidine par un atome de carbone.

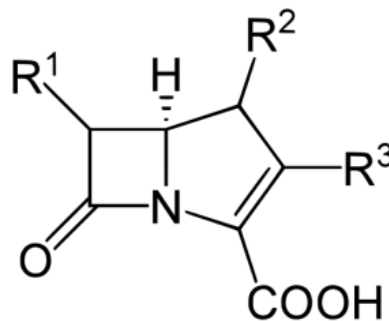


Figure 5: Structure chimique du noyau carbapénème [57]

L'étendu du spectre antibactérien est lié à la présence de ce noyau carbapénème. La chaîne latérale présente sur le cycle B-lactame (en 6) explique la grande stabilité en présence de B-lactamases.

La chaîne latérale (en 3) thioalcoyle renforce l'activité vis-à-vis de *Pseudomonas aeruginosa*. [51]

### 1.2.2 PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES DES CARBAPENEMES :

- L'administration est parentérale (non résorbée par voie orale).

- Une bonne diffusion dans les tissus et liquides biologiques (y compris le lait maternel).[50]

### 1.2.3 PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES DES CARBAPENEMES :

- **SPECTRE :**

C'est le plus étendu de toutes les B-lactamines.

Tous les germes anaérobies, ainsi que la plupart des aérobies lui sont sensibles (sauf le staph méti-résistant, chlamydia, mycoplasme, les mycobactéries).[50]

### 1.2.4 INDICATIONS :

- Imipenème :
  - IV : infections sévères d'origine hospitalière dues à des germes multirésistants, à l'exception des méningites (efficacité et innocuité non encore évaluées).
  - IM : infections urinaires peu graves.

Les carbapénèmes d'une manière générale constituent le traitement de choix dans les infections à entérobacter (grâce à leur stabilité vis-à-vis de ses B-lactamases).

- Ertapénème : Son efficacité est insuffisante vis-à-vis de pseudomonas.
- Imipenème, ertapénème : Peuvent être efficaces dans le traitement des épisodes fébriles chez les patients neutropéniques.[54]–[56]

## 2 LES PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES ET PHARMACODYNAMIQUES DES GLYCOPEPTIDES :

Les glycopeptides représentent un groupe d'antibiotiques ayant une structure chimique semblable et une activité anti-infectieuse contre les bactéries à Gram positif. Cette famille d'antibiotiques est subdivisée en quatre groupes selon leur structure chimique.

Parmi ces glycopeptides, on peut citer la vancomycine, la téicoplanine, la ristocétine, l'avoparcine.[58]

Cependant on va se focaliser sur l'étude de la vancomycine et la téicoplanine qui sont les deux glycopeptides principalement utilisés pour leur propriété anti-infectieuse en milieu hospitalier en Algérie.

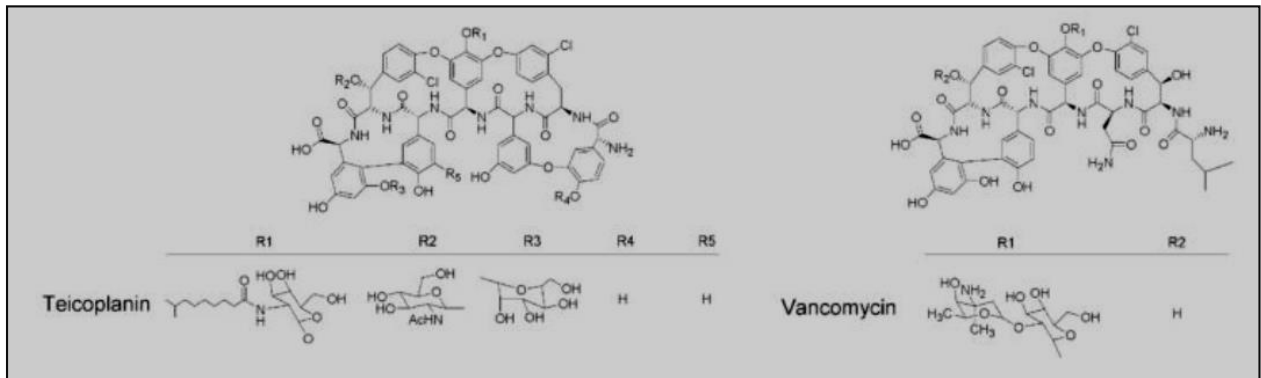
### 2.1 STRUCTURE :

Les glycopeptides possèdent des structures chimiques semblables. Ils possèdent en général un noyau central de sept acides aminés. Ce noyau peptidique est responsable de la rigidité des molécules de glycopeptides et leur confère une structure tridimensionnelle en



forme de poche dans laquelle s'effectue la liaison au dipeptide terminal D-alanyl-D-alanine (D-Ala-D-Ala) des précurseurs du peptidoglycane.

Sur ces peptides viennent se greffer des sucres responsables des propriétés pharmacocinétiques des glycopeptides tels que le D-glucose et la L-vancosamine pour la vancomycine, ainsi que le D-mannose et la D-glucosamine dans le cas de la téicoplanine.[51]



**Figure 6: Structure chimique des glycopeptides [59]**

## 2.2 LES PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES DES GLYCOPEPTIDES :

- **SPECTRE D'ACTIVITE :**

Il est étroit, limité aux bactéries Gram + :

- Aéro-anaérobies facultatives : *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Listeria*, *Enterococcus*, *Bacillus*.
- Anaérobies strictes : *Clostridium*...

Il est actif sur l'ensemble des Gram+ à l'exception des *Nocardia*, *Lactobacilles* et de *Listeria monocytogenes*.

Ils ne sont pas actifs contre les bactéries à Gram négatif aérobies et anaérobies.

Le spectre de la teicoplanine est superposable à celui de la vancomycine avec une activité supérieure sur les entérocoques mais inférieure sur les staphylocoques à coagulase négative.[60]



### 2.3 PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES DES GLYCOPEPTIDES :

#### ○ VANCOMYCINE :

##### ▪ **Forme pharmaceutique :**

Elle se présente sous forme de poudre pour solution pour perfusion ou pour solution buvable.

##### ▪ **Absorption :**

Presque nulle par voie orale (action locale dans le tube digestif). La vancomycine n'est pratiquement pas absorbée après administration orale si la muqueuse digestive est saine. La biodisponibilité par cette voie est inférieure à 5 %.

Certains auteurs ont rapporté une résorption systémique notable après administration orale chez des patients présentant une colite pseudomembraneuse.[61], [62]

##### ▪ **Distribution :**

Après administrations répétées de vancomycine orale, des concentrations plasmatiques non négligeables de vancomycine ont été observées chez quelques patients traités pour colite pseudo-membraneuse provoquée par *Clostridium difficile*.

Par voie parentérale, l'administration intraveineuse d'une dose de 1 g permet d'obtenir, deux heures après l'injection, des taux sériques moyens de 25 µg/ml. La demi-vie sérique est très variable d'un sujet à l'autre (3 à 12 heures), et en moyenne de 6 heures.

La liaison aux protéines plasmatiques est de 55 % aux concentrations thérapeutiques.

Le volume de distribution est de 0,3 à 0,43 l/kg.

La diffusion de la vancomycine est bonne dans les liquides pleural, synovial, péritonéal et péricardique ; par contre, elle est nulle dans le liquide céphalo-rachidien lorsque les méninges sont saines et variable lorsque celles-ci sont enflammées. [58]

##### ▪ **Biotransformation :**

La vancomycine n'est pas métabolisée dans l'organisme.[61], [62]

##### ▪ **Élimination :**

Environ 90 % de la dose injectée est excrétée par le rein sous forme inchangée (dont 75 % en 24 h). La demi-vie d'élimination est très variable d'un sujet à l'autre : 6 heures en moyenne (3 à 12 heures).[63]

#### ○ TEICOPLANINE :

##### ▪ **Forme pharmaceutique :**

Elle se présente sous forme de poudre pour solution injectable, pour perfusion ou pour solution buvable. [64]

▪ **Absorption :**

Nulle par voie orale. La biodisponibilité après administration par voie IM est de 94 %.[61], [62]

▪ **Distribution :**

Chez l'homme, le profil des concentrations sériques après administration intraveineuse montre une distribution biphasique (avec une phase de distribution rapide suivie d'une phase de distribution plus longue) dont les demi-vies sont respectivement de 0,3 et de 3 heures environ. Cette phase de distribution est suivie d'une élimination lente dont la demi-vie est de 70 à 100 heures. La liaison est de 90 à 95 % à l'albumine. [64]

▪ **Biotransformation :**

Aucun métabolite de la téicoplanine n'a été identifié. Plus de 80 % de la téicoplanine administrée sont excrétés dans les urines sous forme inchangée en 16 jours.[65]

▪ **Excrétion :**

Chez les sujets à fonction rénale normale : la quasi-totalité de la téicoplanine administrée est éliminée sous forme inchangée dans les urines. La demi-vie d'élimination terminale du produit est de 70 à 100 heures.

Chez l'insuffisant rénal : la téicoplanine est éliminée plus lentement que chez les patients à fonction rénale normale. Il y a une corrélation entre la demi-vie d'élimination terminale et la clairance de la créatinine.

Chez le sujet âgé : la modification de l'excrétion de la téicoplanine n'est que le reflet d'une altération de la fonction rénale en rapport avec l'âge.[61], [62]

Selon certaines conditions cliniques comme l'âge, l'état des fonctions rénales et certains états pathologiques, il existe de grandes variations dans la cinétique des glycopeptides. Ces variations nécessitent donc une adaptation des posologies pour chaque situation clinique. [65]

## 2.4 INDICATIONS :

○ **VANCOMYCINE :**

Elles découlent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la vancomycine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu le médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.

Les indications thérapeutiques de la vancomycine administrée par voie injectable sont différentes de celles de la vancomycine administrée par voie orale.

- **Voie intraveineuse :**

- **Traitement curatif :**

Les indications sont limitées aux infections dues aux bactéries sensibles à la vancomycine notamment les infections sévères à staphylocoques résistants à la méticilline (infections respiratoires, ostéites, endocardites, ...), à streptocoques (y compris les entérocoques et les pneumocoques résistants aux bêta-lactamines), ou aux infections dues aux bactéries à Gram positif sensibles à la vancomycine chez les sujets allergiques aux bêta-lactamines. [66]

La vancomycine s'est révélée active seule ou en association avec les aminosides dans les endocardites à *Streptococcus viridans* ou *Streptococcus bovis*. Dans les endocardites à entérocoques (par exemple *Streptococcus faecalis*), la vancomycine doit être associée à un aminoside.[58], [60]

- **Traitement prophylactique :**

La vancomycine peut être utilisée en prophylaxie périopératoire contre l'endocardite bactérienne chez les patients présentant un risque élevé de développer une endocardite bactérienne à la suite d'une intervention chirurgicale majeure (par ex., chirurgie cardiaque ou vasculaire, etc.) alors qu'ils ne peuvent recevoir un antibactérien bêta-lactamique adéquat. [66]

La vancomycine peut également être utilisée en prophylaxie périopératoire pour d'autres interventions chirurgicales (par ex., chirurgie orthopédique ou neurologique, etc.) chez des patients présentant une allergie connue à d'autres antibiotiques.[58], [60]

- **TEICOPLANINE :**

Les indications sont limitées aux infections dues à des bactéries à Gram positif, qu'elles soient sensibles ou résistantes à la méticilline, ainsi que chez les patients allergiques aux bêtalactamines:

- **Chez l'adulte :**

- **Traitement curatif :** des :

- Infections de la peau et des parties molles,
- Infections urinaires hautes et basses, compliquées ou non,
- Infections pulmonaires,

- Infections ORL,
- Infections ostéoarticulaires,
- Septicémies,
- Endocardites,
- Péritonites compliquant la dialyse péritonéale chronique ambulatoire.[58], [60]

- **Traitement prophylactique :**

Prophylaxie de l'endocardite infectieuse en cas d'allergie aux bêtalactamine:

- Au cours de soins dentaires ou d'actes portant sur les voies aériennes supérieures lors d'une anesthésie générale.
- Au cours d'interventions urogénitales et digestives. [58]

- **Chez l'enfant et le nourrisson :**

- **Traitement curatif des :**

- Infections de la peau et des parties molles,
- Infections urinaires hautes et basses, compliquées ou non,
- Infections pulmonaires,
- Infections ORL,
- Infections ostéo-articulaires,
- Septicémies. [67]

### **3 LES PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES ET PHARMACODYNAMIQUES DES FLUOROQUINOLONES :**

Elles présentent une activité sur les entérobactéries fortement supérieure aux quinolones de 1<sup>ère</sup> génération. Elles sont actives sur d'autres germes Gram- : *Neisseria*, *Haemophilus*, *pasteurella*, pathogènes du tractus gastro-intestinal tel que : *Vibrio*... La ciprofloxacine est particulièrement très active contre *Pseudomonas aeruginosa*.

Elles sont actives sur les Gram+ aérobies : *staphylococcus*, *Bacillus anthracis*. Elles possèdent une sensibilité variable sur les bactéries atypiques : chlamydia, mycoplasme, legionella, et les mycobactéries. La ciprofloxacine est classée cliniquement selon utilisation comme une fluoroquinolone systémique.[68]

### 3.1 STRUCTURE :

Le pharmacophore des quinolones est représenté par le noyau pyridone  $\beta$  carboxylique.

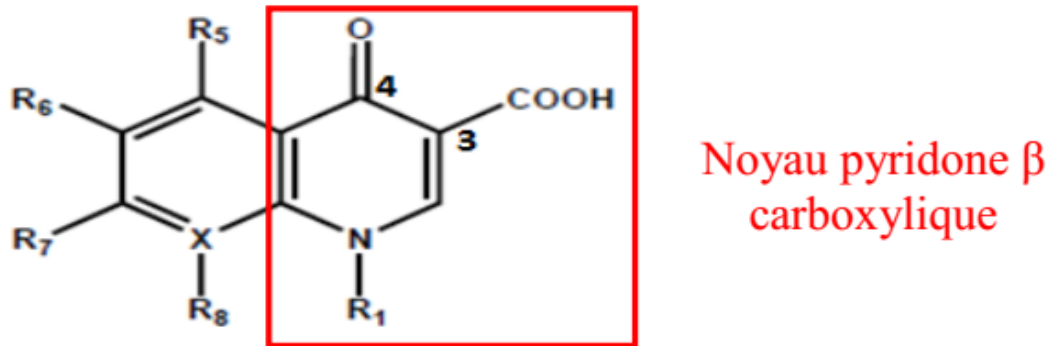


Figure 7: Structure chimique du noyau pyridone  $\beta$  carboxylique [69]

Toutes les quinolones actuelles présentent une structure bicyclique, avec un azote en position 1, un carboxylate en position 3 et un carbonyle en position 4. Les quinolones comportant un atome de fluor en position 6 sont appelées fluoroquinolones. La structure chimique minimale nécessaire pour qu'un dérivé possède une activité antibactérienne est la présence : d'une double liaison en 2-3 qui ne peut être réduite, une fonction cétonique libre en position 4. Le groupement carboxyle en position 3. La substitution d'un atome de fluor en position 6 augmente la pénétration intra-bactérienne et la liaison / inhibition de l'ADN gyrase.



Figure 8: Pharmacophore des quinolones [70]

- X8 = N** : dérivés de la naphtyridine, quinolones de première génération  
**X8 = C** : dérivés de la quinoléine, avec un F en position 6 (fluoroquinolones sauf trovafloxacin et gémifloxacin X=N)



Figure 9: Structure chimique de l'acide nalidixique [70]

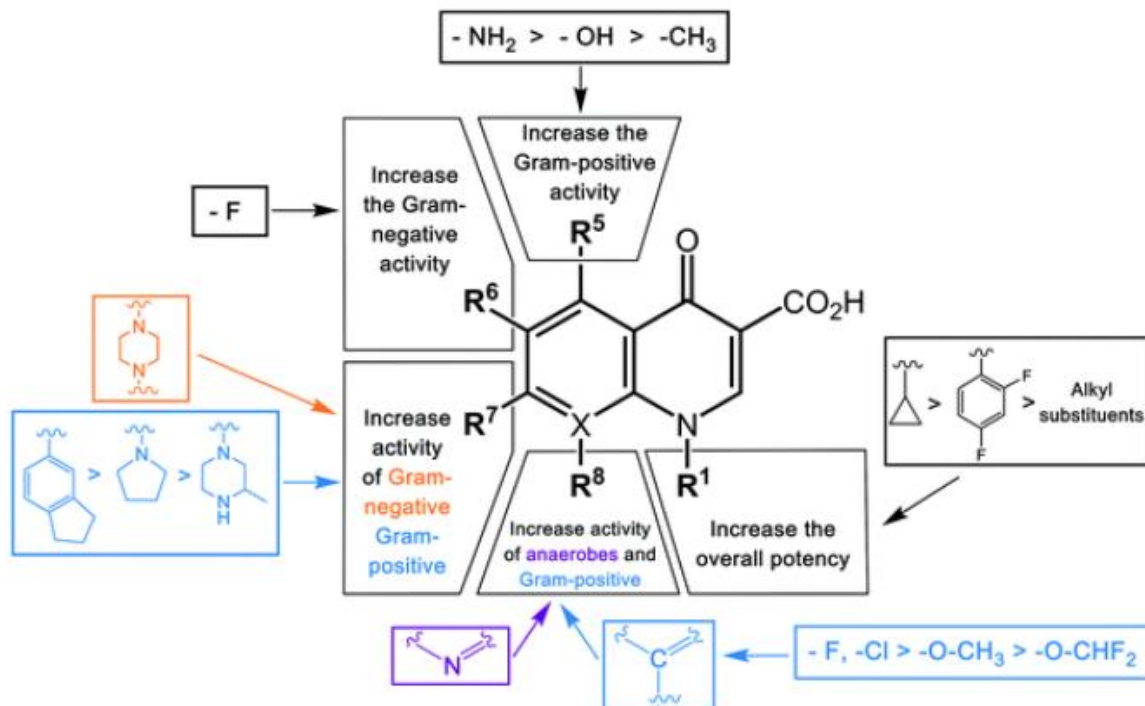


Figure 10: Nature des substituents sur le pharmacophore des quinolones [70]

- La nature des substituents en position 1, 5, 7 et 8 module le spectre d'activité, les effets secondaires et la pharmacocinétique des différentes molécules (figure 10) :
  - R1 : augmente l'activité globale

- R5 : augmente l'activité sur les bactéries Gram positif
- R6 : augmente l'activité sur les bactéries Gram négatif
- R7 : augmente l'activité sur les bactéries Gram positif et négatif.
- R8 : augmente l'activité sur les bactéries anaérobies et Gram positif

### 3.2 LES PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES DES FLUOROQUINOLONES :

#### • SPECTRE :

Les fluoroquinolones synthétisées dès 1980, comme la norfloxacin, la ciprofloxacine, l'ofloxacine, la péfloxacine, la fléroxacin, la loméfloxacine et l'énoxacin, sont actives non seulement sur les germes couverts par l'acide nalidixique et ses dérivés, mais touchent aussi :

- Les bacilles Gram Négatif comme *Haemophilus*, *Serratia*, *Morganella*, *Legionella*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Acinetobacter*, *Providentia* et *Pseudomonas aeruginosa*.
- Les bactéries pathogènes du tractus gastro-intestinal telles que *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni*, *Vibrio*
- Certains cocci Gram positif tels que *Staphylococcus aureus* et *epidermidis*.
- Cependant, ces fluoroquinolones ne sont que peu ou pas actives sur les bactéries les Gram positif autres que les staphylocoques, et sur les anaérobies. [71]

Ces dernières années, de nouvelles fluoroquinolones caractérisées par une meilleure activité sur les Gram positif ont fait leur apparition. Ce sont : la sparfloxacine, la tosufloxacine, la témafloxacine ou la clinafloxacine.

Les fluoroquinolones actuellement à notre disposition ne présentent qu'une activité marginale sur les bactéries anaérobies, elles ne devraient donc pas être envisagées pour le traitement de telles infections, à moins d'être combinées avec d'autres antibiotiques comme le métronidazole, l'ornidazole ou la clindamycine.

La bonne pénétration des fluoroquinolones dans les cellules phagocytaires a suscité beaucoup d'intérêt dans le traitement des infections intracellulaires bactériennes dues aux mycobactéries, légionelles, mycoplasmes et brucelles. Cependant, l'apparition rapide de résistance rend leur utilisation clinique sujette aux précautions.[72]

### 3.3 LES PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES DES FLUOROQUINOLONES :

#### ○ **ABSORPTION :**

Les fluoroquinolones présentent un caractère amphotère qui leur permet d'être solubles à la fois dans les solutions acides et basiques. Le caractère acide faible est conféré par le groupe acide carboxylique en C3, alors que le caractère base faible est donné par le cycle pipérazine. Le pH isoélectrique des fluoroquinolones est compris entre 6,8 et 7,5. Elles se trouvent donc à un niveau d'ionisation minimal au pH du jéjunum et permettent leur diffusion passive et ainsi leur absorption. Elles présentent une bonne biodisponibilité par voie orale 70% à 100% (sauf la norfloxacin max 40% et l'acide nalidixique), certaines sont administrées par voie IV : La ciprofloxacine, la lévofloxacine, la moxifloxacine, l'ofloxacine et la péfloxacine pour traitement des infections graves. [73]

Le profil pharmacocinétique est superposable entre les deux voies d'administration, sauf pour la ciprofloxacine dont la biodisponibilité est plus faible, de ce fait, les correspondances posologiques entre les voies parentérales et orales sont comparables pour toutes les FQ, sauf la ciprofloxacine pour laquelle : Une perfusion sur 60 minutes de 400 mg IV toutes les 12 heures est équivalente à une dose orale de 500 mg toutes les 12 heures. [74]

La norfloxacin est administrée uniquement par voie orale ou oculaire car elle présente une moins bonne biodisponibilité.

La prise d'aliment ralentit l'absorption, mais la biodisponibilité reste inchangée sauf si prise d'aliments riches en cations divalents entraînant la chélation des FQ et la diminution de leur absorption.[68]

#### ○ **DISTRIBUTION :**

La liaison aux protéines plasmatiques varie entre 15% et 50%.

La lipophilie et le faible poids moléculaire des FQ favorisent leur diffusion tissulaire, classant ces molécules parmi les antibiotiques à diffusion tissulaire significative, avec un volume de distribution de l'ordre de 1 à 4 litres par kilo. Mais leurs taux sériques sont généralement bas, notamment lorsque les doses sont fractionnées, ils diffusent dans l'appareil respiratoire ( paroi bronchique, fluide alvéolaire, épithélium bronchique), la sphère ORL, le rein, la prostate, le LCR, tissus gynécologiques, l'os, le cartilage, l'œil, l'appareil digestif et voies biliaires ( d'où leur prescription dans les infections à germes sensibles touchant ces organes) et les macrophages/polynucléaires neutrophiles (d'où leur prescription dans les infections à bactéries intra cellulaire), la diffusion au niveau du tissu cutané reste modeste.

La ciprofloxacine, la péfloxacine, l'ofloxacine passent la barrière placentaire et dans le lait maternel.[68]



### ○ **METABOLISME ET ELIMINATION :**

Excepté l'ofloxacin et la lévofloxacin, les fluoroquinolones (pefloxacin, norfloxacin, levofloxacin, piprofloxacin, moxifloxacin, trovafloxacin) sont métabolisés à degré variable au niveau du foie par les iso-enzymes CYP 1A2 et 3A4 du CYP 450 (réactions de déméthylation et d'oxydation). [73]

Tous les métabolites produits sont microbiologiquement inactifs (sauf la pefloxacin qui donne la norfloxacin).

Le T<sub>1/2</sub> d'élimination varie de 3 à 6h pour ciprofloxacin, ofloxacin, norfloxacin nécessitant une administration réitérée et de 7 à 14 h pour : moxifloxacin, gatifloxacin, levofloxacin, trovafloxacin permettant une administration unique quotidienne.

La voie d'élimination varie d'une fluoroquinolone à une autre : Elle peut être majoritairement rénale sous forme inchangée (ofloxacin, lévofloxacin, norfloxacin nécessitant un ajustement posologiques ou hépatique (péfloxacin), ou les deux à la fois (ciprofloxacin, moxifloxacin). [74]

Certaines fluoroquinolones : ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin, pefloxacin inhibent l'iso-enzyme CYP1A2 du cytochrome P450.[68]

## **3.4 INDICATIONS :**

### ▪ **Les infections urinaires :**

- Infection urinaire basse non compliquée :
  - Les fluoroquinolones sont utilisés en cas de résistance aux antibiotiques de 1ère intention.
- Infections urinaires compliquées (cystite, pyélonéphrite) : Indication majeure en raison de l'activité des fluoroquinolones (ciprofloxacin, ofloxacin, pefloxacin, norfloxacin) contre les germes Gram- et les taux élevés atteints dans les urines, d'où leur appellation fluoroquinolone urinaires durée : 1-2 semaines (c'est l'unique indication pour la norfloxacin) [75]
- Prostatite : les fluoroquinolones de 1ère G sont indiquées en 1ère intention, elles possèdent une bonne pénétration dans le tissu prostatique durée : 4-6 semaines (3-6 mois pour les infections chroniques).
  - Maladies sexuellement transmissible :
    - Gonocoque (urétrite, cervicite) : en raison de l'émergence de résistance, les fluoroquinolones de 2ième génération ne sont plus utilisées en traitement probabiliste, cependant la ciprofloxacin peut être indiquée

après une vérification de l'efficacité *in vitro* de l'antibiotique (antibiogramme). [75]

- infection à chlamydia : les fluoroquinolones sont utilisées comme alternative aux tétracyclines.[72]

#### ▪ Infections gastro-intestinales :

Elles sont habituellement causées par des bacilles Gram - provenant de la nourriture, de l'eau ou d'origine manuportée. Les fluoroquinolones sont très actives sur les agents pathogènes responsables des diarrhées bactériennes comme *E. coli*, *Shigella sp.*, *Salmonella sp.*, *Campylobacter jejuni* et représentent le 1er choix thérapeutique :

- Diarrhées du voyageur : Ciprofloxacine (5 jours) efficaces si > 3-5 selles aqueuses/jour et si débutée dès les premiers symptômes.
- Choléra : Les infections à *V. cholerae* ont été traitées avec succès par la loméfloxacin, la ciprofloxacine et l'ofloxacine.
- Fièvres (para) typhoïdes : Les fluoroquinolones sont très actives sur *Salmonella typhi* et *Salmonella paratyphi*, qu'il s'agisse de souches sensibles ou résistantes aux antibactériens habituels.[72]

#### ▪ Infections respiratoires :

Les fluoroquinolones sont indiquées en 1ère intention en cas d'exacerbation de la mucoviscidose due à *P. aeruginosa* (attention à l'émergence de résistances)

Elles sont utilisées dans le traitement des tuberculoses multi-résistantes et infections à mycobactéries atypiques, en combinaison avec les anti-tuberculeux de 1ère ligne selon le profil de pharmacorésistance. [76]

En cas de pneumopathies nosocomiales (*pneumocoques*, *P.aeruginosa*) ou atypique (*M. pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* et *Legionella pneumophila*), les fluoroquinolones de dernière génération sont les plus efficaces d'où leur appellation : fluoroquinolones respiratoires et sont une excellente alternatives thérapeutiques en cas d'échec de traitement de 1<sup>ière</sup> ligne.[72]

#### ▪ Infection ostéo-articulaire :

Infections (ostéomyélites) par Gram- et *S. aureus* : en vue de leur excellente biodisponibilité par voie orale, leur T<sub>1/2</sub> long et leur très bonne diffusion osseuse les fluoroquinolones s'avèrent être le traitement de choix en association pour éviter les résistances :C3G /C4G. [75]

**▪ Pieds diabétique :**

Il est provoqué par un cocktail de bactéries (gram -, streptocoques, staphylocoques, anaérobies) : les fluoroquinolones sont utilisés en association d'ATB efficaces contre les anaérobies métronidazole /clindamycine.[72]

**▪ Infections oculaires (Conjonctivite, kératite, ulcère cornéen) :**

Les fluoroquinolones de 1ère génération en collyre Ofloxacin, norfloxacin ou ciprofloxacine sont très efficaces contre les infections à bactéries gram- .[72]

**▪ Autres :**

Méningites à Gram- : alternative en cas de contre-indication ou d'échec avec d'autres antibiotiques

Fièvre chez des patients neutropéniques : Les infections survenant chez les patients neutropéniques et immunodéprimés doivent être traitées avec un agent antibactérien bactéricide. Le plus souvent l'agent pathogène est inconnu, d'où la nécessité d'utiliser des antibactériens à large spectre et bactéricides. Ils sont utilisés en association aux aminoglycosides [77]

Chimio prophylaxie chez les patients neutropéniques : un traitement par voie orale diminue le risque de bactériémie à Gram-, mais l'apparition de souches d'*E. coli* résistantes et d'infections à Gram+ doit être prise en considération. [78]

Les fluoroquinolones de dernière génération sont efficaces dans toutes les indications précédentes, en ce qui concerne les infections à Gram -, mais il n'y a pas de justification à les préférer. En revanche, elles pourraient être fort utiles dans le traitement des infections à Gram +. Néanmoins, pour éviter l'usage abusif qui conduirait à une rapide émergence de résistance, elles ne doivent pas constituer un premier choix et il faut donc les réserver à des indications particulières.[68], [77]–[79]

## **4 LES PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES ET PHARMACODYNAMIQUES DE LA FOSFOMYCINE :**

### **4.1 STRUCTURE :**

La fosfomycine est un antibiotique produit initialement par des bactéries du genre *Streptomyces*. Elle ne présente aucune parenté de structure avec les autres familles d'antibiotiques. C'est un dérivé d'acide phosphonique. Il s'agit de l'acide L-cis-époxy-propyl-phosphonique. Le groupement époxyde est déterminant pour l'activité antibactérienne.[80]

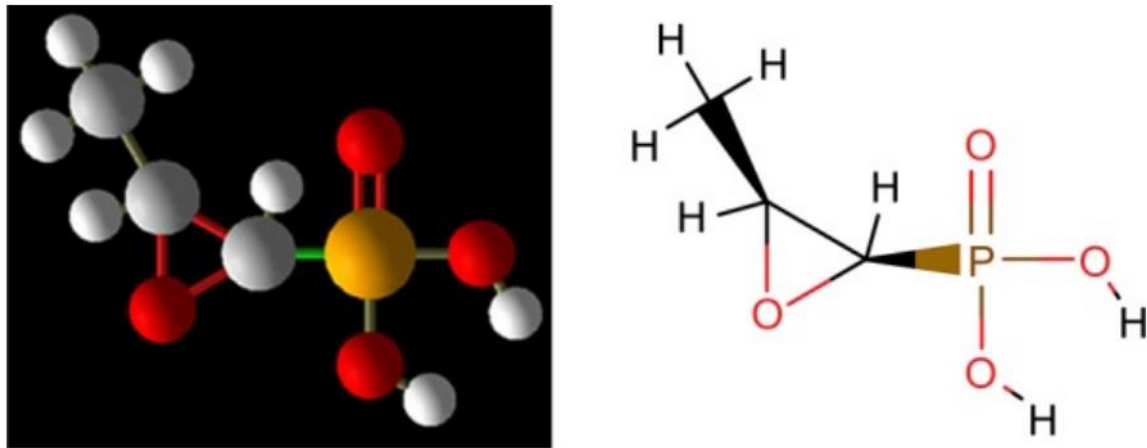


Figure 11: Structure chimique de la fosfomycine. [81]

#### 4.2 LES PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES DE LA FOSFOMYCINE :

- SPECTRE D'ACTIVITE :

Le spectre bactérien de la fosfomycine est large. [82]

Bactéries habituellement sensibles	<i>Staphylococcus</i> (hormis naturellement résistant) <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> et <i>parainfluenzae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Proteus</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> .
Bactéries inconstamment sensibles	<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Serratia</i> , <i>Morganella</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .
Bactéries résistantes	<i>Staphylococcus saprophyticus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , les streptocoques du groupes A, C, F, G et les non groupables...

Tableau 2: Spectre d'activité de la fosfomycine [82]

#### 4.3 PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES DE LA FOSFOMYCINE :

- FORME ET PRESENTATION :

Le sel disodique de fosfomycine est utilisable par voie *intraveineuse* sous forme de solution injectable, tandis que la fosfomycine trométamol (ou Tris) est utilisable par voie *per*

os sous forme de granulés pour solution buvable, indiqué uniquement en traitement monodose de la cystite aigue.[80]

○ **ABSORPTION :**

Le sel disodique est mal absorbé au niveau digestif. Alors que l'association avec le trométamol permet une meilleure absorption digestive, autorisant ainsi son utilisation per os. [83]

○ **DISTRIBUTION :**

La fosfomycine est un antibiotique de faible poids moléculaire (138 Da) qui diffuse bien dans les tissus (Os, LCR, liquide pleural, collections purulentes, sécrétions bronchiques, humeur aqueuse...) à des taux compris entre 20 et 50 % du taux sérique. [81]

○ **METABOLISME :**

La molécule n'est pas métabolisée.[80]

○ **ELIMINATION :**

La fosfomycine est éliminée à 80 % par voie urinaire en 12h. [81]

#### 4.4 INDICATIONS :

La fosfomycine est utilisée dans les infections sévères en association avec une autre antibiotique, en particulier les bêtalactamines, les aminosides, la colistine, les glycopeptides pour lesquels l'association est souvent synergique et jamais antagoniste. [84]

En pratique, elle est surtout utilisée dans le traitement des infections à staphylocoque en milieu hospitalier en association avec les molécules antistaphylococciques.

Compte tenu de sa bonne diffusion tissulaire dans le LCR, l'os et le poumon, elle est utilisée dans le traitement des méningites, des endocardites, des pneumopathies, ainsi que des infections ostéoarticulaires. [82]

Fait intéressant, si la souche est sensible à la fosfomycine, cette molécule peut être utilisée en association avec l'oxacilline ou le céfotaxime avec une synergie, y compris pour les souches résistantes à l'oxacilline.

Dans les méningites, l'association céfotaxime ou vancomycine avec la fosfomycine est préférable. L'association oxacilline avec la fosfomycine est réservée aux septicémies.

La fosfomycine est également indiquée dans le traitement des infections neuroméningées ou ostéoarticulaires non staphylococciques dues à des bactéries sensibles (entérobactéries en association avec le céfotaxime par exemple). [83]

La fosfomycine-trométamol est utilisée uniquement en traitement monodose de la cystite aigue non compliquée de la femme de moins de 65 ans.[80]

## **5 LES PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES ET PHARMACODYNAMIQUES DES POLYMYXINES :**

Les polymyxines appartiennent à la famille des polypeptides.

Les polypeptides sont des molécules en chaîne qui comportent plus de 50 acides aminés reliés par des liaisons peptidiques. Ils constituent une famille d'antibiotiques dont les molécules très toxiques ne permettent qu'un usage très limité.[85]

### **5.1 STRUCTURE :**

Les polymyxines sont volumineuses, possédant une masse moléculaire d'environ 1200 Da. Ce sont des polypeptides cationiques. Leur synthèse n'est pas directement dépendante des ribosomes. Elles sont caractérisées par un cycle heptapeptidique, une forte teneur en acide diamino-butyrique et une chaîne latérale tripeptidique sur laquelle est lié de façon covalente un acide gras. [86]

Elles possèdent une structure amphipathique. En effet, leur structure chimique commune leur confère à la fois une propriété hydrophile (grâce aux groupements amines libres des acides L-2,4-diamino-butyriques) et une propriété lipophile (grâce à leur acide gras et aux acides aminés en position 6 et 7 du cycle heptapeptidique). Cette conformation particulière est essentielle à l'interaction avec la cible et donc à l'activité antibiotique. [87]

La polymyxine B diffère de la polymyxine E par un seul acide aminé en position 6, où la D-phénylalanine de la polymyxine B est remplacée par une D-leucine chez la colistine.

La polymyxine B et la colistine sont chacune composées d'un ensemble hétérogène de molécules apparentées chimiquement différant par l'acide gras lié à l'extrémité N-terminale. [88]

Les principaux composants de la polymyxine B sont la polymyxine B1 et la polymyxine B2, tandis que les composants principaux de la colistine sont la colistine A (polymyxine E1) et la colistine B (polymyxine E2), représentant environ 70-80% des constituants actifs.

La polymyxine B1 et la colistine A possèdent un acide (S)-6-méthyl-octanoïque à leur extrémité N-terminale alors que la polymyxine B2 et la colistine B ont un acide (S)-6-méthyl-heptanoïque.

Remarque : Les proportions exactes des polymyxines de chaque composant peuvent différer entre les fabricants, ainsi qu'entre les lots d'un même fabricant.[88]

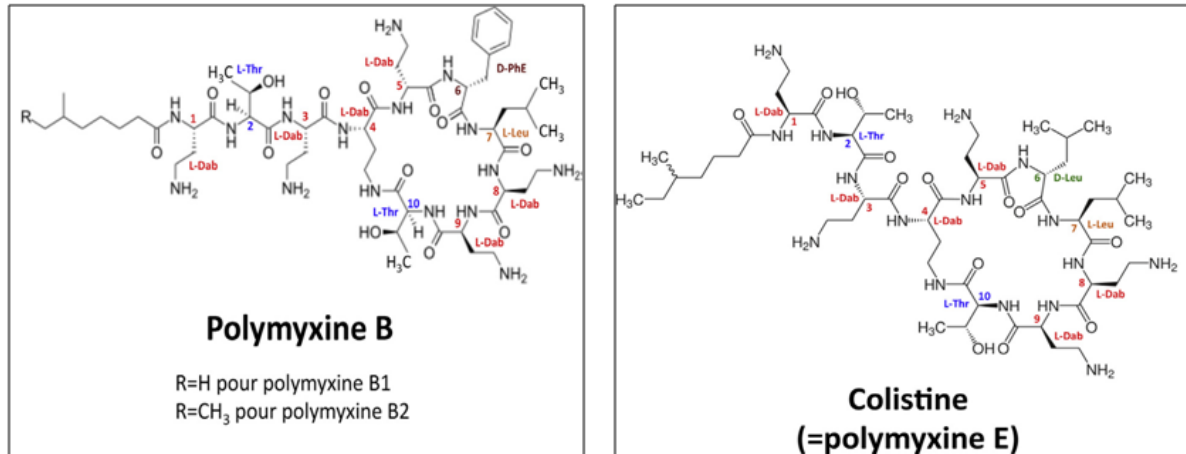


Figure 12: Structure de la polymyxine B et de la colistine. [89]

### ○ COLISTINE :

La colistine est commercialisée sous deux formes différentes par leur composition chimique et conditionnant leur pharmacocinétique et pharmacodynamie : la colistine sulfate utilisée par voie orale et le colistiméthate sodique utilisé par voie parentérale (voie intraveineuse, voie intramusculaire) ou aérosolisation.

Le colistiméthate sodique est obtenu en ajoutant à la colistine du formaldéhyde et du bisulfite de sodium. Il est hydrolysé en milieu aqueux et dans les fluides biologiques *in vivo* en colistine et plusieurs composés méthane-sulfonés inactifs.

Le colistiméthate sodique n'a pas d'effet antibactérien propre, et est considéré comme une prodrogue de la colistine. [90]

Contrairement à la majorité des autres antibiotiques, la posologie de la colistine est exprimée en unité internationale. Ainsi, 1 000 000 UI de colistiméthate sodique correspond à 80 mg de colistiméthate et à 33,3 mg de colistine active (soit 1 mg de colistiméthate sodique = 12 500 UI) et un comprimé de colistine sulfate dosé à 1 500 000 UI correspond à 50 mg de colistine base.

- En 2012, l'ANSM a arrêté la commercialisation de la Colimycine comprimé car l'utilisation de la forme orale pourrait nuire à l'activité de la forme injectable qui représente un antibiotique de recours au regard de son activité sur des souches multi-résistantes et qui doit à ce titre être préservé.[85], [88]
- En Algérie, seul le colistiméthate sodique injectable est disponible.

## 5.2 PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES DES POLYMYXINES :

### • SPECTRE :

Le spectre antibactérien des polymyxines est *étroit*, limité à certains bacilles à Gram négatif. Elles ne sont pas actives sur les cocci à Gram positif ou négatif, les bacilles à Gram positif, la majorité des anaérobies, les champignons et les parasites. [91]

Les polymyxines exercent un effet bactéricide rapide en agissant comme agents détergents sur la membrane cytoplasmique des bactéries quiescentes ou en phase de croissance rapide.

La bactéricidie de ces antibiotiques est de type « concentration-dépendante ». Le ratio fAUC/CMI est considéré comme prédictif de l'efficacité clinique. [92]

In vitro, des effets bactéricides synergiques de la colistine avec d'autres antibiotiques ont été mis en évidence sur différentes bactéries multirésistantes.

La polymyxine B et la colistine présentent tous deux des effets post-antibiotiques modestes ou négligeables contre *Acinetobacte rbaumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Klebsiella pneumoniae in vitro*, avec une variabilité considérable des effets post-antibiotiques entre les souches. [90]

Pour le colistiméthate, la bactéricidie est plus lente avec un effet post-antibiotique moindre. [88]

- Concentrations critiques :

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) critiques pour la colistine établies par l'EUCAST et le CLSI sont présentées dans le tableau ci-dessous.

	Minimum inhibitory concentration (mg/L)						
	Enterobacteriaceae		<i>P. aeruginosa</i>			<i>A. baumannii</i>	
	S	R	S	I	R	S	R
CLSI <sup>a</sup>	-	-	≤2	4	≥8	≤2	≥4
EUCAST	≤2	>2	≤4	-	>4	≤2	>2

Tableau 3: Critères d'interprétation des concentrations minimales inhibitrices de la colistine [93]

### 5.3 PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES DES POLYMYXINES:

- COLISTINE ET COLISTIMETHATE :
  - ABSORPTION :



Le sulfate de colistine et le colistiméthate sodique ne sont quasiment pas absorbés au niveau du tractus gastro-intestinal. C'est pourquoi le colistiméthate sodique est utilisé par voie parentérale pour le traitement des infections profondes.

Une absorption digestive de la colistine sulfate a pu être constatée chez l'enfant.

L'absorption systémique par voie pulmonaire du colistiméthate après inhalation n'est pas significative.

L'administration oculaire du colistiméthate associé à la bacitracine et à l'hydrocortisone utilisable en collyre entraîne un passage systémique non négligeable. [94]

Bien que la concentration du colistiméthate augmente rapidement lors de l'administration par voie parentérale, le temps nécessaire pour atteindre les concentrations maximales de colistine *in vivo* est retardé en raison de la lente conversion du colistiméthate en colistine.

La concentration plasmatique maximale de colistine n'est atteinte qu'après 7 h du début de la perfusion du colistiméthate avec une grande variabilité interindividuelle. [93]

#### ○ **DISTRIBUTION :**

Le volume de distribution de la colistine chez les sujets sains est faible et correspond approximativement au liquide extracellulaire. Le volume de distribution est particulièrement augmenté chez les sujets présentant un état sévère.

La liaison aux protéines est modérée et diminue aux concentrations plus élevées. [86]

En l'absence d'inflammation des méninges, la pénétration dans le LCR est minime, mais elle augmente en cas d'inflammation des méninges.

Le colistiméthate et la colistine suivent une pharmacocinétique linéaire dans l'intervalle de doses cliniquement pertinentes.[85]

#### ○ **METABOLISME ET ELIMINATION :**

Par voie orale, la colistine reste dans la lumière du tube digestif et s'élimine sous forme non transformée avec les selles.

Chez les patients ayant une fonction rénale normale, environ 30% du colistiméthate sont convertis en colistine tandis que 64% sont excrétés inchangés dans l'urine. Ce faible taux de conversion en colistine peut s'expliquer par la clairance rénale rapide du colistiméthate ( $t_{1/2} = 2$  h). [94]

Contrairement au colistiméthate, la colistine est principalement éliminée par voie non rénale en raison de sa réabsorption tubulaire extensive.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, la clairance rénale du colistiméthate diminue; par conséquent, une plus grande fraction de la dose du colistiméthate

sera convertie en colistine (la transformation pourrait atteindre 60 à 70 %), ce qui entraînera une augmentation des concentrations de colistine. Une adaptation posologique est indispensable chez les insuffisants rénaux. [90]

La demi-vie de la colistine chez des sujets sains et chez ceux présentant une mucoviscidose est évaluée autour de 3 h et 4 h, respectivement.

Chez les patients présentant un état sévère, il a été rapporté une demi-vie prolongée autour de 9-18 h.

Le colistiméthate et la colistine sont efficacement éliminés par hémodia-filtration veino-veineuse continue et par hémodialyse conventionnelle. Cependant, la clairance par dialyse péritonéale continue ambulatoire est faible pour les deux. [93]

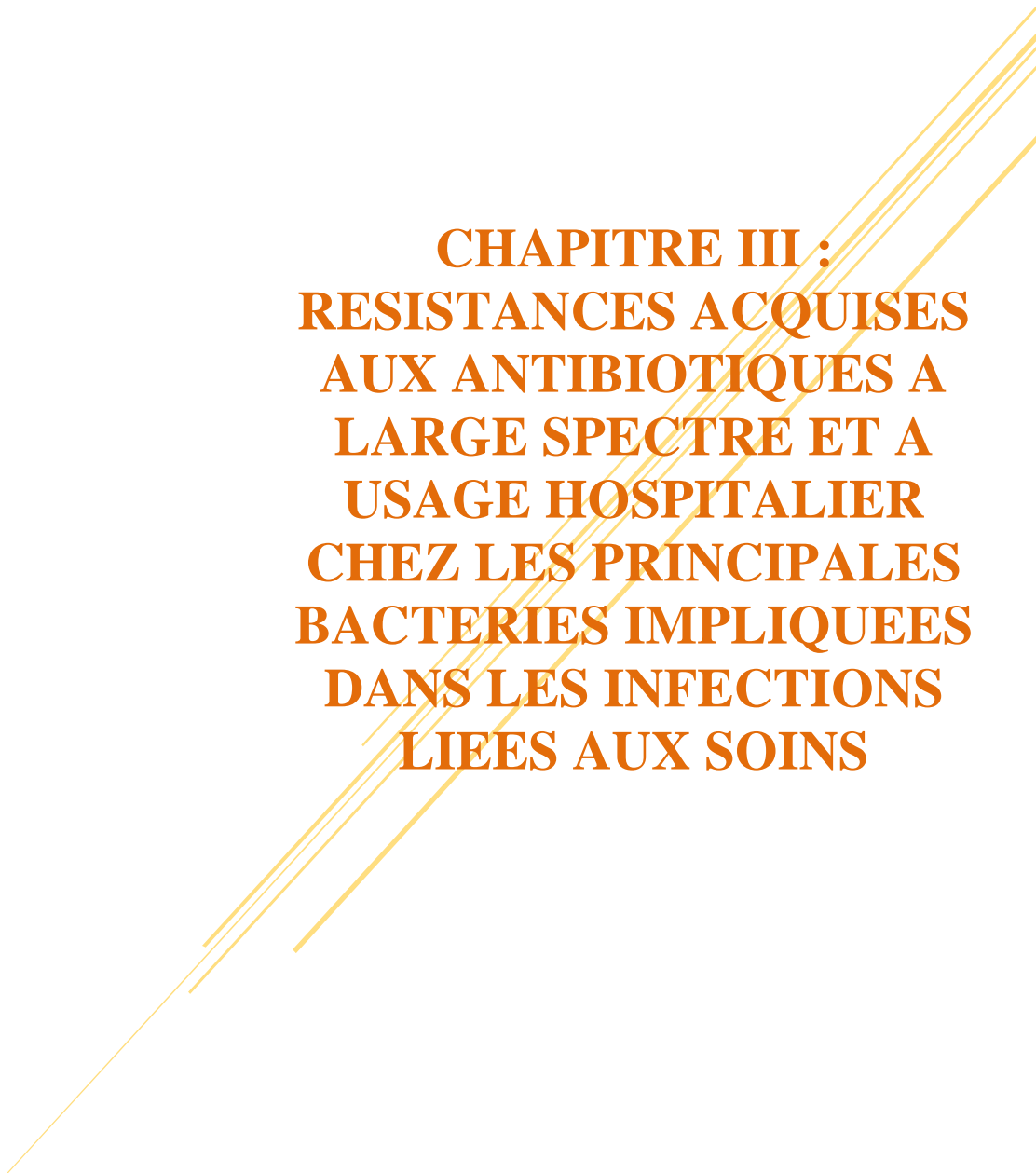
#### 5.4 INDICATIONS :

##### ○ Colistine :

La colistine représente un antibiotique de dernier recours pour traiter les infections graves causées par des souches multi-résistantes :

- La colistine en comprimé a été utilisée, en complément de la réhydratation, pour le traitement de la diarrhée aiguë présumée d'origine bactérienne en l'absence de suspicion de phénomènes invasifs et pour la décontamination intestinale sélective lors des aplasies médullaires [95]
- Le colistiméthate injectable : Est indiqué chez les adultes et les enfants, dont les nouveau-nés, dans le traitement des infections sévères dues à des bactéries aérobies à Gram négatif sensibles, chez des patients pour qui les options thérapeutiques sont limitées.
- Colistiméthate pour inhalation par nébuliseur : Indiqué chez l'adulte et l'enfant dans la prise en charge des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose. [90]
- Bacicoline à la bacitracine : Traitement local anti-inflammatoire et antibactérien de l'œil dans les suites de la chirurgie ophtalmologique et lors d'infections dues à des germes sensibles à la bacitracine et à la colistine avec composante inflammatoire. [96]

---



**CHAPITRE III :  
RESISTANCES ACQUISES  
AUX ANTIBIOTIQUES A  
LARGE SPECTRE ET A  
USAGE HOSPITALIER  
CHEZ LES PRINCIPALES  
BACTERIES IMPLIQUEES  
DANS LES INFECTIONS  
LIEES AUX SOINS**

---

---

## CHAPITRE III : RESISTANCES ACQUISES AUX ANTIBIOTIQUES A LARGE SPECTRE ET A USAGE HOSPITALIER CHEZ LES PRINCIPALES BACTERIES IMPLIQUEES DANS LES INFECTIONS LIEES AUX SOINS

### **1 RAPPEL SUR LES INFECTIONS NOSOCOMIALES/ INFECTIONS LIEES AUX SOINS :**

#### **1.1 DEFINITION :**

- LES INFECTIONS NOSOCOMIALES (IN) :

Du latin *nosocomium* est l'hôpital, on définit une infection nosocomiale (IN) toute maladie provoquée par des micro-organismes contractée dans un établissement de soins par un patient après son admission, lorsque l'état de celui-ci n'est pas connu, l'infection sera qualifiée de nosocomiale si elle apparaît après un délai de 48 heures d'hospitalisation.[97]

Pour les infections de site opératoire, on considère comme nosocomiales les infections survenues dans les 30 jours suivant l'intervention ou, s'il y a mise en place d'une prothèse ou d'un implant, dans l'année qui suit l'intervention.[98]

Les infections nosocomiales peuvent être endogènes ou exogènes, elles sont endogènes lorsque le malade est contaminé par ses propres germes (auto-infection). Les infections exogènes sont soit des infections transmises d'un malade à l'autre, ou soit des infections provoquées par les germes du personnel porteur, soit des infections liées à la contamination de l'environnement hospitalier.[97]

- INFECTIONS LIEE AUX SOINS (IAS) :

Une infection est dite associée aux soins si elle survient au cours ou au décours d'une prise en charge (diagnostique, thérapeutique, palliative, préventive ou éducative) d'un patient, et si elle n'était ni présente, ni en incubation au début de la prise en charge.

L'IAS comprend l'infection nosocomiale, au sens de contractée dans un établissement de santé, et couvre également les soins délivrés en dehors des établissements de santé.

Les IAS concernent les patients, malades ou non, mais également les professionnels de santé et les visiteurs. .[98]

## 2 PRINCIPALES BACTERIES MULTIRESISTANTES (BMR) IMPLIQUEES DANS LES INFECTIONS ASSOCIEES AUX SOINS

### 2.1 STAPHYLYCOCCUS AUREUS :

Appartenant au genre des Staphylococcus, *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) ou le staphylocoque doré est l'espèce la plus pathogène, elle a été identifiée pour la première fois en 1884 par Anton Rosenbach, un chirurgien allemand[99]

Le *Staphylococcus aureus* est l'un des principaux germes responsables des infections liées aux soins (IAS), il est responsable des infections de la peau et des tissus mous, des infections du site opératoire (ISO), des bactériémie, des pneumonies et des infections urinaires.

#### 2.1.1 RESISTANCES ACQUISES :

Au début des années 1940, et dans le milieu hospitalier les premières souches de *S. aureus* résistantes à la pénicilline sont apparues, puis à la méticilline et l'oxacilline prenant le nom de SARM (*Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline). [99]

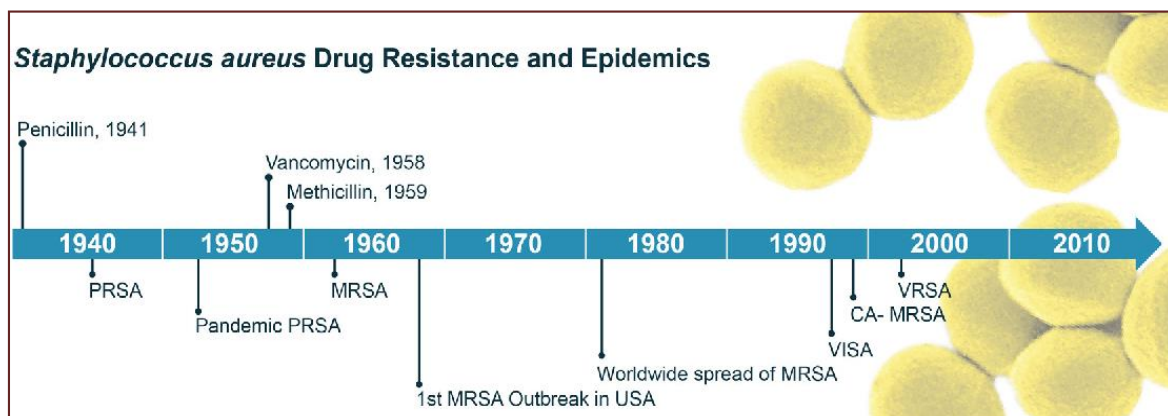


Figure 13: Chronologie décrivant l'avènement des antibiotiques et l'émergence subséquente de *S. aureus* résistant aux antibiotiques. [72]

#### 2.1.1.1 RESISTANCE AUX BETALACTAMINES :

La résistance aux  $\beta$ -lactamines chez les staphylocoques repose sur deux grands types de mécanismes : un mécanisme reposant sur la production d'enzymes inactivant l'antibiotique (pennicilinas) et un mécanisme de résistance par modification des protéines de liaison à la pénicilline (PLP) ou par acquisition de nouvelles PLP .[100]

##### A. Résistance par production de $\beta$ -lactamases (Phénotype Pénicilinase) :

Une  $\beta$ -lactamase est une enzyme qui hydrolyse le cycle  $\beta$ -lactame des pénicillines, les rendant inactives. L'existence d'une pénicillinase entraîne une résistance à la pénicilline G et aux pénicillines A (ampicilline, amoxicilline, etc.), aux carboxypénicillines (ticarcilline), et aux uréidopénicillines (pipéracilline). Ce mode de résistance est présent chez 90 % des isolats cliniques de *S.aureus*. Le gène *blaZ* codant pour les pénicillinases de staphylocoque est médié par un plasmide, La production de  $\beta$ -lactamases peut être constitutive ou, le plus souvent, inductible. L'activité des  $\beta$ -lactamines est restaurée en présence d'un inhibiteur de  $\beta$ -lactamases de type acide clavulanique, tazobactam ou sulbactam.[101][102].

#### B. Résistance à la méthicilline (phénotype SARM) :

A la fin des années 1950, des nouveaux bêta-lactamines semi-synthétiques ont été développés et sont devenus disponibles. Ils sont stables à l'action des pénicillinases. Le groupe comprend la méthicilline, l'oxacilline, nafcilline, flucloxacilline et dicloxacilline, méthicilline étant le prototype.

Aujourd'hui environ 20 % les souches hospitalières de *S. aureus* sont résistants à la Meticilline SARM, les SARM hébergent généralement le gène (*mec A*) qui code pour une PLP2a additionnelle (Les PLP sont des protéines possédant une activité enzymatique transpeptidases, carboxypeptidases ou glycosyltransférases impliquée dans la synthèse de la paroi bactérienne et possédant une affinité pour les  $\beta$ -lactamines.). Le gène (*mecA*) est véhiculé par le Staphylococcal cassette chromosome *mec* (*SCCmec*) qui est un élément génétique mobile et est donc responsable de la résistance intrinsèque à toutes les bêta-lactamines ainsi qu'aux inhibiteurs des bêta-lactamases à l'exception des nouvelles céphalosporines actives sur les SARM récemment mise sur le marché (ceftaroline, ceftobiprole) .

Un variant de *mecA* nommé *mec C* a été décrit en 2011 chez *S. aureus* et est également responsable de Résistance à la méticilline (PLP2c additionnelle). L'expression phénotypique de la résistance à la méticilline peut être homogène (l'ensemble de la population apparaît résistante) ou hétérogène (une fraction plus ou moins importante de la population apparaît résistante).

Des tests immunologiques utilisent des anticorps monoclonaux dirigés contre la PLP2a ont été développés pour détecter la résistance à la méticilline directement à partir de la culture primaire de *Staphylococcus aureus*, permettant de raccourcir le délai de réponse de 24 heures par rapport à l'antibiogramme classique. La PLP2a peut être recherchée par des techniques d'agglutination avec des particules de latex sensibilisées (PBP2 test d'OXOID par exemple) ou par test immunochromatographique plus sensible et plus spécifique (PBP2a Culture Colony Test d'Alert) qui consiste à extraire quelques colonies de staphylocoque dans un tube à l'aide de deux réactifs, et ensuite à déposer une bandelette sur laquelle se trouve un anticorps

monoclonal anti pLP2a et un anticorps de contrôle, le résultat est obtenu après 5 minutes de migration. [100][103]

### C. Autres mécanismes de résistance : phénotype MODSA

L'absence de mec A dans les souches SARM pourrait être une indication de la présence potentielle de "*Staphylococcus aureus* modifié" (MODSA). Les MODSA possèdent des protéines de liaison à la pénicilline (PLP) modifiées, ce qui constitue un mécanisme classique différent de résistance à la méthicilline. Le mécanisme impliqué peut résulter de mutations au sein des gènes codant pour les PLP, conduisant à une diminution d'affinité pour les Bêta-lactamines ou à une hyperproduction d'une de ces PLP.[104]

En Algérie, le pourcentage des résistances du *Staphylococcus aureus* aux Beta-lactamines pour l'année 2018 est comme suit :

- Total (hospitaliers + externes) pour la Pénicilline G = 97,44%
- Total (hospitaliers + externes) pour la Oxacilline = 36,37% [105]

#### 2.1.1.2 RESISTANCE AUX AMINOSIDES :

La résistance acquise des staphylocoques aux aminosides est surtout due à la production d'enzymes inactivatrices. Les enzymes sont divisées en trois classes selon la réaction catalysée :

- Aminoside N-acétyltransférase (AAC) : acétylation d'un groupement -NH<sub>2</sub>
- Aminoside O-phosphotransférase (APH) : phosphorylation d'un groupement -OH
- Aminoside nucléotidyltransférase (ANT) : nucléotidylation d'un groupement -OH.

Chaque enzyme va modifier un certain nombre d'aminosides différents, ce qui va se traduire par un phénotype de résistance spécifique de l'enzyme. Trois enzymes sont connues :

- **l'APH(3')-III** : confère une résistance à haut niveau à la kanamycine et à la néomycine (phénotype K) . Cette enzyme phosphoryle lentement l'amikacine, qui conserve une activité bactériostatique mais perd son activité bactéricide et la synergie avec l'oxacilline et la vancomycine.
- **l'ANT(4')(4'')-I** : confère une résistance à haut niveau à la kanamycine et à la tobramycine (phénotype KT). L'amikacine est également substrat pour cette enzyme avec les mêmes conséquences que pour l'enzyme précédente. Certaines souches produisant à niveau modéré cette enzyme peuvent apparaître résistantes seulement à la tobramycine. Les CMI de la kanamycine sont en fait augmentées, mais insuffisamment pour catégoriser la souche comme résistante. Il faut considérer ces souches comme ayant un phénotype KT



- **l'APH(2'')-AAC(6')** : cette enzyme qui possède deux fonctions confère une résistance à haut niveau à la kanamycine, à la tobramycine et à la gentamicine (phénotype KTG) .  
L'activité enzymatique modifie fortement la kanamycine, la gentamicine, la tobramycine et modérément la nétilmicine et l'amikacine. Là encore, ces deux dernières molécules restent bactériostatiques mais leur activité bactéricide et la synergie avec les inhibiteurs de synthèse de la paroi sont supprimées.[106][107]

**En Algérie**, le pourcentage des résistances du *Staphylococcus aureus* aux aminosides pour l'année 2018 est comme suit :

- Total de résistances (hospitaliers+externes) pour la KA NAMYCINE = 38.77 %
- Total derésistances (hospitaliers+externes) pour la GENTAMYCINE = 19.80 %
- Total de résistances (hospitaliers+externes ) pour l'AMIKACINE = 23.05%[105]

### 2.1.1.3 RESISTANCE AUX GLYCOPEPTIDES :

#### A. Résistance à la vancomycine : *S.aureus* hautement résistant à la vancomycine (VRSA)

Bien qu'elle ait été approuvée pour une utilisation chez l'homme en 1958, la vancomycine est devenue un antibiotique de choix pour le traitement des infections à SARM en milieu hospitalier à la fin des années 1980. La résistance à la vancomycine a été découverte dans les entérocoques dans les années 1980, et cette découverte a suscité des inquiétudes importantes quant à l'utilisation future de la vancomycine comme traitement efficace du SARM. Peu de temps après, des isolats de *S. aureus* présentant une sensibilité réduite à la teicoplanine ont émergé en Europe. Le premier isolat de VRSA aux États-Unis a été signalé en 2002. Depuis lors, 14 isolats au total ont été signalés aux États-Unis.

La résistance complète à la vancomycine chez *S. aureus* (CMI  $\geq$  16  $\mu\text{g} / \text{ml}$ ) est conférée par l'opéron *vanA* codé sur le transposon Tn 1546, à l'origine une partie d'un plasmide conjugatif des entérocoques résistants à la vancomycine (ERV). *S. aureus* peut acquérir des plasmides entérocoquiques lors d'événements de conjugaison discrets. La résistance à la vancomycine chez *S.aureus* est maintenue en conservant un plasmide entérocoquique original ou par une transposition de Tn 1546 du plasmide VRE dans un plasmide résident staphylococcique.

La paroi cellulaire de *S. aureus* se trouve juste sous la couche de capsule de polysaccharide la plus externe. La paroi cellulaire est essentielle pour préserver l'intégrité cellulaire et pour faciliter les interactions hôte-pathogène. Le composant principal de la paroi cellulaire est le peptidoglycane fortement réticulé, qui est lui-même composé de chaînes de glycane NAG ( N- acétylglucosamine) et NAM ( N-acide acétylmuramique) réticulés entre

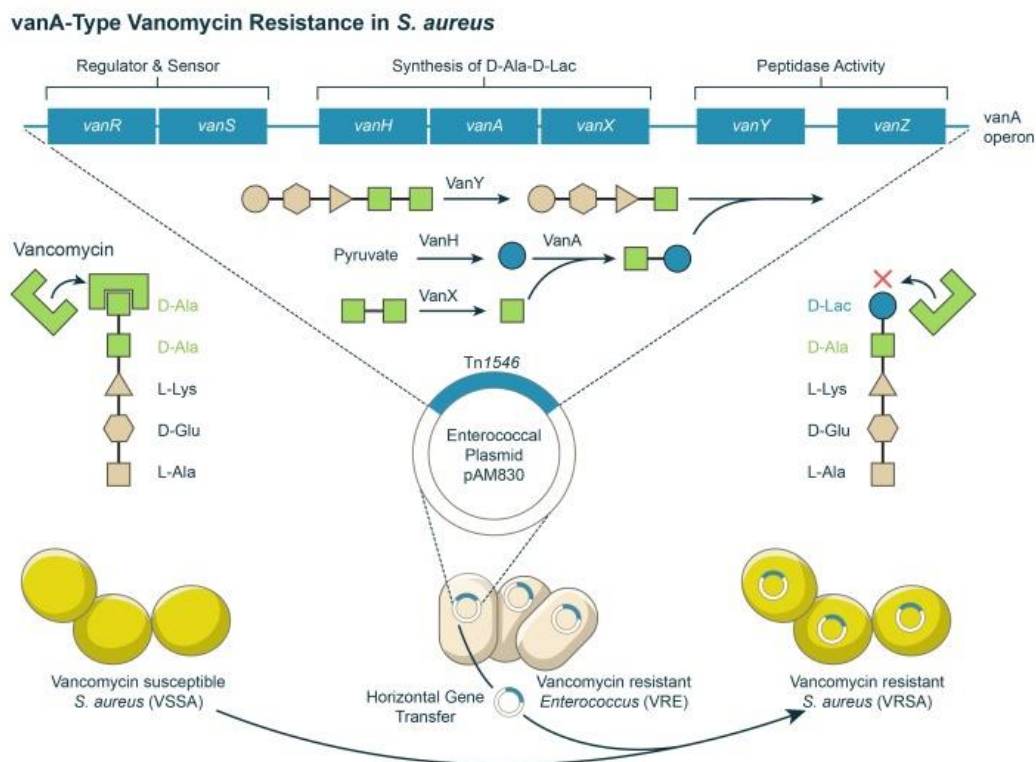


eux par des ponts glycine et des pentapeptides de tige (UDP-MurNAc-L-Ala-D-iso-Gln-L-Lys-D-Ala-D-Ala). Lors de la formation d'une nouvelle paroi cellulaire, chaque composant précurseur est synthétisé dans le cytoplasme et transporté vers le septum de division de la paroi cellulaire en croissance pour un assemblage ultérieur.

Chez les bactéries Gram-positives, la vancomycine interfère avec la synthèse des peptidoglycanes de stade avancé en formant des liaisons hydrogène non covalentes avec les avant-derniers résidus D-Ala-D-Ala des pentapeptides UDP-MurNAc nouvellement synthétisés, perturbant ainsi l'assemblage des peptidoglycanes en aval. En fin de compte, la synthèse de la paroi cellulaire est inhibée et les complexes vancomycine-pentapeptide liés s'accumulent dans la cellule.

Deux événements clés sont nécessaires pour *vanA* la résistance à la vancomycine à médiation par l'opéron :

1. l'hydrolyse des précurseurs du dipeptide D-Ala-D-Ala peptidoglycane, qui se lie à la vancomycine, et
2. la synthèse des précurseurs du peptidoglycane D-Ala-D-lactate, qui ne peuvent pas se lier vancomycine.[66]



**Figure 14: Modèle schématique illustrant l'acquisition et le mécanisme moléculaire de la résistance à la vancomycine de type *vanA* chez *S. aureus*. [72]**

**B. Résistance intermédiaire à la vancomycine :*****Staphylococcus aureus* intermédiaire à la vancomycine (VISA)**

En 1997, un isolat clinique de *S. aureus* provenant d'un patient au Japon s'est avéré avoir une sensibilité réduite à la vancomycine. Il s'agissait du premier isolat VISA signalé. Cependant, des études rétrospectives suggèrent que la sensibilité réduite de *S. aureus* à la vancomycine remonte au moins à 1987 aux États-Unis. Le VISA est généralement associé à une hospitalisation, une infection persistante, un traitement prolongé à la vancomycine et / ou un échec du traitement.

Le phénotype VISA est fréquemment précédé d'un phénotype intermédiaire connu en laboratoire clinique sous le nom de VISA hétérogène (hVISA) . Un phénotype hVISA fait référence à une population cellulaire mixte dérivée à l'origine d'une seule colonie de *S. aureus* dans laquelle la majorité des cellules ont peu ou pas de résistance à la vancomycine ( $CMI \leq 2 \mu\text{g} / \text{ml}$ ) et une sous-population de cellules est résistante à l'antibiotique au niveau de VISA ( $CMI \geq 4 \mu\text{g} / \text{ml}$ ) . Les mécanismes moléculaires qui dérivent le développement de hVISA sont incomplètement définis, bien que des progrès aient été réalisés. Une hypothèse actuellement acceptée est que VISA, qui a une résistance homogène à la vancomycine, se développe à partir du hVISA chez les individus traités avec des antibiotiques glycopeptidiques sur des périodes prolongées.

Les caractéristiques fondamentales du phénotype VISA comprennent une augmentation de l'épaisseur de la paroi de la cellule, provoquée par la biosynthèse de la paroi cellulaire de manière différentielle régulée et voies stimulatrices, la réduction de réticulation du peptidoglycane, une diminution de l'activité autolytique des enzymes responsables de rotation de la paroi cellulaire, modification du profil des protéines de surface, et modifications des caractéristiques de croissance. [66][107][108]

**En Algérie**, le pourcentage des résistances du *Staphylococcus aureus* aux Glycopeptides pour l'année 2018 est comme suit :

- Total de résistances (hospitaliers+externes) pour la Vancomycine(CMI) = 0.00 %
- Total de résistance (hospitaliers+externes) pour la Téricoplanine =0.05 % [105]

**2.1.1.4 RESISTANCE AUX MACROLIDES-LINCOSAMIDES-STREPTOGRAMINES, KETOLIDES (MLSK) :**

La résistance des staphylocoques aux MLS peut reposer sur la modification de la cible (ARN Ribosomal 23S), l'inactivation de l'antibiotique ou un mécanisme d'efflux.

Le mécanisme le plus fréquent est l'acquisition d'une méthylase modifiant le site d'action des MLK au niveau du ribosome. Ce phénotype, appelé MLSb peut être inductible ou constitutif. [100][109]

**En Algérie**, le pourcentage des résistances du *Staphylococcus aureus* aux MLS pour l'année 2018 est comme suit :

- Total de résistances (hospitaliers+ externes) pour l'Erythromycine = 22.40 %
- Total de résistances (hospitaliers+ externes) pour la Clindamycine= 7.82 %
- Total de résistances (hospitaliers+ externes) pour la Pristinamycine = 4.37% (résistance inhabituelle)
- Total de résistances(hospitaliers+ externes) pour la Quinupristine /Daflopristine = 4.35% (résistance inhabituelle)[105]

#### 2.1.1.5 RESISTANCE AUX FLUOROQUINOLONES :

Le principal mécanisme de résistance du *S.aureus* aux fluoroquinolones est une mutation de la cible (ADN gyrase ou topoisomerase IV). Il confère une résistance croisée à toutes les fluoroquinolones. D'autres mécanismes d'efflux ou de défaut de pénétration sont plus rares.[106]

**En Algérie**, le pourcentage des résistances du *Staphylococcus aureus* aux Fluoroquinolones pour l'année 2018 est comme suit :

- Total de résistances (hospitaliers+externes ) pour l'Ofloxacin = 4.70 %
- Total de résistance (hospitaliers+externes ) pour la Ciprofloxacine = 15.63 %
- Total de résistance (hospitaliers+externes ) pour la Lévofloxacine =3.29 % [105]

#### 2.1.1.6 RESISTANCES A LA RIFAMPICINE, FOSFOMYCINE ET L'ACIDE FUSIDIQUE :

Les résistances se font essentiellement par mutation survenant à des fréquences élevées. Les résistances plasmidiques existent pour la fosfomycine et l'acide fusidique mais rares. La fréquence élevée des mutations rend obligatoire l'utilisation de ces agents en association.[110]

**En Algérie**, le pourcentage des résistances du *Staphylococcus aureus* pour l'année 2018 est comme suit :

- Total de résistances (hospitaliers+externes ) pour la Rifamycine =2.07 %
- Total de résistances (hospitaliers+externes ) pour la Fosfomycine =3.23%
- Total de résistances (hospitaliers+externes ) pour l'acide fusidique =24.02 % [105]

## 2.2 BACTERIES DU GENRE ENTEROCOQUE :

Les Entérocoques sont des bactéries qui ont longtemps été classées au sein du genre *Streptococcus*. Le genre *Enterococcus* a été créé en 1984 et regroupe désormais 27 espèces. Elles sont des bactéries cocci à Gram positif qui en raison de leur capacité à survivre dans des milieux hostiles, peuvent également contaminer l'environnement extérieur (sol, eaux, aliments) et hospitalier.

La faible pathogénicité des entérocoques explique que les infections dues à cet organisme sont souvent acquises en milieu de soins. Les deux espèces presque exclusivement rencontrées en clinique sont l'*Enterococcus faecali* (*E.faecali*) et l'*Enterococcus faecium* (*E.feacium*). L'acquisition rapide de multiples résistances antimicrobiennes a conduit à l'adaptation de clones spécifiques d'*E.faecium* en milieu hospitalier, collectivement connus sous le nom de complexe clonal 17 (CC17). CC17 *E. faecium* est responsable d'une proportion importante des infections nosocomiales, qui peuvent entraîner une morbidité et une mortalité sévères. [60]

Les infections nosocomiales à entérocoques sont majoritairement d'origine urinaire en association avec des anomalies de l'arbre urinaire ou une instrumentation urologique. On les isole en second lieu dans des prélèvements de plaies abdominales et pelviennes où ils sont associés à une flore polymicrobienne. L'entérocoque peut causer aussi des bactériémies avec ou sans endocardites, des méningites, des sepsis néonataux et beaucoup plus rarement, des infections respiratoires.

### 2.2.1 RESISTANCES ACQUISES :

#### 2.2.1.1 RESISTANCE AUX AMINOSIDES :

Le premier mécanisme de résistance décrit en 1970 a été la résistance de haut niveau aux aminoglycosides, laquelle s'est rapidement répandue sur le globe dès le milieu des années 80 avec la mise en évidence de déterminants de résistance portés sur des éléments génétiques mobiles. Ces gènes codent pour 3 types d'enzymes : les phosphotransférases (APH), les acétyltransférases (AAC) et les nucléotidyltransférases (ANT) qui vont pouvoir modifier les aminosides en différentes positions de leurs squelettes chimiques. Chez *E. faecium*, on peut retrouver chez de nombreuses souches responsables d'infections hospitalières et donc parfaitement adaptées à ce milieu, une enzyme bifonctionnelle appelée AAC(6')-Ie-APH(2'')-Ia dont les gènes codants sont portés par un transposon de type Tn5281. La présence de cette enzyme bifonctionnelle a pour conséquence l'apparition d'une résistance de haut niveau à tous les aminosides utilisables en clinique (excepté la streptomycine), dont la gentamicine.

Cette résistance de haut niveau est également rencontrée chez les souches d'*E. faecalis*. Dès lors que ce type de résistance existe, l'utilisation thérapeutique des aminosides, même en association, n'est plus envisageable.[112][60]

### 2.2.1.2 RESISTANCE AUX BETALACTAMINES :

Les entérocoques sont intrinsèquement résistants aux céphalosporines par la production de protéine de liaison à la pénicilline 5 PBP5 de faible affinité. En revanche, les pénicillines(en particulier l'ampicilline) seules ou combinées avec un aminoglycoside représentent les drogues de choix pour le traitement des infections causées par l'entérocoque. Cependant, la résistance à l'ampicilline, qui est exceptionnelle chez *E. faecalis*, est devenue très fréquente chez *E. faecium*. Dans cette dernière espèce, la résistance est principalement due à la surexpression et/ou aux mutations d'un gène codant pour le PBP5 de faible affinité. Un autre mécanisme de résistance à l'ampicilline de haut niveau a été sélectionné in vitro, étant dû à la production de L, D-transpeptidase et D, D-carboxypeptidase b-lactam résistantes contournant l'activité D, D-transpeptidase des PBP.

Contrairement à l'ampicilline à médiation PBP5, cette L, Dtranspeptidase est inhibée par l'imipénem.[60], [62]

### 2.2.1.3 RESSTANCE AUX GLYCOPEPTIDES :

Le troisième mécanisme rapporté de résistance aux antibiotiques pour l'entérocoque est la résistance aux glycopeptides (vancomycine, téicoplanine). . Les premières souches d'entérocoque résistant à la vancomycine (ERV) ont été isolées à la fin des années 1980 en France et au Royaume-Uni, mais sans nécessairement impliquer des souches multi-résistantes ou des patients hospitalisés. L'apparition de la résistance a été attribuée à l'utilisation de l'avoparcine, un antibiotique utilisé en médecine vétérinaire comme facteur de croissance.

La résistance aux glycopeptides est due à la production de précurseurs de la paroi modifiés (terminés par D-alanyl-D-lactate ou D-alanylD-sérine) et à l'élimination des précurseurs naturels de haute affinité (terminés par D-Ala-D-Ala). Cette modification de cible résulte de la coopération de plusieurs gènes organisés en opéron codant pour l'ensemble des enzymes nécessaires à la reprogrammation du peptidoglycane. . Le changement porte sur l'extrémité du précurseur et fait disparaître une liaison hydrogène essentielle. Ainsi l'affinité de la vancomycine pour les précurseurs terminés par D-Ala-D-Lac devient mille fois moins élevée que celle pour les précurseurs sauvages (terminés en D-Ala-D-Ala).

Neuf types de résistance aux glycopeptides ont été décrits à ce jour, sur des critères phénotypiques et génotypiques .Huit correspondent à un mécanisme de résistance acquise (VanA, VanB, VanD, VanE, VanG, VanL, VanM et VanN) tandis qu'un seul est une caractéristique intrinsèque d'espèce (VanC chez *E. gallinarum* et *E. casseliflavus*).

Des gènes associés à la résistance aux glycopeptides, seuls les gènes VanA et VanB sont transférables et ont été régulièrement associés, en milieu hospitalier, à des épidémies d'*E. faecium* ou d'*E. faecalis* résistants à la vancomycine.

Le phénotype VanA confère une résistance inductible élevée à la vancomycine et à la téicoplanine, le phénotype VanB confère une résistance inductible de modérée à élevée à la vancomycine seulement.

L'opéron VanA est classiquement porté par un transposon (élément génétique mobile) de type Tn3 (Tn1546) et comprend cinq gènes impliqués dans la résistance aux glycopeptides (vanHAXYZ) et deux gènes de régulation (vanRS). Le gène vanH code pour une déshydrogénase qui réduit le pyruvate en D-Lac et fournit un substrat pour la ligase codée par le gène vanA qui catalyse la formation d'un depsipeptide<sup>2</sup> D-Ala-D-Lac. Après diverses étapes, ce depsipeptide est finalement incorporé au peptidoglycane en cours d'élongation. Cependant, la résistance ne peut s'exprimer puisque la synthèse bactérienne de précurseurs sauvages persiste et qu'il suffit qu'un petit nombre gagne la surface de la bactérie pour que la vancomycine s'y fixe et interrompe la synthèse de la paroi. L'élimination de ces précurseurs « sensibles » est la tâche du gène vanX qui code pour une D,D-dipeptidase, qui hydrolyse le dipeptide D-Ala-D-Ala formé par la ligase naturelle Ddl, et du gène vanY qui code pour une D,D-carboxypeptidase qui élimine le D-Ala terminal des précurseurs en cas d'élimination incomplète du D-Ala-D-Ala par vanX. Enfin, l'expression de l'opéron vanA est contrôlée par un système de régulation à deux composants, un activateur transcriptionnel et un capteur histidine-kinase, codés respectivement par les gènes vanR et vanS . [113]–[116]

Selon le Réseau Algérien de Surveillance des Résistances des Bactéries aux Antibiotiques, la répartition des ERV aux seins des BMR chez les patients hospitalisés pour l'année 2018 était de 0,07 % pour *E. faecalis* soit 7 cas et 0.69 % pour l'*E. faecium* soit 73 cas.[105]



## 2.3 LES BACTERIES DE LA FAMILLE DES ENTEROBACTERIES :

La famille des Entérobactéries constitue la famille de bacille à gram négatif la plus large et la plus hétérogène[117].Elles doivent leur nom au fait qu'elles vivent dans les intestins des humains et des animaux, y compris les insectes.[118]

La classification épidémiologique (sérologique) des entérobactéries est basée sur la présence d'antigènes : l'antigène somatique « O » localisé au niveau de la paroi bactérienne, l'antigène flagellaire « H » retrouvé chez les bactéries mobiles et l'antigène « K » situé sur la capsule. [119]

La majorité des entérobactéries peut causer une infection chez l'être humain[120].*E. coli*, suivie par *K. pneumoniae* et *K. oxytoca*, sont les bactéries les plus incriminées dans les infections nosocomiales, notamment les infections du tractus urinaire, du tractus respiratoire et les bactériémies. L'espèce *Cronobacter* (précédemment *Enterobacter*) *sakazakii* est associée aux cas de septicémies, de méningites et d'entérocolite nécrosante chez les nouveau nés, spécialement chez les prématurés au niveau des unités de soin intensifs. [121]

### 2.3.1 RESISTANCES ACQUISES :

Les résistances aux antibiotiques chez les entérobactéries sont le plus souvent dues à des gènes mobiles capturés à partir de diverses espèces bactériennes puis transférés vers des plasmides. Ces derniers peuvent véhiculer entre les différentes espèces bactériennes, voire, différents genres.

Cependant, les mutations chromosomiques jouent aussi un rôle important dans l'induction et/ou l'augmentation des résistances aux antibiotiques.[122]

#### 2.3.1.1 RESISTANCE AUX BETA-LACTAMINES :

Le mécanisme de résistance aux bêta-lactamines le plus répandu chez les entérobactéries est la production de bêta-lactamases, enzymes codées par les gènes « bla », qui inactivent le cycle beta-lactame en l'hydrolysant.

Les bêta-lactamases ont été groupées en 4 groupes : classe A à classe D. [122]

- **Les bêta-lactamases de classe A**
  - La classe A comprend les enzymes a spectre élargi, notamment celles des groupes blaTEM et blaSHV, largement répandues chez *E.coli* et *Klebsiella spp.* Elles confèrent une résistance aux pénicillines et aux céphalosporines plus anciennes.[120]

- Les bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) sont apparues après l'introduction des céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération et les inhibiteurs de bêta-lactamases [122]. Elles sont définies comme étant les enzymes produites par certaines bactéries capables d'hydrolyser les céphalosporines à spectre étendu. Les molécules les plus utilisées en milieu hospitalier telles que la ceftazidime, ceftriaxone et cefotaxime sont devenues inefficaces contre les bactéries productrices de BLSE. Il existe 3 importants types de BLSE : TEM, SHV et CTX-M. [123]. Les enzymes de type CTX-M confèrent une résistance au céfotaxime. Certains variants, dont le CTX-M 15, ont des mutations particulières qui entraînent une résistance de haut niveau au ceftazidime. [122]
- Certaines enzymes de cette classe sont des carbapénèmases. Les plus importantes d'entre elles sont celles de type KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase). Elles sont souvent associées à *K. pneumoniae* mais peuvent être trouvées chez *E. coli*, *Enterobacter* et d'autres espèces [122]. Les carbapénèmases de type KPC confèrent une résistance à toutes les  $\beta$ -lactamines, y compris les pénicillines, les céphalosporines et les carbapénèmes. Elles sont inhibées par l'acide clavulanique et le tazobactam [124], mais sont sensibles à l'action inhibitrice de certains acides boroniques qui sont parfois utilisés dans les tests de détection. D'autres carbapénèmases de classe A  $\beta$  (GES, IMI, Sme, NMC-A) engendrent une diminution de sensibilité aux carbapénèmes. Elles restent rares. Les carbapénèmases de type NMC-A (*E. cloacae*), Sme (*S. marcescens*) sont particulières car produites à partir de gènes chromosomiques acquis et inductibles. Leur niveau de production est faible et n'induit pas de résistance aux céphalosporines de 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> génération. [125]

- **Les bêta-lactamases de classe B**

Elles comprennent les métallo-B-lactamases (MBLs), les imipénèmases (IMP), les vérona-intégrine MBLs (VIM) et les New Delhi MBLs (NDM-1). [126]

Ce sont des enzymes zinc dépendantes [125] qui confèrent une résistance à presque toutes les  $\beta$ -lactamines, aux inhibiteurs de bêta-lactamases, aux céphalosporines notamment la ceftazidime et à certains, voire tous les carbapénèmes, mais restent sensibles à l'aztréonam. [122]

- **Les bêta-lactamases de classe C**

Ces bêta-lactamases ont été identifiées chez plusieurs espèces d'entérobactéries à l'exception de *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *P. mirabilis*, *Salmonella* et plusieurs espèces *Citrobacter*. Ce sont des céphalosporinases de haut niveau qui confèrent une résistance aux inhibiteurs de bêta-lactamases, tel que l'acide clavulanique, ainsi qu'aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération. [122]

Les gènes qui codent pour ces enzymes (ampC chromosomiques) sont en général associés aux gènes de régulation (ampR, etc) qui contrôlent leur expression ou leur dérégulation.



L'ampD cytoplasmique empêche une surexpression de l'ampC. Une mutation au niveau de l'ampD ou, plus rarement, l'ampD entraîne une hyperproduction de ces bêta-lactamases. [125]

- **Les bêta-lactamases de classe D**

Les enzymes de classe D sont appelées OXA pour oxacillinase. C'est un groupe varié comprenant différentes sous-familles et variants. On retrouve chez les entérobactéries les enzymes OXA-1/OA-30-like qui incluent une résistance à la céfépime, OXA-48 et ses variants ainsi que OXA-181 qui peut hydrolyser les carbapénèmes entraînant une résistance de faible niveau à ces antibiotiques. [122], [126]

- **La résistance aux carbapénèmes:**

C'est la capacité d'une bactérie à survivre et à croître dans des concentrations significatives de carbapénème [127]. Les Centres pour le contrôle et la prévention des maladies aux États-Unis définissent les entérobactéries résistantes aux carbapénèmes comme étant des entérobactéries non sensibles aux carbapénèmes ou qui produisent des carbapénémases. [128]

Trois mécanismes majeurs sont responsables de cette résistance :

- La production de carbapénémases (classe A, B et D)
- La production de pompes à efflux qui éliminent activement les carbapénèmes.
- La modification ou la perte de porines entraînant une réduction de la perméabilité. [120], [127]

### 2.3.1.2 RESISTANCE AUX FLUOROQUINOLONES :

L'acquisition d'une résistance de haut niveau aux fluoro-quinolones apparaît comme un processus comportant de multiples étapes impliquant plusieurs mutations au niveau des gènes chromosomiques ainsi que des déterminants d'origine plasmidiques.

Les cibles des quinolones et des fluoro-quinolones sont les enzymes ADN gyrase and topoisomérase IV. Des mutations au niveau de l'ADN gyrase et/ou la topoisomérase IV sont associées à cette résistance. Chez *E.coli*, les mutations de l'ADN gyrase sont observées dans une région particulière des sous-unités Gyr et Par nommée « QRDR » pour quinolone resistance-determining region. [129]. Les mutations des sous-unités de la topoisomérase IV semblent exister en même temps que celles de l'ADN gyrase. Elles jouent un rôle important dans les résistances à haut niveau. [122]

Les déterminants d'origine plasmidique sont associés à une résistance sub-clinique vis-à-vis de différentes quinolones et fluoroquinolones, en produisant une augmentation de la concentration minimale inhibitrice (CMI) vis-à-vis de l'acide nalidixique de 8 fois et vis-à-vis

des différentes fluoroquinolones de 8 à 64 fois. En outre, ce plasmide facilite la sélection de souches mutantes à niveaux élevés de résistance aux fluoroquinolones [129]

Les gènes responsables de ce phénotype codent pour une protéine QNR de la famille des pentapeptides qui diminuent la liaison de l'ADN gyrase et de la topoisomérase IV à l'ADN inhibant ainsi l'action des quinolones.[122]

Deux types de pompes à efflux interviennent dans cette résistance : la pompe qepA appartenant à la famille MFS et la pompe OqxAB qui appartient à la famille RND. La seconde confère une résistance à olaquinox (utilisé comme stimulateur de croissance chez les animaux), mais aussi à d'autres molécules, telles que chloramphénicol, triméthoprime, acide nalidixique, norfloxacine et ciprofloxacine. [130]

### 2.3.1.3 RESISTANCE A LA COLISTINE :

Les mécanismes de cette résistance ont été identifiés chez certains membres de la famille des entérobactéries, tel que *E. coli*, *Salmonella spp.*, *Klebsiella spp.*, et *Enterobacter spp.*, et sont méconnus chez les autres espèces. Ces mécanismes semblent être reliés à des mutations chromosomiques non transférables horizontalement. [131]

Cependant, jusqu'à présent un seul mécanisme a été identifié comme étant transférable grâce aux gènes *mcr* médiés par des plasmides. [132]

La protéine MCR-1 fait partie de la famille des phosphoéthano-lamine transférases dont l'expression chez *E. coli* et *K. pneumoniae* aboutit à l'addition de pEtN sur le lipide A et donc à une diminution de sensibilité aux polymyxines [96]. L'existence de *mcr-1* entraîne également une résistance aux lysozymes. [133]

Ce gène transmissible a été déterminé chez plusieurs genres appartenant à la famille des entérobactéries dont *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, et *Cronobacter spp.*

La capsule bactérienne joue un rôle dans la résistance à la colistine. En effet, il a été démontré que les polysaccharides capsulaires protègent contre les peptides antimicrobiens cationiques, y compris la colistine. De plus, le nombre de couches qui forment cette capsule est relié au niveau de résistance, par exemple, *K. pneumoniae* qui dont la capsule est formée de plusieurs couches possède une résistance à la colistine plus élevée que les bactéries qui en ont moins.[91]

## 2.4 ACINETOBACTER BAUMANNII :

Il existe actuellement plus de 50 espèces appartenant au genre Acinetobacter. La majorité d'entre elles sont non pathogènes excepté quelques-unes qui sont opportunistes chez l'homme [134] dont *A. baumannii* qui est maintenant considéré comme une menace mondiale dans le milieu de la santé, principalement en raison de sa capacité à acquérir rapidement des mécanismes de résistance conduisant parfois à des impasses thérapeutiques. [135], [136]

*A. baumannii* est un coccobacille à gram négatif qui peut survivre dans des conditions environnementales difficiles comme la dessiccation ou des pH extrêmes. [137] Il est le plus souvent responsable de pneumopathies associées à la ventilation mécanique ou les bactériémies associées à des cathéters. Il est retrouvé moins fréquemment dans les infections urinaires, les infections de la peau, les endocardites, les méningites suite à des dérivations du LCR et les infections post traumatiques. [134]

*A. baumannii* peut être transmis au contact des patients affectés. Il est retrouvé dans leur environnement clinique directe y compris sur les équipements médicaux. La contamination du matériel d'assistance respiratoire et des dispositifs médicaux associés constitue la principale source d'infection. [138]

### 2.4.1 RESISTANCES ACQUISES :

La capacité d'acquérir la multirésistance et à persister dans un milieu difficile fait d'*A. baumannii* un des pathogènes les plus craints dans le milieu hospitalier [139]. Pour y arriver, il a combiné une variété de mécanismes associant mutations, acquisition de séquences d'insertion jouant le rôle de promoteur de gènes silencieux ou acquisition de gènes de résistance à partir d'espèces plus ou moins proches sous la forme de plasmides, transposons ou cassettes d'intégrons. [140]

#### 2.4.1.1 RESISTANCE AUX BETA-LACTAMINES :

##### 2.4.1.1.1 LES BETA-LACTAMASES :

La production de bêta-lactamases est chromosomique ou acquise. Divers supports génétiques sont retrouvés : le gène *bla*TEM92 a été localisé sur un transposon (*Tn3*-like) le gène *bla*CTX-M-15 sur un plasmide et le gène *bla*VEB-1 sur un intégron. [140]

- **Pénicillinases**

Ces enzymes sont inhibées par l'acide clavulanique et le tazobactam. Elles confèrent la résistance aux pénicillines à large spectre (ticarcilline, piperacilline). [139]

- **Hyperproduction de céphalosporinase**

Ce mécanisme se produit grâce à la présence d'une séquence d'insertion IS*Abal* en amont du gène *blaampC* et jouant le rôle de promoteur de ce dernier. [141]

Il en résulte l'inactivation de la ceftazidime, comme l'ensemble des C3G. [140], [142]

- **Bêta-lactamases a spectre étendu (BLSE)**

Les BLSE sont généralement d'origine plasmidiques. Leur acquisition est un phénomène rare chez *Acinetobacter* et confère une résistance à l'ensemble des bêta-lactamines sauf les carbapénèmes. Les enzymes PER-1 (et sa variante PER-7), VEB-1, TEM-92, CTXM- 2, SHV-12, SHV-5 et plus récemment CTX-M-15 sont des exemples de BLSE responsables de cette résistance. [143]

- **Bêta-lactamases conférant la résistance aux carbapénèmes**

Des enzymes conférant la résistance acquise aux carbapénèmes ont été caractérisées dans les différentes classes moléculaires de bêta-lactamases (la classification d'Amblér), on note principalement les enzymes suivantes :

- Parmi la **classe A de Amblér**, on retrouve les enzymes **GES-11 ou GES-14**, les enzymes de type KPC (pour «*Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase*») et ses variantes (KPC-2, -3,-4,-10). Elles sont inhibées par l'acide boronique. [140]
- Les **metallo-bêta-lactamases** de la classe B ont la particularité d'inactiver l'ensemble des bêta-lactamines à l'exception des monobactames[144].Ces enzymes sont zinc-dépendantes et sont inhibées par l'EDTA mais pas par l'acide clavulanique, ni la cloxacilline.[140]
- Les enzymes de la **classe D**, les oxacillinases, sont les plus impliquées dans la résistance aux carbapénèmes chez *A. baumannii*. Cette classe d'enzymes est hétérogène et compte plusieurs groupes d'oxacillinases qui hydrolysent les carbapénèmes notamment les oxa 23 ou 23-like, les oxa 24-like, les oxa 51/69-like, les oxa 58-like, oxa 143 et oxa 37[137].Les gènes codant les enzymes acquises sont souvent associées à des intégrons de classe 1 ou à des séquences d'insertion. [141]

#### 2.4.1.1.2 AUTRES MECANISMES DE RESISTANCE AUX BETA-LACTAMINES :

Le nombre de porines existant chez *A. baumannii* est bas ce qui le rend beaucoup moins perméable que l'*E.coli*. [140]

Les pompes à efflux jouent un rôle important dans la résistance aux antibiotiques.

Il existe chez *Acinetobacter* plus de 40 types de pompe (MFS, MATE, SMR,ABC)[140]. Parmi elles, 3 pompes RND et 2 pompes MFS ont été impliquées dans l'efflux d'antibiotiques. Le système RND est le plus retrouvé chez *A.baumannii*. La plupart des gènes codant pour ces pompes sont retrouvés sur des intégrons, transposons ou plasmides. [139]

#### 2.4.1.2 RESISTANCE AUX FLUOROQUINOLONES :

Le mécanisme de résistance le plus fréquent est représenté par des mutations spontanées au niveau des gènes *gyrA*, *gyrB* et *parC*, gènes à l'origine de l'ADN gyrase et la topoisomérase IV. Des études ont associé l'apparition d'un niveau élevé de résistance à la mutation de ces 3 gènes.[141]

Un autre mécanisme joue un rôle important dans cette résistance, les pompes à efflux. Les systèmes de types RND en sont responsables.[140]

#### 2.4.1.3 RESISTANCE AUX POLYMYXINES :

L'utilisation de la colistine, reste parfois la seule alternative face aux infections à *A.baumannii* résistant aux carbapénèmes.

Deux mécanismes majeurs sont mis en cause. Le premier est dû à des mutations au niveau des gènes (*lpxA*, *lpxC*, and *lpxD*), entraînant la perte des lipopolysaccharides, cible de la colistine [145], le deuxième, implique un système de régulation à 2 composants (PmrAB) causant la modification de la membrane externe de la bactérie. [146]

## 2.5 PSEUDOMONAS AERUGINOSA :

*Pseudomonas aeruginosa* est une bactérie gram négatif, ubiquitaire, capable de survivre dans l'environnement. C'est un germe pathogène opportuniste capable de causer des infections aiguës ou chroniques grave particulièrement chez les patients immunodéprimés. [147], [148]. Il est retrouvé dans plusieurs habitats y compris le corps humain, les sols, l'environnement hospitalier, et en milieu humide (l'eau étant son réservoir principal)[149].

Quatre types de pigments sont produits par *Pseudomonas spp*: pyocyanine (bleu-vert), pyoverdine (jaune-vert fluorescent), pyorubine (rouge) and pyomelanine (noir)[150]. La pyocyanine est produite par 90-95% des *Pseudomonas aeruginosa* [151].

*P. aeruginosa* est largement associé aux infections acquises en milieu hospitalier[152]. Actuellement *Pseudomonas spp* représente la cause majeure des bactériémies acquises en milieu hospitalier qui peuvent être d'origine respiratoire (pneumonies communautaires ou acquises sous ventilation assistée), causées par des infections du tractus urinaire (infections liées aux soins : sondes, cathéters...), par la pose des cathéters veineux centraux ainsi que par les infections de la peau et des tissus mous.[148]

### 2.5.1 RESISTANCES ACQUISES

#### 2.5.1.1 RESISTANCE AUX BETA-LACTAMINES

- **Les bêta-lactamases**

Le mécanisme le plus fréquent est la surproduction de cephlosporinases chromosomique AmpC induite par des mutations génétiques (celle des gènes *dacB* et *ampD* étant les plus en cause)[153]. En plus de ce phénomène, la résistance aux Beta-lactamines, y compris à l'association ceftolozane/tazobactame et ceftazidime/avibactame, peut être due à des mutations qui entraînent une modification de la structure de l'AmpC.[154], [155]

Ces mécanismes engendrent une augmentation de la résistance à toutes les classes de Beta-lactamines sauf les carbapénèmes. [156]

Plusieurs bêta-lactamases à spectre étendu de classe A selon la classification d'Amber ont été retrouvées chez *P. aeruginosa* dont les types PER, VEB, GES et BEL. Ces enzymes sont responsables de la résistance contre les carboxypenicillines, ureidopenicillines, les céphalosporines de 3ème et 4ème génération et l'atzréonam. Elles restent sensibles aux carbapénèmes et sont inhibées à un certain degré par l'acide clavulanique et le tazobactam. [148]

Les enzymes de classe D, les oxacillinases, se retrouvent chez le *P. aeruginosa* grâce à un transfert horizontal de matériel génétique (, sauf pour l'OXA-50 qui est naturelle chez la bactérie. Les oxacillinases produites par mutation des gènes OXA-2 et OXA-10 confèrent une résistance aux carboxypenicillines, ureidopenicillines, ceftazidime, cefepime et

aztréonam[154], [157].De plus, elles ne sont pas inhibées par les inhibiteurs de bêta-lactamases, ce qui rend leur identification par les méthodes conventionnelles plus difficile. [148]

*P. aeruginosa* produit des carbapénemases de type KPC ou GES-2 appartenant à la classe A d'Amber et, en grande majorité, des métallo-bêta-lactamases de la classe B (de type IMP, VIM, NDM, SPM, et GIM).

Les MBLs ont un large spectre d'activité touchant toutes les bêta-lactamines y compris les carbapénèmes (imipénème et méropénème) et sont résistants aux inhibiteurs de bêta-lactamases.

Seul l'aztréonam peut résister à l'action des MBLs mais la sensibilité de ces dernières est rarement observée car l'activité de ces enzymes est souvent associée à d'autres mécanismes de résistance.[148]

- **Autres mécanismes (non enzymatiques)**

D'autres mécanismes autres que ceux cités interviennent dans l'acquisition de la résistance aux bêta-lactamines :

- L'inactivation de la protéine OprD des porines suite à des mutations [158]est le principal mécanisme de résistance aux carbapénèmes chez *P. aeruginosa*. [159]
- La résistance aux carbapénèmes peut résulter de mutations au niveau des régulateurs des pompes à efflux. La surexpression de MexAB-OprM entraîne l'augmentation des CMI de la majorité des bêta-lactamines sauf imipénème, alors que la surexpression de MexXY est impliquée dans la résistance au céfépime. [160]

### 2.5.1.2 RESISTANCE AUX FLUOROQUINOLONES

La résistance aux fluoroquinolones est généralement due à des mutations au niveau de l'ADN gyrase (*gyrA* et/ou *gyrB*) et de la topoisomérase IV (*parC* et/ou *parE*)[161].Une résistance de haut niveau aux fluoroquinolones chez *P. aeruginosa* implique la combinaison de mutations au niveau des gènes *GurA-T83* et *ParC-s87* [162].La surexpression des pompes à efflux joue aussi un rôle dans cette résistance. En effet, la surexpression de MexEF-OprN ou de MexCD-OprJ est associée à une résistance de haut niveau à cette classe d'antibiotiques.[163]

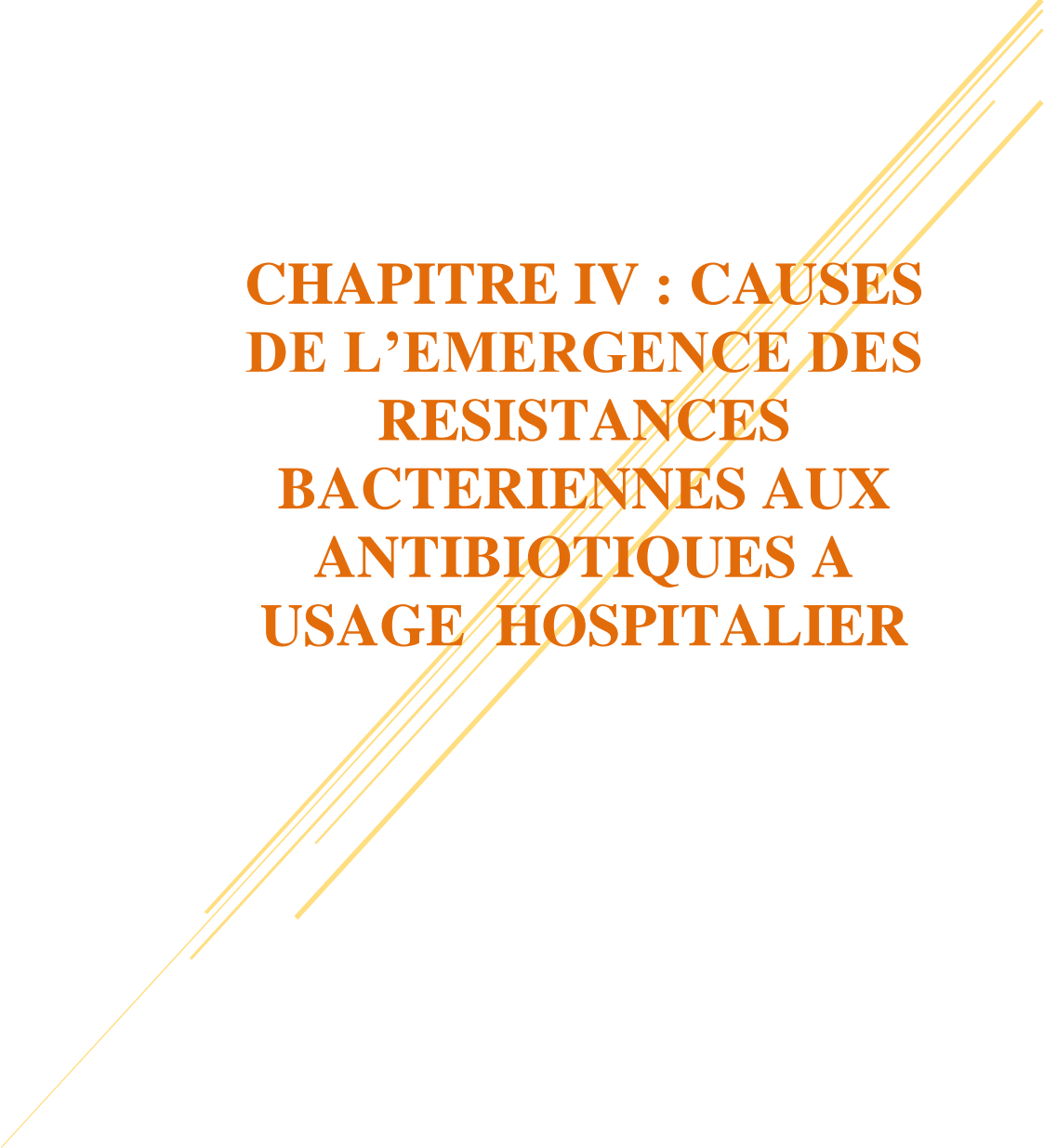
### 2.5.1.3 RESISTANCE AUX POLYMYXINES

Bien que la résistance aux polymyxines (colistine et polymyxine B) soit globalement basse (<5%), elle ne cesse d'augmenter ces dernières années. Cette augmentation est due à

leur utilisation comme traitement de dernier recours dans le traitement des infections nosocomiales causées par les souches MDR/XDR. La résistance aux polymyxines résulte le plus souvent de la modification des lipo-polysaccharides induite par l'addition du groupement 4-amino-4-deoxy-L-arabinose dans la structure de lipide A.[164]



---



**CHAPITRE IV : CAUSES  
DE L'EMERGENCE DES  
RESISTANCES  
BACTERIENNES AUX  
ANTIBIOTIQUES A  
USAGE HOSPITALIER**

---

---

## CHAPITRE IV : CAUSES DE L'EMERGENCE DES RESISTANCES BACTERIENNES AUX ANTIBIOTIQUES A USAGE HOSPITALIER

En milieu hospitalier le recours aux antibiotiques est primordiale afin de préserver la santé des patients contre les différentes infections quelles soit liés aux soins ou non. Les antibiotiques les plus utilisés en milieux hospitalier sont les bêta-lactamines avec leurs différentes sous classes à savoir les céphalosporines de 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup>, et 4<sup>ème</sup> génération, les carbapenemes, et les pénicillines, les glycopeptides, les quinolones ainsi que les polymyxines sont aussi bien utilisés, cependant une utilisation rationnelle est qui tend à optimiser ces thérapies est très difficile à réaliser pour plusieurs causes.

### **1 MESUSAGE DES ANTIBIOTIQUES EN MEDECINE HUMAINE :**

On entend par mésusage des antibiotiques plusieurs approches qui finissent toutes par le développement des résistances bactériennes aux antibiotiques :

#### **1.1 LA SURCONSOMMATION :**

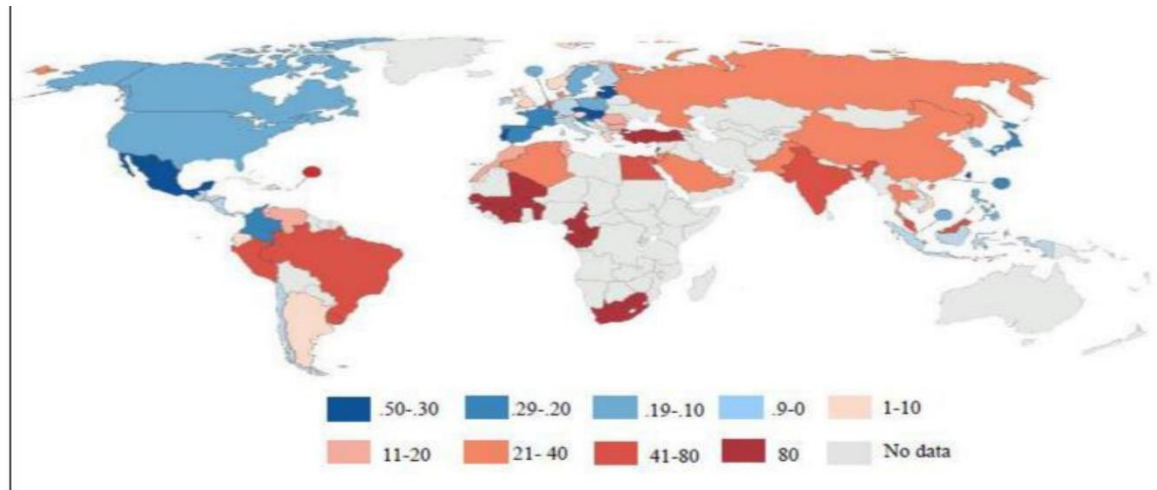
Le développement et l'utilisation massive des antibiotiques en thérapie représentent un vrai défi pour la médecine de demain.

Plus nous comptons sur les antibiotiques, plus les bactéries développent une résistance par rapport à ces derniers, ce qui rend le traitement des infections beaucoup plus difficile.

Les antibiotiques, utilisés pour la première fois dans les années 1940, sont probablement l'avancement le plus vital dans l'histoire de la médecine et sans aucun doute, les utilisations fréquentes d'antibiotiques augmentent les chances de résistance bactérienne.

Les problèmes liés au développement et à la propagation de la résistance aux antibiotiques dans les hôpitaux a augmenté depuis le début des années 1960 et sont actuellement considérées comme un risque majeur pour la pratique clinique avec des taux de mortalité et couts de soins importants. À cet égard, de nombreux experts ont estimé qu'il faut réduire le mésusage et la surutilisation des antibiotiques si nous voulons réduire la prévalence des résistances. [165], [166]

D'autre part, la consommation d'antibiotiques chez l'homme augmente globalement de jour en jour. Il est montré dans la figure suivante :



**Figure 15: Variation en pourcentage de la consommation d'antibiotiques par habitant 2000–2010, par pays [167]**

L'utilisation inappropriée d'antibiotiques conduit au développement d'un écosystème microbien progressivement résistant aux antibiotiques. Ceci est clairement indiqué par la haute prévalence de résistance aux antibiotiques chez les *Shiguella*, *Salmonella*, *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli*, *Neisseria gonorrhoe*, *Mycobacterium tuberculosis*, infections à *Sptreptococcus pneumoniae* et à *Haemophilus influenzae*. [168]

La résistance aux antibiotiques est également fréquente dans la flore intestinale humaine. [169]

De nos jours, il est très courant que certains médecins donnent des antibiotiques à leurs patients lorsqu'ils pourraient ne pas être utiles. Par exemple, un patient avec un rhume peut faire pression sur un médecin pour qu'il prescrive un antibiotique parce que le patient espère trouver une solution rapide à sa maladie. Les antibiotiques sont mal utilisés car de nombreux patients ne les prennent pas en fonction de leurs instructions du médecin. Ils peuvent arrêter de prendre leurs antibiotiques trop tôt, avant que leur maladie soit complètement guérie. Cela permet aux bactéries de devenir plus résistantes sans les tués complètement. Certains patients conservent les médicaments inutilisés et les prennent plus tard pour une autre maladie, ou les transmettent à d'autres membres de leurs famille ou amis malades. Ces pratiques peuvent entraîner des erreurs. [165], [166]

Des antibiotiques utilisés ainsi vont surement développer des résistances.

En plus de l'automédication les antibiotiques sont surconsommés pour les saisons suivantes :

- Manque de tests microbiologiques ;
- Pression commerciale.
- La demande et les attentes perçues par les médecins
- Les pharmaciens copiant les prescriptions.
- Médecins de quartier et dispensation d'antibiotiques pour des affections courantes comme le rhume, maux de gorge et diarrhée.
- Incitations pour les pharmaciens à faire des bénéfices.[166]

## 1.2 TRANSFERT DES GENES DE RESISTANCES :

Les bactéries ont développé des défenses contre les antibiotiques grâce au processus de transfert horizontal des gènes. Essentiellement, les bactéries n'ont pas besoin de se reproduire pour transmettre leurs gènes protecteur contre les antibiotiques. Ils peuvent simplement transmettre ces gènes à d'autres bactéries. Une étude a révélé que les bactéries traversant le colon peuvent transférer ses gènes de résistance à d'autres formes de bactéries.[170], [171]

## 1.3 LA DOSE SUBOPTIMALE :

Afin de minimiser les conditions susceptibles de favoriser le développement de l'antibiorésistance et de réduire les risques d'échec du traitement, il est important que les antibiotiques soient pris correctement, en suivant les instructions de posologie et de durée du traitement. Il est important de noter que la posologie ou la durée inappropriée du traitement antibiotique sont des facteurs importants du développement de la résistance. C'est pourquoi il est essentiel d'Optimiser les indices pharmacocinétiques / pharmacodynamiques des antibiotiques afin que les doses de traitement et la durée soient calculées correctement. [172]

## 1.4 RECOURS A LA MONOTHERAPIE :

L'optimisation de l'utilisation des antibiotiques impose la recherche d'une efficacité maximale, de conséquences écologiques minimales sur l'évolution des flores bactériennes, d'une moindre toxicité, et du meilleur rapport coût/bénéfice. Dans le but d'augmenter la bactéricidie, d'élargir le spectre antibactérien, voire de prévenir l'émergence de mutants résistants, les antibiotiques sont souvent utilisés en association. L'apparition de molécules dotées de CMI plus basses ou d'un spectre plus étendu n'a cependant pas conduit les cliniciens à remettre en cause l'intérêt des associations. Les recommandations établies par le groupe d'experts ont exclu : - les pneumopathies communautaires ; - les méningites communautaires ; - la maladie tuberculeuse ; - les endocardites primitives ; - les infections

primitives du tractus digestif (typhoïde...) ; - les infections fongiques isolées ou associées ; - la pathologie infectieuse néonatale. Les  $\beta$ -lactamines prescrites avec un inhibiteur des  $\beta$ lactamases ne sont pas considérées comme une association. Dans l'expression des recommandations, la nécessité d'un traitement chirurgical associé, parfois élément essentiel de la guérison. [173], [174]

## **2 RECOURS AUX ANTIBIOTIQUES DANS L'AGRICULTURE ET L'ELEVAGE :**

Une question clé est la suivante : l'utilisation d'antibiotiques chez les animaux peut-elle favoriser le développement des super bactéries résistantes aux antibiotiques difficiles à traiter et qui rendent les gens malades ? Et si c'est possible, qu'elles peuvent engendrer comme maladie par la suite, et s'il existe des risques théoriques, ou l'utilisation actuelle chez les animaux pourrait menacer pour la santé humaine.

La menace pour la santé publique de la surutilisation des antibiotiques chez les animaux destinés à l'alimentation est réelle et en augmentation. Les humains sont en risque en raison de la présence potentielle de superbactéries dans la viande et la volaille, et à la migration générale de ces superbactéries dans l'environnement, où elles peuvent transmettre leur immunité génétique à antibiotiques contre d'autres bactéries. De nombreuses organisations de santé, y compris l'American Medical Association, l'American Public Health Association, Infectious Disease Society of America et l'Organisation mondiale de la santé, se sont mis d'accord et ont appelé à une réduction significative de l'utilisation d'antibiotiques pour l'alimentation animale.[175]–[177]

### **2.1 DEVELOPPEMENT DE L'ANTIBIORESISTANCE DES BACTERIES D'ORIGINE ANIMALE :**

Considérée pendant de nombreuses années comme un problème relevant de la médecine hospitalière, on sait désormais que la résistance aux antibiotiques connue depuis longtemps concerne également la médecine vétérinaire. En effet, l'Homme et l'animal partageant le même environnement (bactéries, virus, etc.) et les mêmes antibiotiques, leur santé relève de fait d'une seule et même santé « One Health »[175]

Certaines voies de transmission de bactéries antibiorésistantes de l'animal à l'Homme, et réciproquement sont bien connues, par exemple la voie alimentaire. Lorsqu'un aliment est contaminé par une bactérie comme *Salmonella* ou *Campylobacter*, le consommateur peut être infecté. Si cette bactérie est résistante aux antibiotiques, il y a transmission des bactéries antibiorésistantes chez l'Homme.

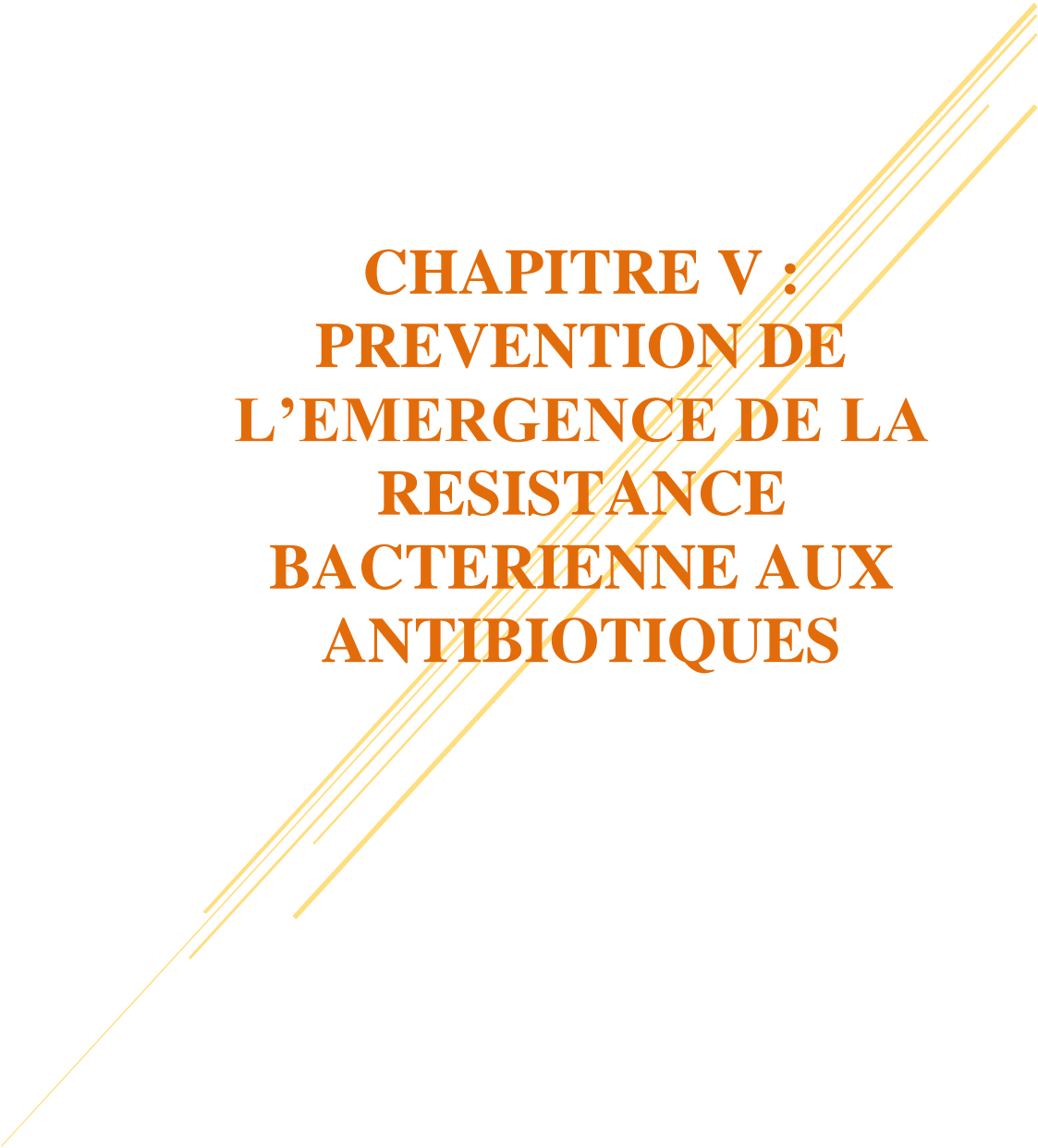
Un autre exemple est l'exposition professionnelle. Par exemple, des éleveurs de porcs ont davantage de risque que la population générale d'être infectés par le staphylocoque doré résistant à la méticilline (SARM) de leurs porcs.

On peut enfin citer des exemples de transmission inverse, de l'Homme à l'animal. Par exemple, on a trouvé des souches de SARM d'origine hospitalière à l'origine d'infections chez des chiens ou des bovins.

Actuellement, la voie alimentaire et le contact direct (professionnels d'élevage, propriétaires d'animaux) sont les deux voies reconnues de transmission de bactéries antibiorésistantes entre l'animal et l'Homme. »

Des axes de recherche existent également sur le rôle de l'environnement dans la dissémination de la résistance aux antibiotiques (eau, sol, effluents d'élevage et d'hôpitaux, etc.). Il est important de comprendre comment l'antibiorésistance (les bactéries et/ou les gènes) circule entre ces différents compartiments. Enfin, on peut citer des programmes de recherche pour identifier de nouvelles pistes thérapeutiques (vaccins, nouveaux antibiotiques, etc.) ou de nouveaux moyens de diagnostic, plus rapides et plus précis. [176]–[179]

---



**CHAPITRE V :  
PREVENTION DE  
L'EMERGENCE DE LA  
RESISTANCE  
BACTERIENNE AUX  
ANTIBIOTIQUES**

---

## **CHAPITRE V : PREVENTION DE L'EMERGENCE DE LA RESISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES**

### **1 DIMINUER L'EMERGENCE DE SOUCHES RESISTANTES :**

Au sein de la population bactérienne visée par le traitement, la proportion de mutants résistants varie selon l'espèce et selon l'antibiotique. Par exemple, la proportion de bactéries mutantes résistantes aux  $\beta$ -lactamines par hyperproduction de céphalosporinase, est d'environ  $10^{-6}$  pour *Enterobacter cloacae*, mais seulement de  $10^{-10}$  pour *Escherichia coli*. La proportion de mutants résistants à la fois à deux antibiotiques est beaucoup plus faible puisque égale au produit des proportions de mutants résistant à chacun des deux antibiotiques. [171]

Le nombre absolu de mutants résistants est ainsi toujours en relation directe avec la proportion de mutants et la taille de la population bactérienne (inoculum). La sélection, sous traitement, de mutants résistants est conditionnée par les paramètres pharmacodynamiques. Elle n'est possible que si la concentration de l'antibiotique au sein du site infectieux est supérieure à la CMI de l'antibiotique vis-à-vis de la population sensible et inférieure à la CMI de l'antibiotique vis-à-vis de la sous-population résistante. De manière générale, le risque de sélection est particulièrement élevé :

- Pour certains antibiotiques comme la rifampicine, les fluoroquinolones, l'acide fusidique, la fosfomycine ;
- Pour certaines bactéries comme *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter spp*, *Serratia spp* et les staphylocoques méti-R.... [180]

En pratique, il est particulièrement élevé pour les bactéries hospitalières en cause lors d'infections nosocomiales vis-à-vis des antibiotiques habituellement utilisés :

- *Staphylococcus aureus* méti-R, lors d'un traitement par rifampicine, acide fusidique, ou fosfomycine,
- Bacilles à Gram négatif naturellement producteurs de céphalosporinases chromosomiques inductibles (*P. aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Citrobacter freundii*, *Providencia*, *Morganella*) lors du traitement par une céphalosporine de 3e génération ou une pénicilline à large spectre,
- *P. aeruginosa* et traitement par l'imipénème ;
- *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter spp.* et *Serratia spp.* ... lors d'un traitement par une fluoroquinolone. [165]



Ces situations conduisent à recommander une association de deux antibiotiques, non affectés par un même mécanisme de résistance, et pénétrant tous deux correctement au site de l'infection, afin d'obtenir une bithérapie effective [171]. Il est nécessaire de rappeler qu'il faut utiliser des posologies suffisantes et un rythme d'administration prenant en compte les propriétés pharmacodynamiques de chacun des partenaires de l'association de manière à assurer :

- a. Une concentration élevée au pic pour les aminosides ;
- b. Une concentration résiduelle élevée pour les glycopeptides ;
- c. Une aire sous la courbe optimale pour les fluoroquinolones ;
- d. Un rythme d'administration des  $\beta$ -lactamines adapté à leur demi-vie d'élimination.

Enfin, il faut mentionner que la réduction de l'inoculum bactérien (chirurgie, drainage), toujours recommandée, concourt aussi à la réduction du risque de sélection de mutants résistants.[165]

## 2 NOTION DE ONE HEALTH :

Tout comme chez l'homme, les bactéries résistantes aux antibiotiques peuvent être sélectionnées chez l'animal. Ces bactéries peuvent ensuite être transmises à l'homme par la chaîne alimentaire, par le biais des eaux usées provenant des exploitations. Ceci appelle à revoir la vision de la santé en reconnaissant l'interdépendance entre la santé humaine, la santé animale et celle des écosystèmes. [181]

De très nombreuses initiatives internationales ont été mises en œuvre ces dernières années afin de lutter contre la résistance aux antibiotiques dont le concept One Health (Une seule santé en français) qui est défini en 2008 et qui reconnaît la nécessité d'une expertise collective par le renforcement du partenariat et de la coordination entre l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) , l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE) afin de gérer plus efficacement les problématiques sanitaires comme l'antibiorésistance et faciliter le rapprochement entre secteurs et disciplines pour relever ce nouveau défi. [182]

## 3 QUELQUES ETAPES POUR CONTROLER LA SURUTILISATION DES ANTIBIOTIQUES :

Si nous voulons ralentir l'émergence et la propagation de la résistance aux antimicrobiens, nous devons prendre quelques mesures et actions nécessaires comme suit :

- La surveillance (locale, régionale et internationale) de la résistance aux antimicrobiens.

- 
- Des directives et un comité sur l'utilisation des antibiotiques.
  - L'utilisation d'antibiotiques dans les hôpitaux devrait être réglementée et rationalisée.
  - Détection et prise de conscience du problème de la résistance aux antimicrobiens par microbiologie laboratoire et médias publics
  - Détection et ciblage de la résistance et éducation sur la résistance aux antibiotiques fabricants, prescripteurs, distributeurs et consommateurs en continuant éducation et autres moyens.
  - Les vaccins pour prévenir les maladies infectieuses doivent être encouragés dans tous conditions.
  - L'hygiène et l'assainissement doivent être améliorés et pratiqués.
  - L'état nutritionnel doit être maintenu et amélioré.
  - Les directives suivantes pour l'utilisation des antibiotiques doivent être suivies :
    - a. Diagnostiquer d'abord les infections - qu'elles soient de nature communautaire ou nosocomiale ;
    - b. Isoler ou prédire le pathogène infectant ;
    - c. Connaissance de la sensibilité aux antibiotiques du pathogène dans la localité, pays et région ;
    - d. Consulter le microbiologiste clinique pour avis, si nécessaire ;
    - e. Sélectionnez un médicament bactéricide de premier choix à spectre étroit et à faible coût approprié
    - f. Prescrire pour une durée appropriée ;
    - g. Assurer une concentration adéquate sur le site de l'infection ;
    - h. Informez le patient des effets secondaires potentiels.
  - Enfin, une collaboration internationale, pour une utilisation prudente et rationnelle des antimicrobiens humains et animaux grâce à des réglementations plus strictes en matière de commercialisation, de vente, d'utilisation et de consommation de ces médicaments. Elle est essentielle pour la prévention et le contrôle des résistances aux antimicrobiens parmi les micro-organismes. Et tous les efforts pour contenir le problème doivent inclure fabricants, prescripteurs, distributeurs et consommateurs d'agents antimicrobiens pour travailler dans un groupe. [176], [179], [180]

---



**PARTIE  
PRATIQUE**

---

---



**PRESENTATION DE  
L'ETUDE**

---

## **PRESENTATION DE L'ETUDE**

### **1 LIEU DE L'ETUDE :**

Notre étude a été menée au niveau du Centre Hospitalo-universitaire de Blida. Les données concernant la consommation des antibiotiques ont été recueillies au niveau de la pharmacie centrale tandis que celles des résistances ont été collectées au niveau du laboratoire central, unité de microbiologie.

### **2 OBJECTIF :**

Ce travail a été mené dans le but d'établir en parallèle l'état des lieux de la consommation des antibiotiques à large spectre et l'évolution de cette consommation au fil des années d'un côté et l'évolution de la résistance bactérienne aux mêmes antibiotiques. Le but ultime est de contribuer à la surveillance de l'émergence de l'antibiorésistance souvent liée à la surconsommation des antibiotiques.

---

The page features a decorative graphic consisting of several parallel diagonal lines in a golden-brown color, extending from the bottom-left towards the top-right. The lines are of varying lengths and are positioned behind the central text.

# **MATERIELS ET METHODES**

---

---

## MATERIELS ET METHODES

### 1 TYPE ET PERIODE DE L'ETUDE :

Il s'agit d'une étude rétrospective qui présente les données la consommation des antibiotiques à large spectre et l'antibiorésistance au niveau des services à haut risque infectieux du CHU de Blida et ce, durant une période de 04 années allant de 2016 à 2019.

### 2 CRITERES D'INCLUSION :

Sont inclus dans notre étude :

- Les services présentant des activités à haut risque infectieux :
  - Service de réanimation / Urgences Médico-Chirurgicaux (UMC)
  - Service de neurochirurgie
  - Service de chirurgie générale
  - Service d'orthopédie / traumatologie
- Les antibiotiques à large spectre à visée systémique à usage hospitalier exclusif (Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System :classification J01 de l'ATC – OMS)
- Les principales BMRs :
  - *Acinetrobacter baumannii* multirésistant
  - *Staphylococcus aureus méthicillino* résistant et de sensibilité diminuée aux Glycopeptides.
  - *Pseudomonas aeruginosa* multirésistant
  - Les Entérocoques résistants aux Glycopeptides.
  - Les bactéries de la famille des entérobactéries multirésistantes

### 3 COLLECTE DE DONNEES :

- **Consommation des antibiotiques :**

Les données, exprimées en unité commune de dispensation (UCD), ont été recueillies à partir des supports de gestion de la pharmacie centrale du CHU de Blida, à savoir :

- Les fiches de stock
- Le logiciel de gestion EPIPHARM
- Le logiciel de gestion INABEX version 16.5.4.0

- **La résistance bactérienne :**

L'étude de la sensibilité aux antibiotiques a été faite selon les recommandations nationales en vigueur, à savoir, selon le fascicule de standardisation de l'antibiogramme édition 2014.

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

Les données de résistances aux antibiotiques ont été obtenues grâce au logiciel WHONET 5.6.

Elles sont exprimées en pourcentage de résistance parmi les souches testées sachant que sont considérées comme résistantes.

$$\text{Taux de résistance} = \frac{\text{Nombre de souches résistantes (R)}}{\text{Total testées}}$$



---



# **RESULTATS ET OBSERVATIONS**

---

## RESULTATS ET OBSERVATIONS

### 1 RESULTATS DE L'EXPLOITATION DES DONNEES RECEUILLES DES CONSOMMATIONS DES ANTIBIOTIQUES

#### 1.1 ETUDES DES CONSOMMATIONS PAR ANNEE :

##### 1.1.1 RESULTATS DE L'ANNEE 2016 :

- CONSOMMATION GLOBALE :

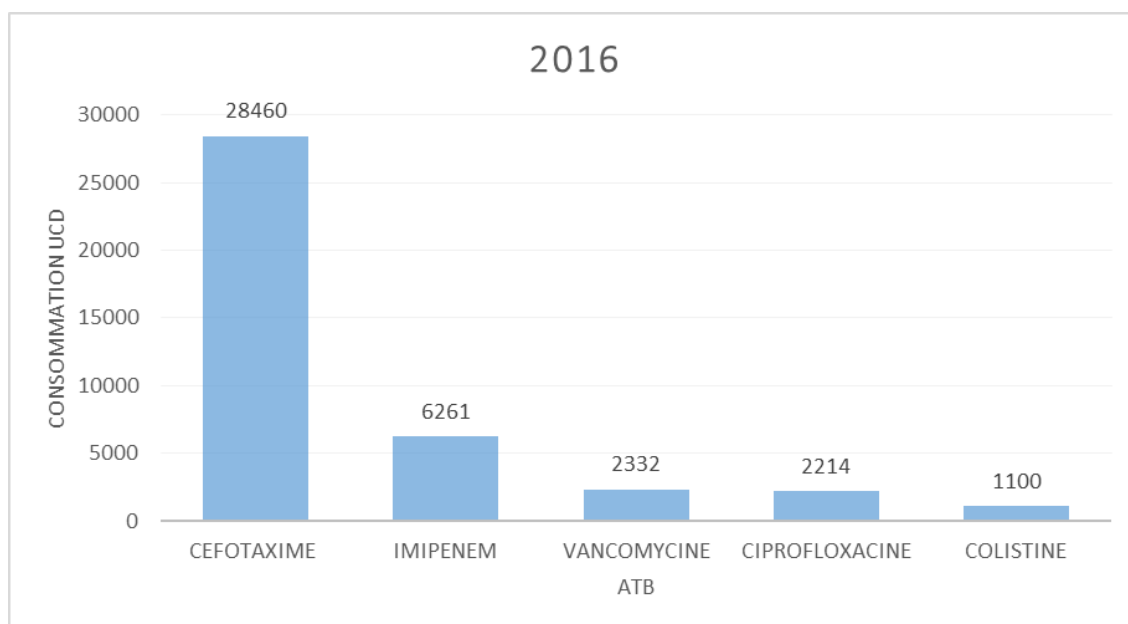
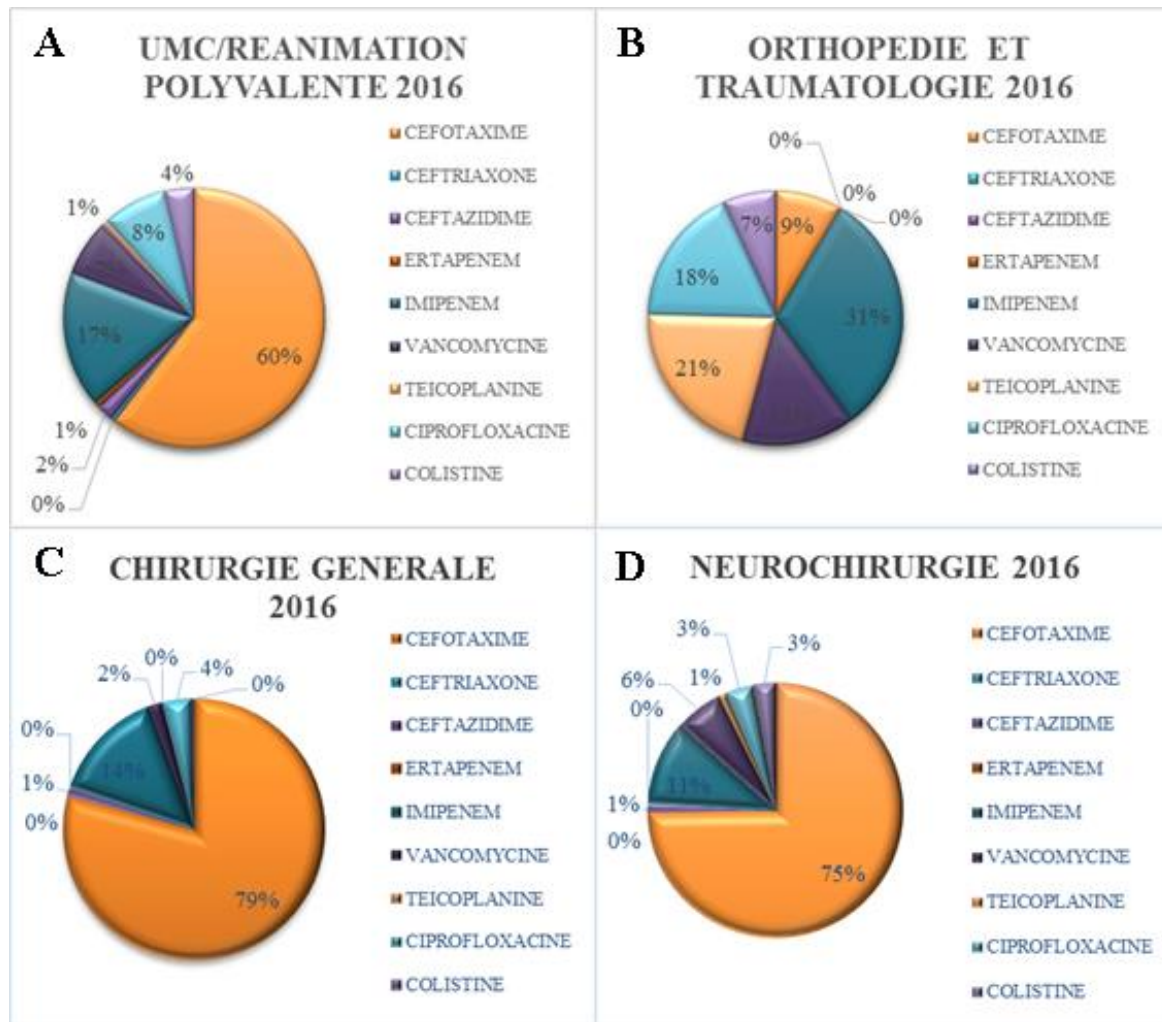


Figure 16: Profil de la consommation globale des antibiotiques à large spectre d'action au niveau du CHU de Blida pour l'année 2016

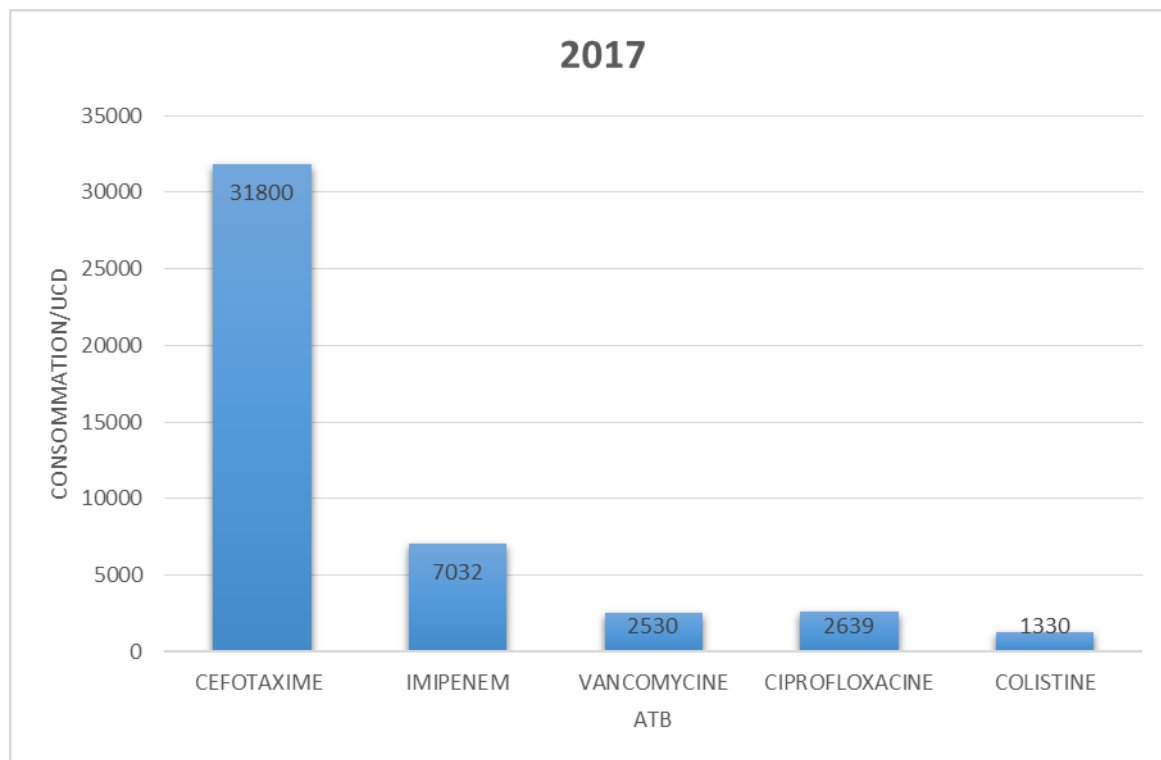
- CONSOMMATION PAR SERVICE :



**Figure 17: Profil de la consommation des antibiotiques à large spectre d'action au niveau des principaux services du CHU de Blida pour l'année 2016**

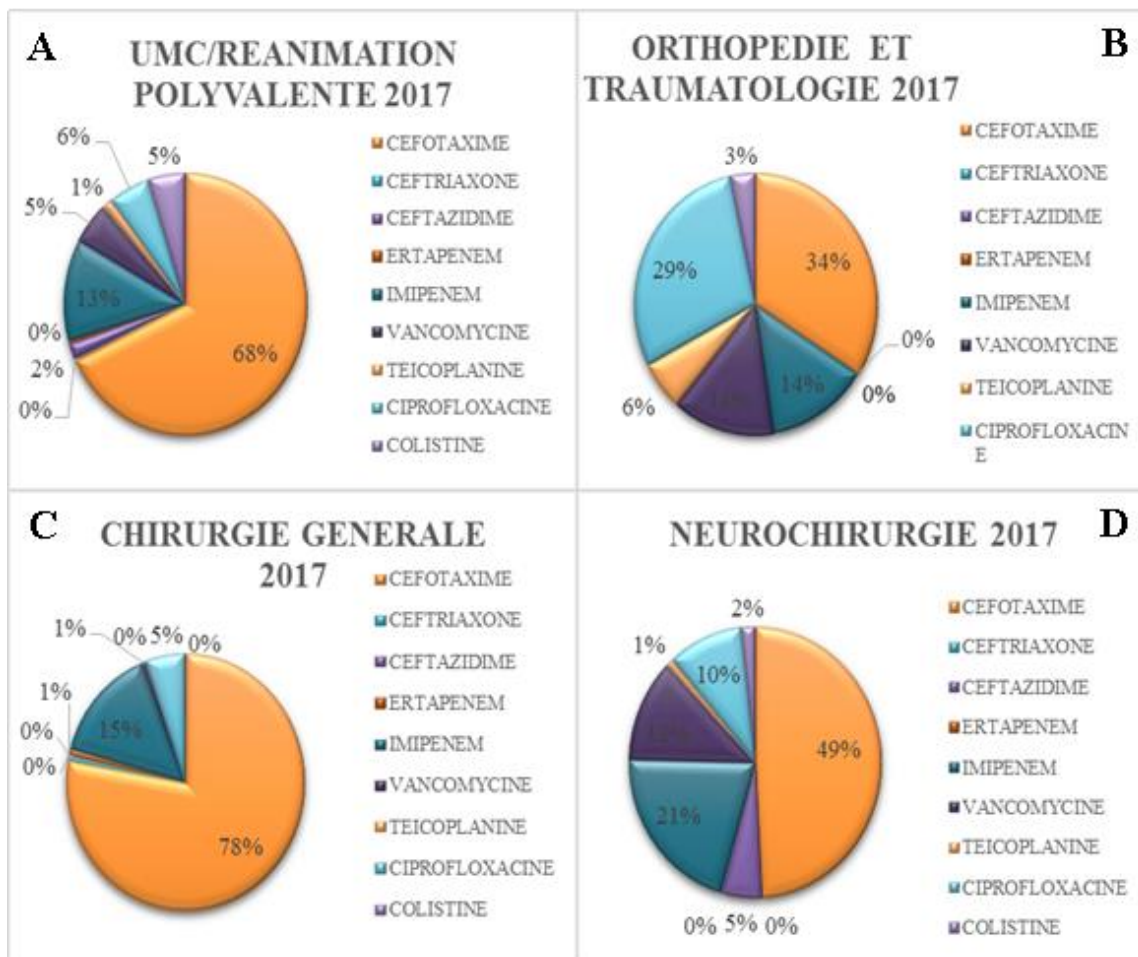
La figure 18 et la figure 19 montrent que le Céfotaxime qui est une céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération occupe la première place des consommations dans l'ensemble des services, à préciser le service de la Chirurgie générale, de la Neurochirurgie et celui des UMC /Réanimation polyvalente. L'imipénème vient en deuxième place suivi de la vancomycine, de la ciprofloxacine puis de la colistine.

A l'égard des services cités, le service d'Orthopédie et Traumatologie a consommé durant l'année 2016 l'imipénème (31%) en premier ordre, Teicoplanine en 2ème et la ciprofloxacine en 3ème ordre. La consommation du Céfotaxime ne représente que 9 % de l'ensemble des consommations de ce service.

**1.1.2 RESULTATS DE L'ANNEE 2017 :****• CONSOMMATION GLOBALE :**

**Figure 18: Profil de la consommation globale des antibiotiques à large spectre d'action au niveau du CHU de Blida pour l'année 2017**

• **CONSOMMATION PAR SERVICE :**



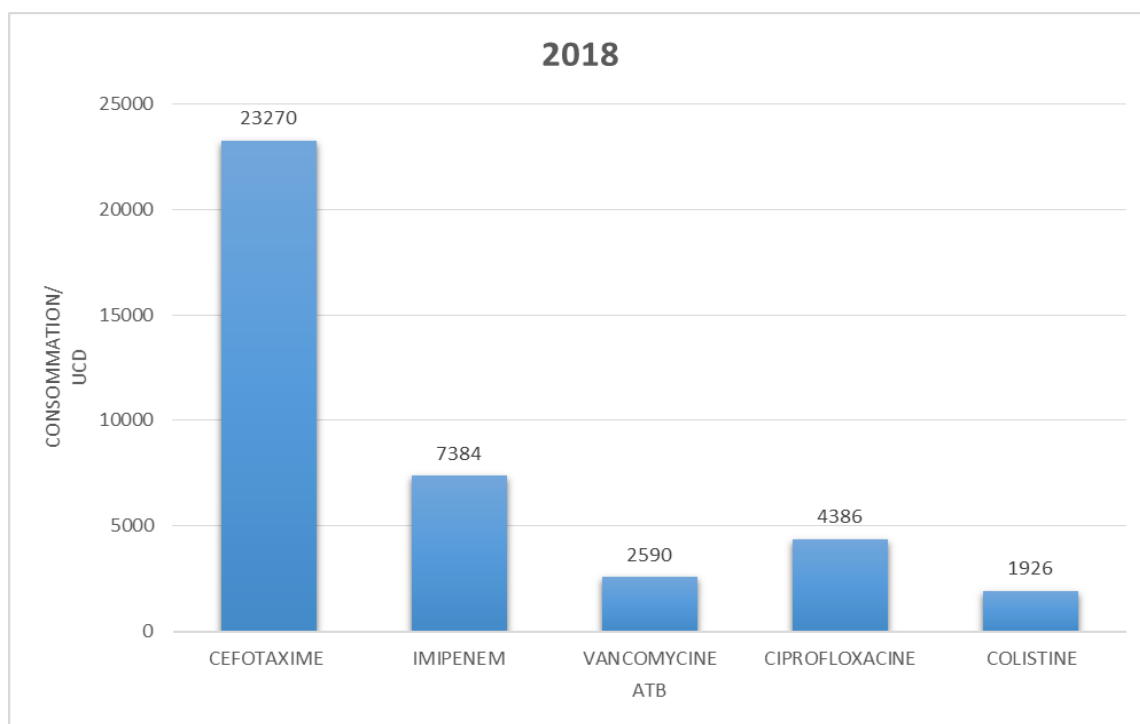
**Figure 19: Profil de la consommation des antibiotiques à large spectre d'action au niveau des principaux services du CHU de Blida pour l'année 2017**

En 2017, on note que les antibiotiques sont utilisés par les services à des proportions similaires à celles de l'année précédente, avec une légère augmentation de la consommation pour tous les antibiotiques. Le céfotaxime reste l'antibiotique le plus utilisé au niveau des services des UMCs/Réanimations, de chirurgie générale et de neurochirurgie suivi de l'imipénème et de la ciprofloxacine. On souligne cependant la hausse de consommation de la vancomycine par le service de neurochirurgie (12% contre 6% en 2016)

Les consommations du service de l'Orthopédie Traumatologie ont montré cette année une consommation du Céfotaxime (34%) en premier, celle de la Ciprofloxacine en deuxième (29%) puis une égalité entre l'Imipénème et la Vancomycine (14% pour les deux antibiotiques).

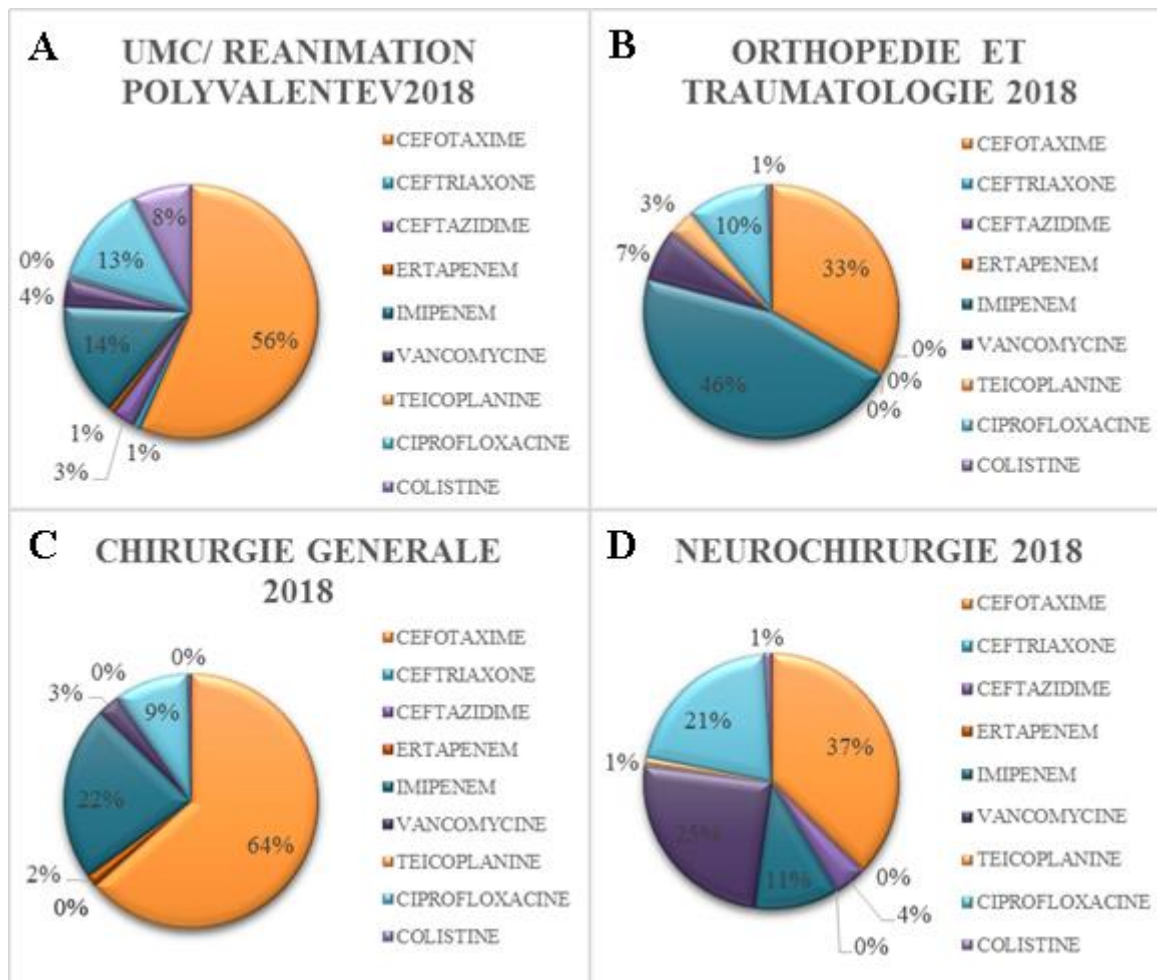
### 1.1.3 RESULTATS DE L'ANNEE 2018 :

- **CONSOMMATION GLOBALE :**



**Figure 20: Profil de la consommation globale des antibiotiques à large spectre d'action au niveau du CHU de Blida pour l'année 2018**

- CONSOMMATION PAR SERVICE :



**Figure 21: Profil de la consommation des antibiotiques à large spectre d'action au niveau des principaux services du CHU de Blida pour l'année 2018**

En 2018, le céfotaxime reste l'antibiotique le plus utilisé au niveau des services des UMCs/Réanimations, de chirurgie générale et de neurochirurgie, cependant, sa proportion a baissé au profit de celles de l'imipénème et de la ciprofloxacine (figure 23 A et C).

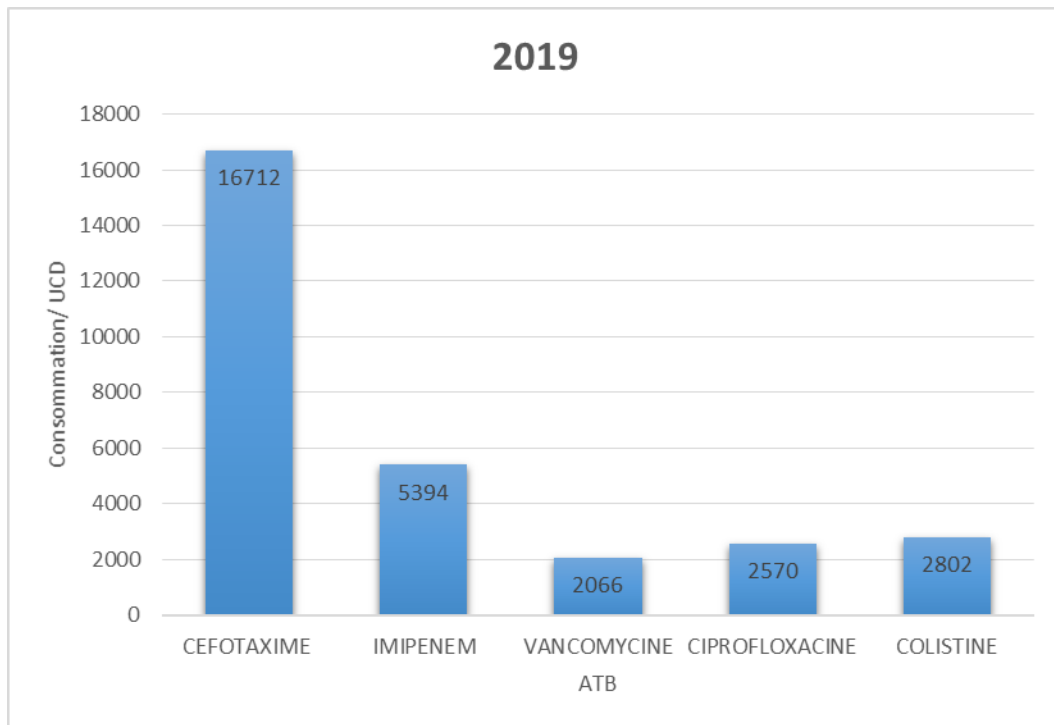
La figure 23 D montre une augmentation de l'utilisation de la vancomycine et de la ciprofloxacine par le service de neurochirurgie dépassant celle de l'imipénème.

Au niveau du service d'orthopédie/traumatologie, l'imipénème est majoritairement utilisé suivi du céfotaxime et de la ciprofloxacine.

L'augmentation de la consommation de la Colistine au niveau de tous les services est à souligner.

**1.1.4 RESULTATS DE L'ANNEE 2019 :**

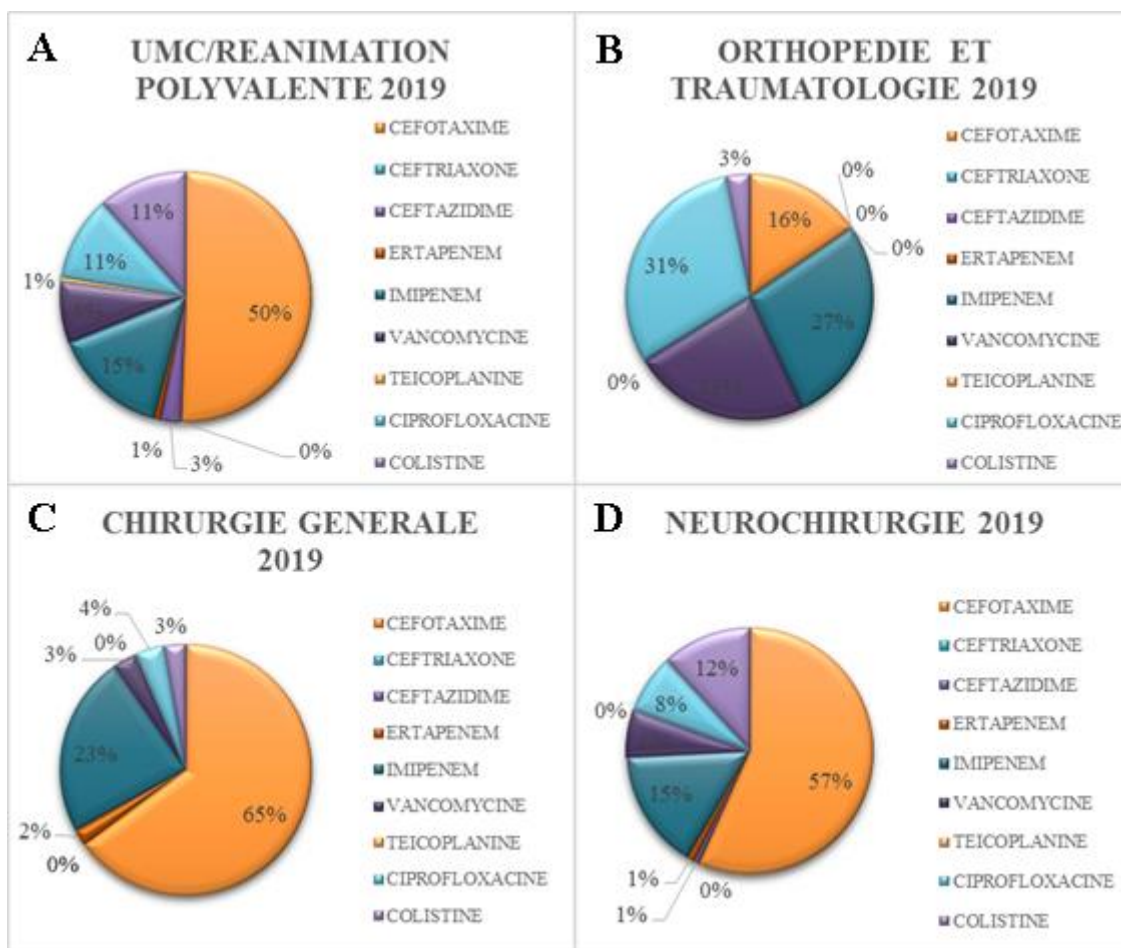
- **CONSOMMATION GLOBALE :**



**Figure 22: Profil de la consommation globale des antibiotiques à large spectre d'action au niveau du CHU de Blida pour l'année 2019**



• CONSOMMATION PAR SERVICE :



**Figure 23: Profil de la consommation des antibiotiques à large spectre d'action au niveau des principaux services du CHU de Blida pour l'année 2019**

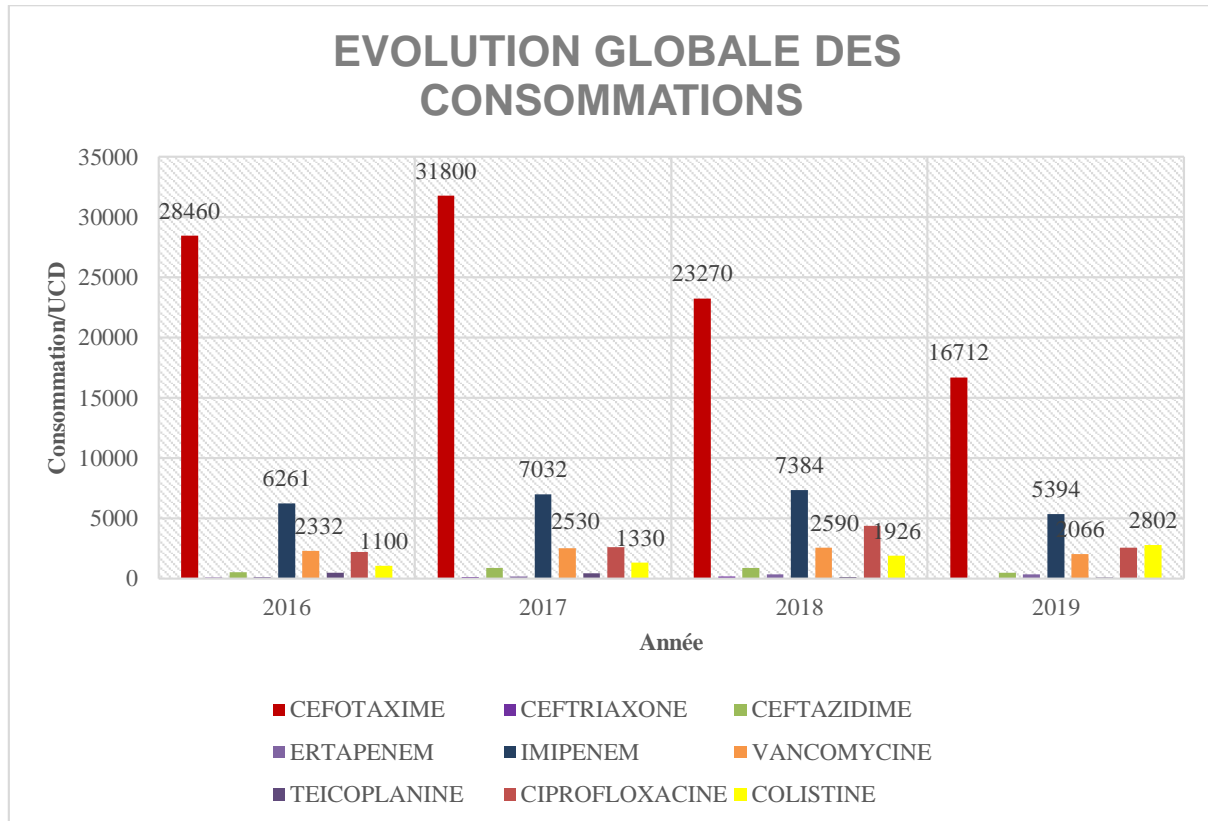
Dans l'ensemble, durant l'année 2019, la consommation du céfotaxime est majoritaire suivie de celle de l'imipénème puis de la colistine.

Au niveau des services concernés par l'étude, on remarque que les proportions de l'imipénème, de la ciprofloxacine et de la colistine sont importantes. En effet, au niveau du service des UMCs et de la chirurgie générale (figure 25 A et C), la consommation du céfotaxime est suivie par l'imipénème puis par celle de la colistine et de la ciprofloxacine à titre égal. La proportion de la consommation de la colistine est plus marquante (12%) au niveau du service de la neurochirurgie (figure 25 D)

Contrairement aux autres services, celui de l'orthopédie/traumatologie a consommé en 1<sup>er</sup> lieu la ciprofloxacine (31%) puis viennent l'imipénème (27%), la vancomycine (23%), le céfotaxime (16%) et la colistine (3%).

## 1.2 ETUDE DE L'EVOLUTION DE LA CONSOMMATION DES ANTIBIOTIQUES A LARGE SPECTRE DE L'ANNEE 2016 A L'ANNEE 2019 :

- **EVOLUTION GLOBALE :**



**Figure 24: Evolution globale des consommations des antibiotiques à large spectre d'action de 2016 à 2019**

L'étude de l'évolution de la consommation des antibiotiques à large spectre au niveau des services à haut risque infectieux (figure 26) montre que le céfotaxime est l'antibiotique le plus largement utilisé durant la période de 2016 à 2019, suivi de l'imipénème, de la vancomycine, de la ciprofloxacine et enfin de la colistine.

On note cependant, une diminution de la consommation du céfotaxime à partir de 2018 après un pic de 31800 unités consommées en 2017 ainsi que celle de l'imipénème et de la vancomycine en 2019 qui ont atteint respectivement un pic de 7384 et 2590 unités consommées en 2018.

En parallèle, on constate une augmentation progressive de la consommation de la ciprofloxacine et de la colistine au fil des années.

Il est important de préciser que l'indicateur utilisé pour exprimer la consommation, à savoir, l'unité commune de dispensation, correspond, pour chaque forme galénique, à la plus petite unité utilisée pour la dispensation des médicaments dans les établissements de soin. Dans notre étude, il s'agit d'injections.

Cet indicateur permet de mieux apprécier le nombre d'unités d'antibiotiques distribuées par la pharmacie centrale aux différents services durant une période donnée et, à posteriori, de donner une estimation fiable de leur consommation par ces services.

Néanmoins, il est nécessaire de disposer d'un système de mesure standard pour faciliter les comparaisons de la consommation d'antimicrobiens entre les établissements de soins, les pays et les régions.

La mesure la plus fréquemment employée est le nombre de doses définies journalières (DDJ). Il s'agit de la dose d'entretien quotidienne moyenne supposée pour un médicament utilisé dans son indication principale chez l'adulte. La DDJ n'est qu'une unité technique d'utilisation et ne reflète pas nécessairement la dose recommandée ou moyenne prescrite.

La DDJ pour les anti-infectieux est déterminée en règle générale sur la base d'une utilisation contre des infections de gravité modérée. Néanmoins, certains anti-infectieux n'étant employés que pour traiter des infections sévères, la DDJ qui leur est affectée est fixée en conséquence. Il n'est pas défini de DDJ séparées pour les enfants, ce qui rend les estimations à partir des DDJ pour les formulations pédiatriques plus difficiles à interpréter. Le nombre de DDJ est calculé comme suit :

$$\text{Nombre de DDD} = \frac{\text{Nombre total de grammes utilisés}}{\text{Valeur de la DDJ en grammes}}$$

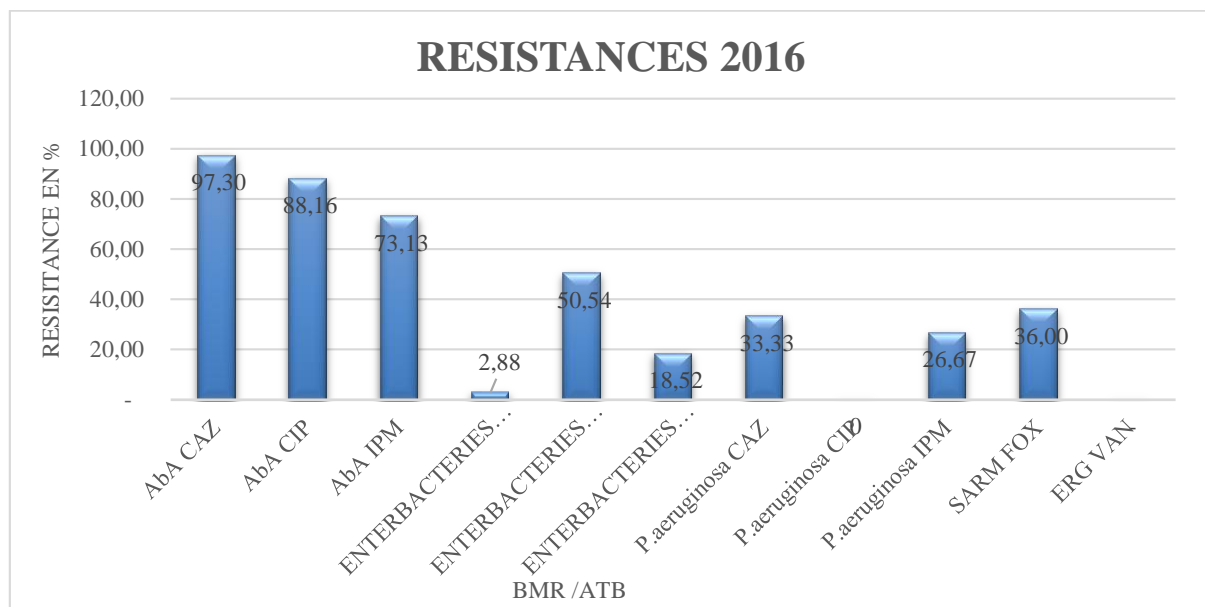
Où le nombre total de grammes de médicament utilisé est déterminé en sommant les quantités d'ingrédients actifs pour les diverses formulations (différents dosages des comprimés ou des gélules, formulations en sirop, injections, etc.) et les différentes tailles d'emballages.

## 2 PROFILS DE RESISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES

### 2.1 ETUDES DES RESISTANCES DES PRINCIPALES BMR PAR ANNEE :

L'étude de la sensibilité aux antibiotiques des isolats provenant des quatre services étudiés a montré une évolution variable au fil des années. Dans cette partie nous allons détailler les résultats de chaque année comme suivant :

#### 2.1.1 RESULTATS DE L'ANNEE 2016 :

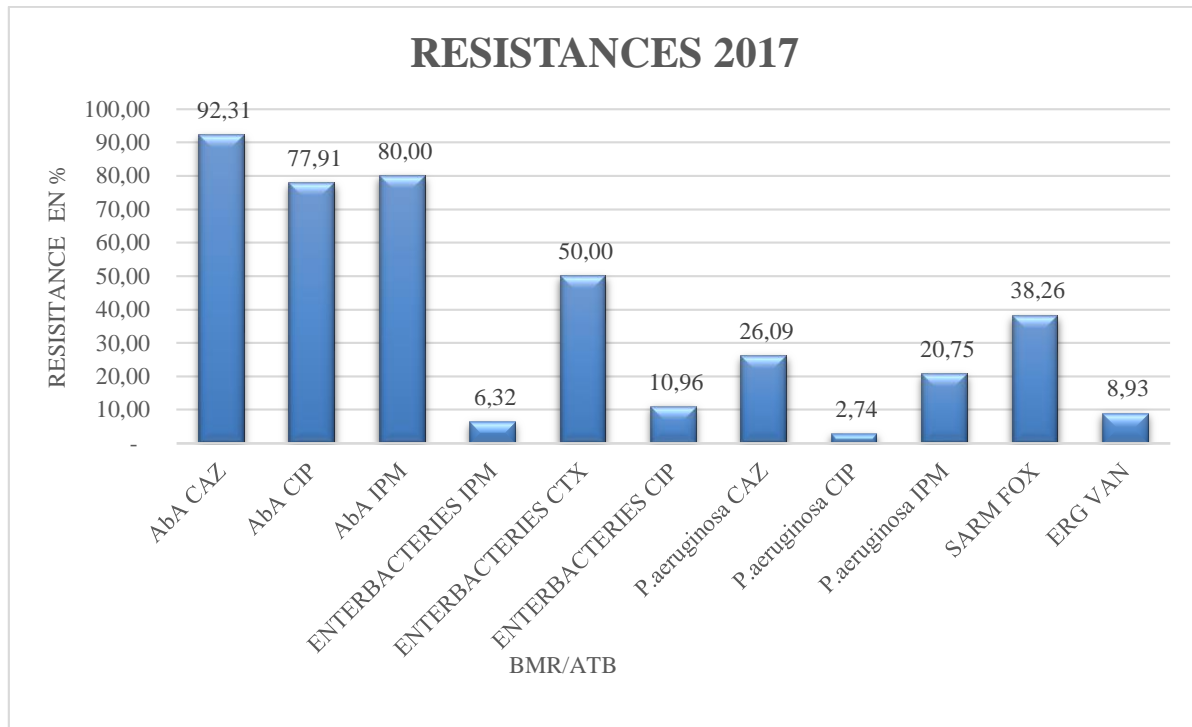


**Figure 25: PROFIL DES RESISTANCES DES PRINCIPALES BMR EN 2016**

Au cours de l'année 2016, Les souches multi résistantes d'*A. baumannii* étaient prédominantes (le taux de résistance à la Ceftazidime était de 97,30%, celui à la Ciprofloxacine de 88.15% et à l'Imipenem de 73.13%) suivies des ERC3G (Entérobactéries résistantes aux Céphalosporines 3eme Génération) à un taux de 50.54%, des SARM (36%) puis des *P. aeruginosa* résistants à la Ceftazidime (33.33%) et à l'Imipenem (26.67%).

Aucune souche d'Entérocoque résistante à la vancomycine n'a été détectée. Voir Figure 32

## 2.1.2 RESULTATS DE L'ANNEE 2017 :

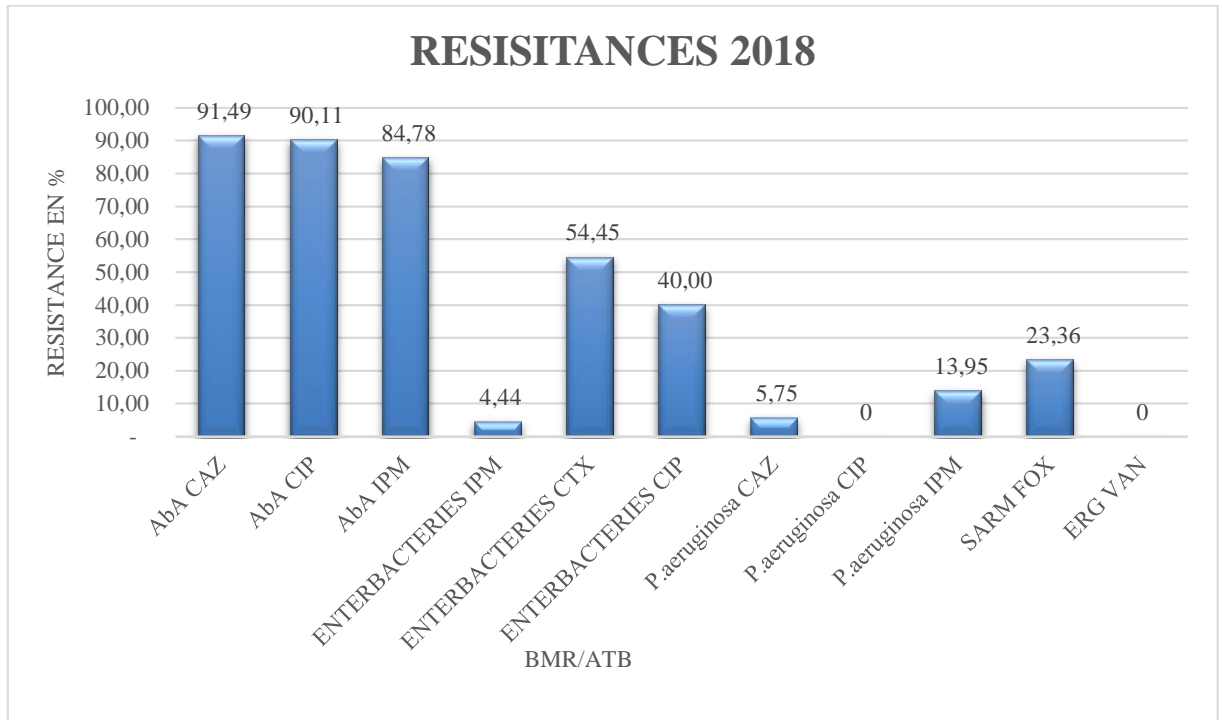


**Figure 26: PROFIL DES RESISTANCES DES PRINCIPALES BMR EN 2017**

La figure ci-dessus montre qu'au cours de l'année 2017, Les souches multi-résistantes d' *A. baumannii* gardent toujours le 1<sup>er</sup> rang , à des taux de résistances plus élevés que l'année précédente ,cependant la résistance d'*A.baumannii* à l'Imipenem est plus marquée que celle à la ciprofloxacine en comparant à l'année dernière .Les ERC3G (Entérobactéries résistantes aux Céphalosporines 3eme Génération) au deuxième rang ,les SARM puis les *P. aeruginosa* résistant à l'imipenème

Il est à noter que les souches résistantes à la vancomycine ont été détectées durant cette année à un taux global de 8.93

### 2.1.3 RESULTATS DE L'ANNEE 2018 :



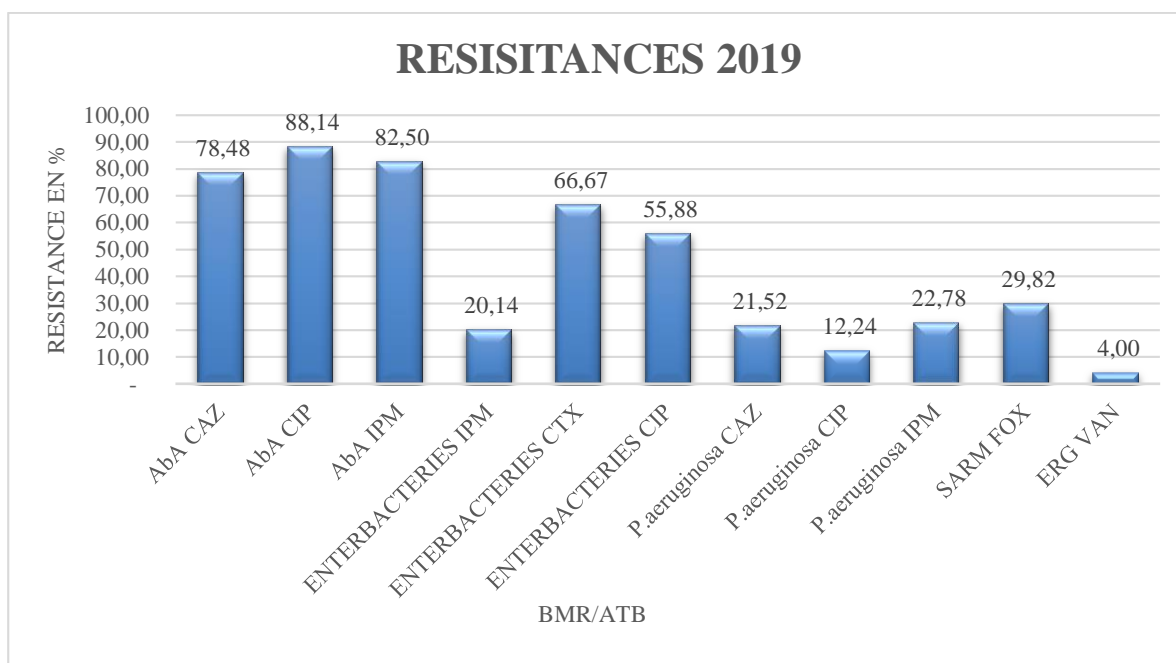
**Figure 27: PROFIL DES RESISTANCES DES PRINCIPALES BMR EN 2018**

Comme pour les années précédentes, les souches résistantes d'*A. baumannii* gardent la 1ere place des BMR, cependant la résistance à la ciprofloxacine dépasse celle à l'Imipenème.

Les Entérobactéries résistantes sont à la deuxième position (la résistance à la Cefotaxime suivie de celle à la ciprofloxacine), des SARM à la position suivante puis des *P. aeruginosa* avec une résistance à l'Imipenem de 13.95%.

Aucune souche d'ERV n'a été détectée durant cette année. Figure 34

## 2.1.4 RESULTATS DE L'ANNEE 2019 :

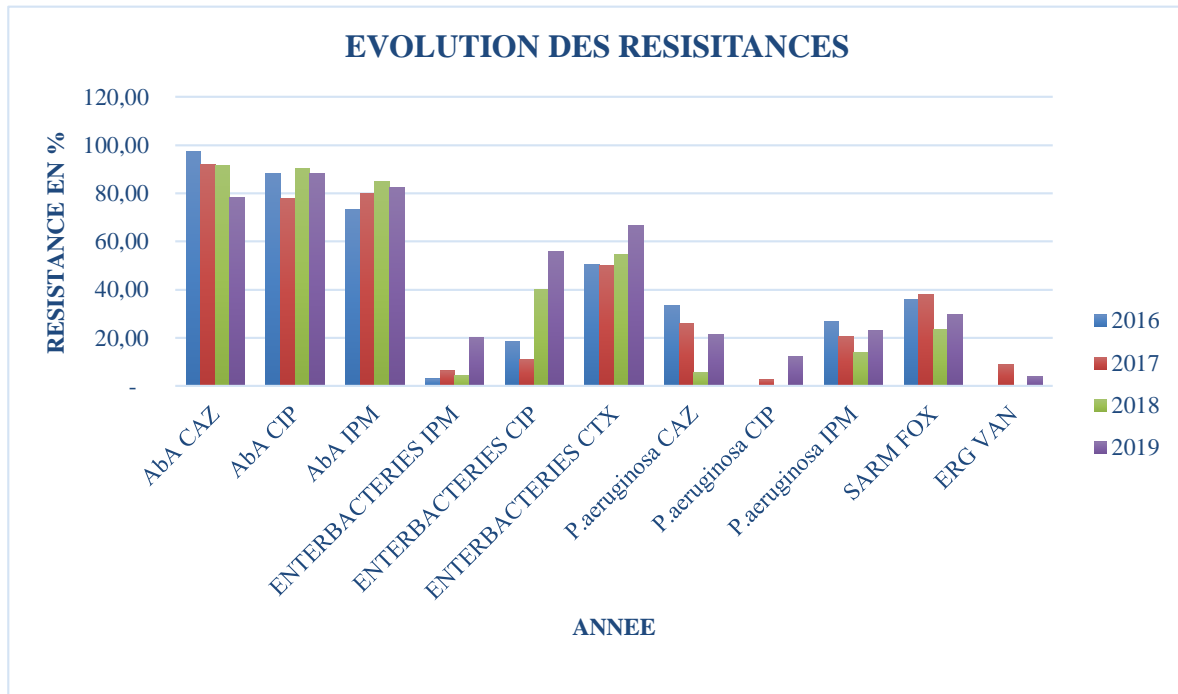


**Figure 28: PROFIL DES RESISTANCES DES PRINCIPALES BMR EN 2019**

La figure ci-dessus montre le même ordre des BMR que l'année 2018, on souligne des pourcentages plus élevés sur l'ensemble des souches et la réapparition des EBV (4%) ainsi que celle des *P.aeruginosa* résistant à la Ciprofloxacine

## 2.2 ETUDES DES RESISTANCES DES PRINCIPALES BMR:

La figure 27 ainsi que le tableau 10 exposent l'ensemble des pourcentages des souches isolées de BMR par année. Rappelons que les BMR inclus dans notre étude sont les entérobactéries multirésistantes, le *Staphylocoque aureus* résistant à la méticilline (SARM), le *Pseudomonas aeruginosa* multi résistant, l'Entérocoque résistant aux glycopeptides ainsi que l'*Acinetobacter baumannii* multi résistant.



**Figure 29: Evolution des résistances des principales BMR de 2016 à 2019**



BMR	ATB	2016		2017		2018		2019	
		Nb de souches testées	pourcentage de résistance %	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %	Nb de souches testées	pourcentage de résistance %
<i>Acinetobacter baumannii</i>	CEFTAZIDIME	74	97,30	13	92,31	94	91,49	79	78,48
<i>Acinetobacter baumannii</i>	CIPROFLOXACINE	76	88,16	86	77,91	91	90,11	59	88,14
<i>Acinetobacter baumannii</i>	IMIPENEM	67	73,13	60	80,00	92	84,78	80	82,50
<b>ENTERBACTERIES</b>	IMIPENEM	104	2,88	174	6,32	270	4,44	293	20,14
<b>ENTERBACTERIES</b>	CEFOTAXIME	184	50,54	116	50,00	292	54,45	306	66,67
<b>ENTERBACTERIES</b>	CIPROFLOXACINE	81	18,52	73	10,96	120	40,00	102	55,88
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	CEFTAZIDIME	33	33,33	23	26,09	87	5,75	79	21,52
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	CIPROFLOXACINE	33	0,00	73	2,74	47	0,00	49	12,24
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMIPENEM	15	26,67	53	20,75	86	13,95	79	22,78
<b>SARM</b>	CEFOXITINE	75	36,00	149	38,26	107	23,36	114	29,82
<b>ERG</b>	VANCOMYCINE	65	0,00	56	8,93	28	0,00	25	4,00

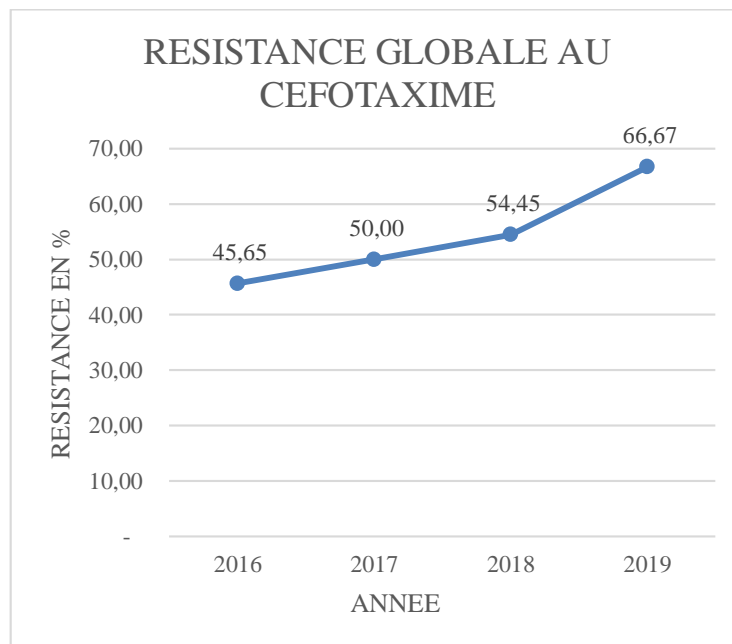
Tableau 4 : Evolution des résistances des Principales BMR aux principaux ATB de l'année 2016 à l'année 2019

L'étude de la sensibilité aux antibiotiques des isolats provenant des quatre services étudiés a montré une évolution variable au fil des années.

Les figures ci-dessous permettent de réaliser la confrontation des données de consommation avec les données de résistance bactérienne afin d'observer les tendances d'association entre une consommation élevée de certains antibiotiques et la résistance bactérienne.

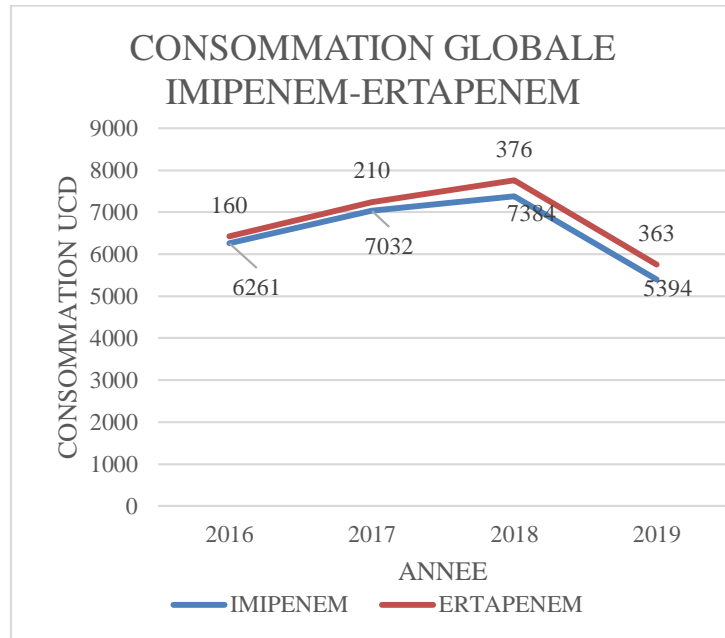
On note que la résistance aux céphalosporines de 3ème génération n'a pas cessé d'augmenter, la cause serait au départ la dissémination des souches productrices de bêta-lactamase à spectre élargi et des souches productrices de céphalosporinases hyperproduites.

Ci-dessous une courbe montrant l'augmentation de la résistance au Céfotaxime de l'année 2016 à l'année 2019.



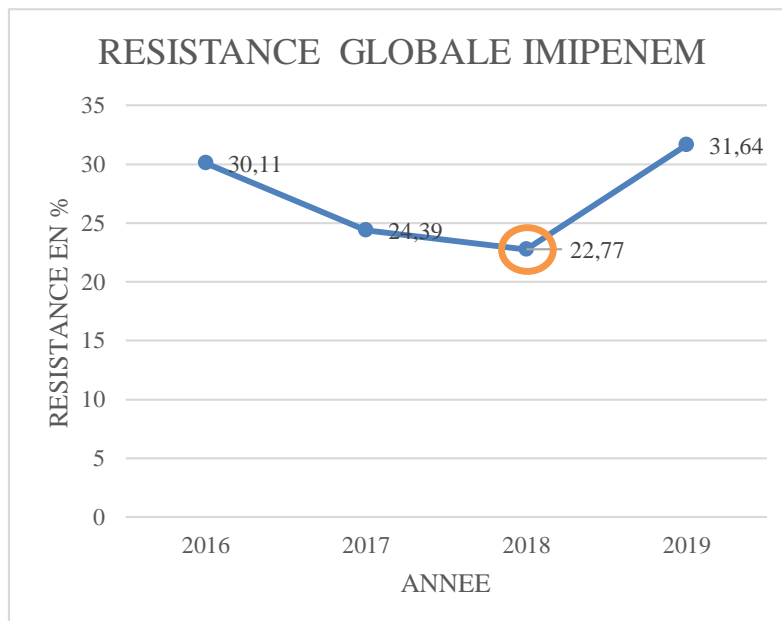
**Figure 30: Evolution de la résistance du Céfotaxime de l'année 2016 à l'année 2019**

Parallèlement et jusqu'à l'année 2018 un recours de plus en plus fréquent aux Carbapénèmes est noté, ce qui est bien illustré sur la figure ci-dessous.



**Figure 31: Evolution de la consommation des Carbapénèmes de l'année 2016 à l'année 2019**

A partir de l'année 2018 la consommation des Carbapénèmes a significativement diminué, ce qui est expliqué par la dissémination des souches résistantes aux carbapénèmes.

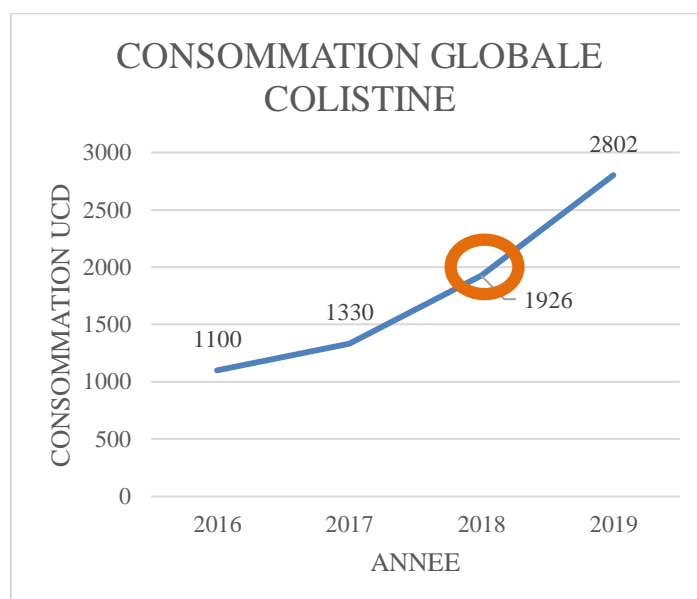


**Figure 32: Evolution de la résistance à l'Imipenème de l'année 2016 à l'année 2019**

La figure ci-dessus montre bien que la résistance aux Carbapénèmes a augmenté à partir de l'année 2018 ;

Cette résistance est due principalement aux souches productrices de Carbaénemases, conférant une résistance aux Carbapénèmes et aux céphalosporines de 3ème génération.

Par ailleurs l'élévation des résistances aux carbapénèmes à partir de l'année 2018 est corrélée à une hausse nette de la consommation de la colistine à partir de la même période, voir figure 31.



**Figure 33: Evolution de la consommation de la Colistine de l'année 2016 à l'année 2019**

Les confrontations précédentes ont clairement montré le lien entre la surconsommation des antibiotiques et l'émergence des résistances bactériennes à ces molécules, l'augmentation de la consommation de la Colistine fait craindre ainsi la même situation. L'émergence des souches résistantes à cette molécule considérée comme une molécule de derniers recours, nous mettra face à une toto résistance aux antibiotiques et ainsi nous introduire dans une impasse thérapeutique.

---



**CONCLUSION**

---

---

## CONCLUSION

La résistance bactérienne aux antibiotiques est un problème majeur de santé publique, dont l'origine est le plus souvent liée au mésusage des antibiotiques.

Notre étude a permis d'obtenir une vue d'ensemble sur la consommation des antibiotiques à large spectre et leurs résistances au niveau des services à haut risque infectieux du CHU de Blida (UMCs/ Réanimation, chirurgie général, neurochirurgie et orthopédie/traumatologie), de les quantifier et d'indiquer leur différentes proportions par service.

Les données obtenues ont aidé aussi à tracer une cinétique de l'évolution de ces consommations et ces antibiorésistances durant ces dernières années ce qui a facilité la confrontation des résultats de ces éléments entre eux, par année et par service.

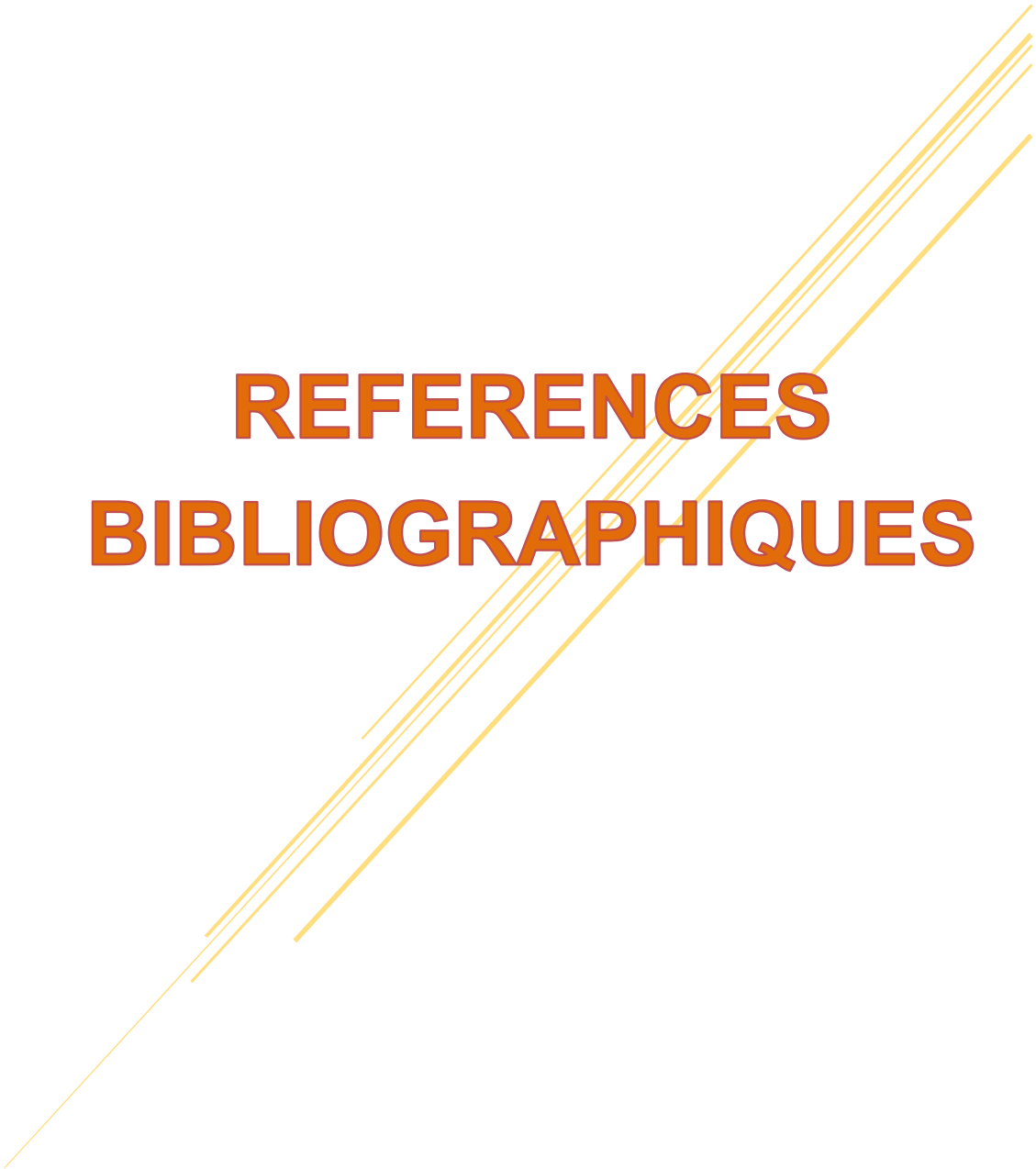
Elles ont pu montrer qu'il existe un lien entre la surconsommation des antibiotiques à large spectre et l'augmentation des résistances à ces molécules au niveau des services à haut risque infectieux du CHU de Blida, phénomène qu'il faudrait surveiller de très près, notamment la résistance à la colistine qui est utilisée comme molécule de dernier recours.

Il faut noter toutefois, que l'indicateur utilisé dans cette étude pour quantifier la consommation des antibiotiques, à savoir, l'unité commune de dispensation, est influencé par certains facteurs liés à la gestion pharmaceutique (exemples : ruptures, absence ou retard des prévisions...) et aux changements des protocoles thérapeutiques ce qui rend l'interprétation des résultats délicate.

Par conséquent, les résultats obtenus ainsi que le plan de l'étude peuvent servir de prélude à de futures études plus spécifiques et approfondies en relation avec la consommation des antibiotiques et l'antibiorésistance au sein des établissements de soins publics sachant que l'enjeu se situe dans une meilleure compréhension des mécanismes de propagation de l'antibiorésistance via l'environnement, la recherche d'indicateurs pertinents et partagés afin de dresser un état des lieux au sein de l'établissement et de suivre son évolution dans le temps.

Par ailleurs, des programmes de bon usage antibiotique sont donc nécessaires pour tout établissement de santé, afin de permettre une amélioration globale de l'utilisation des antibiotiques. Les professionnels et usagers de tous les domaines de la santé et tous les secteurs de soins sont concernés. La sensibilisation du grand public est également indispensable au succès de ces actions afin d'espérer contrer la menace représentée par la résistance bactérienne.

---



**REFERENCES**  
**BIBLIOGRAPHIQUES**

---

---

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] J. W. Bennett et K. T. Chung, « Alexander Fleming and the discovery of penicillin », *Adv. Appl. Microbiol.*, vol. 49, p. 163-184, 2001.
  - [2] R. Bentley et J. W. Bennett, « What Is an Antibiotic? Revisited », in *Advances in Applied Microbiology*, vol. 52, Elsevier, 2003, p. 303-331.
  - [3] F. Trémolières, R. Cohen, et B. Schlemmer, « Requiem pour les antibiotiques Faut-il craindre une disparition des antibiotiques ? », *Médecine Thérapeutique*, vol. 12, n° 3, p. 154-159, 2006.
  - [4] X. Bertrand, Y. Costa, et P. Pina, « Surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques dans les bactériémies : données de l'observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (ONERBA) 1998–2003 », *Médecine Mal. Infect.*, vol. 35, n° 6, p. 329-334, juin 2005.
  - [5] F. Trémolières, « Quand le miracle antibiotique vire au cauchemar », *médecine/sciences*, vol. 26, n° 11, p. 925-929, nov. 2010.
  - [6] WHO, « WHO | Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014 », Genève, avr. 2014.
  - [7] J. Carlet *et al.*, « Society's failure to protect a precious resource: antibiotics », *The Lancet*, vol. 378, n° 9788, p. 369-371, juill. 2011.
  - [8] D. L. Monnet, « Consommation d'antibiotiques et résistance bactérienne », *Ann. Fr. Anesth. Réanimation*, vol. 19, n° 5, p. 409-417, mai 2000.
  - [9] A. BENSLIMANI, R. BELOUNI, M. SEGHIER, et A. RAMDANI BOUGUessa, « Manuel de microbiologie », 3eme éd., OPU, 2011, p. 91-134.
  - [10] L. LE MINOR et M. VERON, « Bactériologie Médicale », Paris: Médecine-Sciences Flammarion, 1989, p. 273-350 810-830.
  - [11] J.-M. Gazengel et A.-M. Orecchioni, « Le préparateur en pharmacie: guide théorique et pratique, 2eme Edition », Paris: Tec & Doc, 2013, p. 737.
  - [12] P. Dorosz, « Guide pratique des médicaments », 22eme éd., Maloine, 2002, p. 64-182.
  - [13] P. BÉGUÉ et J. ASTRUC, « Pathologie infectieuse de l'enfant », Masson, 1999, p. 45.
  - [14] L. McCuiston, K. V. DiMaggio, M. Winton, et J. Yeager, « Pharmacology - a patient-centered nursing process approach », 10 eme., Elsevier, 2020, p. 319.
  - [15] J. Bennett, R. Dolin, et M. J. Blaser, « Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases », 8eme éd., vol. 2, Elsevier, 2014, p. 293.
  - [16] D. Yala, A. S. Merad, D. Mohamedi, et M. N. O. Korich, « Classification et mode d'action des antibiotiques », *Médecine Maghreb*, n° 91, p. 5-12, 2001.
  - [17] L. Wecker, L. Crespo, G. Dunaway, C. Faingold, et S. Watts, « Brody's Human Pharmacology », 5eme éd., Elsevier, 2009, p. 548.
  - [18] C. Nauciel et J.-L. Vildé, « Bactériologie médicale, 2ème édition », MASSON., 2005, p. 45-63, 88-89.
  - [19] J.-P. FLANDROIS, « Bactériologie médicale - PUL », PRESSES UNIVERSITAIRES DE LYON, 1997, p. 79-80.
  - [20] C. Nauciel, « Bactériologie médicale », 1ere éd., Paris: Editions Masson, 2001, p. 59-67, 125-146.
  - [21] L. M. Prescott, J. M. Willey, L. M. Sherwood, et C. J. Woolverton, « Microbiologie de Prescott », 5eme éd., DE BOECK SUPERIEUR, 2018, p. 197.
  - [22] S. KIRKIACHARIAN, « Guide de chimie médicinale et médicaments », Lavoisier, 2010, p. 593.
  - [23] E. CAMBAU et T. GUILLARD, « Antibactériens agissant sur la synthèse et la conformation des acides nucléiques », vol. 2012-1 3, n° 1, p. 65, 2012.
  - [24] L.-M. Prescott, J. Harley, D.-A. Klein, C.-M. Bacq-Calberg, et J. Dusart, « Microbiologie », 2eme éd., Bruxelles: De Boeck, 2011, p. 805-820.
  - [25] G. M. Eliopoulos, S. E. Cosgrove, et Y. Carmeli, « The Impact of Antimicrobial Resistance on Health and Economic Outcomes », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 36, n° 11, p. 1433-1437, juin 2003.
-



- [26] L. Guardabassi et P. Courvalin, « Modes of Antimicrobial Action and Mechanisms of Bacterial Resistance », in *Antimicrobial Resistance in Bacteria of Animal Origin*, F. M. Aarestrup, Éd. Washington, DC, USA: ASM Press, 2019, p. 1-18.
- [27] K. Weiss, « La résistance bactérienne: la nouvelle guerre froide », *Médecin Qué.*, vol. 37, n° 3, p. 41-49, mars 2002.
- [28] J. F. Guillot, « Apparition et évolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques », *Ann. Rech. Vét. INRA Ed.*, vol. 20, n° 1, p. 3-16, 1989.
- [29] A. Muylaert et J. Mainil, « Résistance bactériennes aux antibiotiques, les mécanismes et leur “contagiosité” », *Ann. Médecine Vét.*, vol. 156, p. 109-123, 2012.
- [30] S. Carle, « La résistance aux antibiotiques : un enjeu de santé publique important! Le parrainage des antimicrobiens », *Pharmactuel*, vol. 42, p. 6-21, déc. 2009.
- [31] S. Yamashita, M. Louie, et A. Simor, « Microbiologic Surveillance and parenteral antibiotic use in a critical care unit », *Can. J. Infect. Dis.*, vol. 11, n° 2, p. 107-111, 2000.
- [32] B. H. Normark et S. Normark, « Evolution and spread of antibiotic resistance », *J. Intern. Med.*, vol. 252, n° 2, p. 91-106, août 2002.
- [33] P. Courvalin, « LA RÉSISTANCE DES BACTÉRIES AUX ANTIBIOTIQUES : COMBINAISONS DE MÉCANISMES BICHIMIQUES ET GÉNÉTIQUES », *Bull. Académie Vét. Fr.*, n° 1, p. 7, 2008.
- [34] N. Mesaros, Y. Glupczynski, R. Vanhoof, et P. M. Tulkens, « L’EFFLUX DES ANTIBIOTIQUES: UN MÉCANISME UBIQUITAIRE CONDUISANT À LA RÉSISTANCE. ÉTAT DE LA QUESTION ET IMPLICATIONS MICROBIOLOGIQUES ET CLINIQUES », *Louvain Méd.*, vol. 124, n° 8, p. 308-320, 2005.
- [35] P. Courvalin, « Données récentes sur la résistance des bactéries aux antibiotiques », *Rev. Médecine Interne*, vol. 24, p. 29-30, juin 2003.
- [36] B. Demoré, M. Grare, et R. Duval, « Généralités sur les antibiotiques par voie systémique et principes d’utilisation », in *Pharmacie clinique et thérapeutique*, 5ème éd., Elsevier Masson SAS, 2018, p. 755-789.
- [37] L. Mangin, « Antibiotiques et résistances : enquête sur les connaissances et les comportements du grand public », Sciences pharmaceutiques, 2016.
- [38] J.-L. A. Moroh, « Résistance bactérienne et phytomolécules antimicrobiennes issues de *Morinda morindoides* », Université de Bretagne occidentale – Brest ; Université Félix Houphouët- Boigny France, laboratoire universitaire de biodiversité et d’écologie microbienne, 2013.
- [39] M. Mastouri, M. Nour, M. Ben Nejma, O. Bouallegue, M. Hammami, et M. Khedher, « Résistance aux antibiotiques de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline : détection des premières souches de sensibilité diminuée aux glycopeptides en Tunisie », *Pathol. Biol.*, vol. 54, n° 1, p. 33-36, févr. 2006.
- [40] D. Mehta et A. K. Sharma, « Cephalosporins: A Review on Imperative Class of Antibiotics », *Inven. J.*, vol. 2016, n° 1, p. 1-6, 2016.
- [41] E. Boulant, A. Davin-Regli, J.-M. Pagès, et J.-M. Bolla, « Les pompes d’efflux, mécanisme de résistance bactérien », *Rev. Francoph. Lab.*, vol. 2020, n° 519, p. 38-49, févr. 2020.
- [42] W. A. CRAIG, « Key Pharmacokinetic parameters of antibiotic efficacy in experimental animal model », *J Drug Dev*, vol. 1, n° Suppl 3, p. 7-15, 1988.
- [43] L. B. Laurence, *Goodman & Gilman’s manual of pharmacology and therapeutics*, 11 ème. McGraw-Hill Medical, 2008.
- [44] F. Jehl et C. Koebel, « Antibiotiques - bactéries : une relation (pharmaco)dynamique », *Rev. Francoph. Lab.*, vol. 2011, n° 434, p. 45-56, juill. 2011, doi: 10.1016/S1773-035X(11)71054-1.
- [45] P.-L. Toutain, « Paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques : ce que tout praticien doit savoir », *Prat. Veterinaire*, vol. 47, p. 414-417, 2012.
- [46] F. Jehl, M. Chomarar, M. Weber, et et al., *De l’antibiogramme à la prescription - Philippe Thévenot - BioMérieux*, BioMérieux. Lyon, France, 2004.
- [47] M. J. Rybak, « Pharmacodynamics: Relation to Antimicrobial Resistance », *Am. J. Med.*, vol. 119, n° 6, p. S37-S44, juin 2006.
- [48] J. Calop, S. Limat, et C. Fernandez, *Pharmacie clinique et thérapeutique*, 3ème. Elsevier, 2008.
- [49] W. A. Craig et S. C. Ebert, « Continuous infusion of beta-lactam antibiotics. », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 36, n° 12, p. 2577-2583, déc. 1992.
- [50] P. M.-C. Meyohas et D. J. Pacanowski, « Céphalosporines : Principaux produits, spectre et pharmacologie », p. 35, janv. 2007.

- [51] A. Bryskier, M. Andre, et O. Lortholary, « Classification des antibiotiques : relation structure-activité », *EM-Consulte*, n° 5-0015, 2007, Consulté le: mars 30, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/2733/classification-des-antibiotiques-relation-structur>.
- [52] G. PANNAUX, « RÉSISTANCE AUX CÉPHALOSPORINES DANS LA FLORE COMMENSALE DIGESTIVE DES RUMINANTS », LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL, France, 2012.
- [53] J. CARLET, « Intérêt clinique de l'administration intra-veineuse continue de la ceftazidime », *Intérêt Clin. Adm. Intra-Veineuse Contin. Cefazidime*, vol. 4, p. 2S5-2S8, 2002.
- [54] S. K. Olofsson, P. Geli, D. I. Andersson, et O. Cars, « Pharmacodynamic Model To Describe the Concentration-Dependent Selection of Cefotaxime-Resistant Escherichia coli », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 49, n° 12, p. 5081-5091, déc. 2005, doi: 10.1128/AAC.49.12.5081-5091.2005.
- [55] K. J. Eagye *et al.*, « A pharmacodynamic analysis of resistance trends in pathogens from patients with infection in intensive care units in the United States between 1993 and 2004 », *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.*, vol. 6, n° 1, p. 11, oct. 2007, doi: 10.1186/1476-0711-6-11.
- [56] S. K. Kasiakou, G. J. Sermaides, A. Michalopoulos, E. S. Soteriades, et M. E. Falagas, « Continuous versus intermittent intravenous administration of antibiotics: a meta-analysis of randomised controlled trials », *Lancet Infect. Dis.*, vol. 5, n° 9, p. 581-589, sept. 2005, doi: 10.1016/S1473-3099(05)70218-8.
- [57] V. Lupo, « Origine et évolution des bêta-lactamases de classe D », France, 2018.
- [58] F. JEHL, « Pharmacocinétique et Pharmacodynamie des Glycopeptides », *Pharmacocinétique Pharmacodyn. Glycopeptides*, vol. 5, n° 2, p. 89-98, 2003.
- [59] H.-K. Kang et Y. Park, « Glycopeptide Antibiotics: Structure and Mechanisms of Action », *J. Bacteriol. Virol.*, vol. 45, n° 2, p. 67, 2015.
- [60] Afssaps, « RCP : Vancomycine – Teicoplanine – Fosfomycine. Spectre d'activité antimicrobienne (2005) : REPERTOIRE DE SPECTRES VALIDES PAR LA COMMISSION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE ». nov. 2005.
- [61] J. D. Knudsen, K. Fursted, F. Espersen, et N. Frimodt-Møller, « Activities of vancomycin and teicoplanin against penicillin-resistant pneumococci in vitro and in vivo and correlation to pharmacokinetic parameters in the mouse peritonitis model. », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 41, n° 9, p. 1910-1915, sept. 1997, doi: 10.1128/AAC.41.9.1910.
- [62] J. D. Knudsen, K. Fursted, S. Raber, F. Espersen, et N. Frimodt-Møller, « Pharmacodynamics of Glycopeptides in the Mouse Peritonitis Model of Streptococcus pneumoniae or Staphylococcus aureus Infection », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 44, n° 5, p. 1247-1254, mai 2000.
- [63] E. L. Heil *et al.*, « Making the change to area under the curve-based vancomycin dosing », *Am. J. Health. Syst. Pharm.*, vol. 75, n° 24, p. 1986-1995, déc. 2018, doi: 10.2146/ajhp180034.
- [64] Y. Cazaubon *et al.*, « Population pharmacokinetics of teicoplanin administered by subcutaneous or intravenous route and simulation of optimal loading dose regimen », *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 72, n° 10, p. 2804-2812, oct. 2017, doi: 10.1093/jac/dkx242.
- [65] I. Harding, A. P. MacGowan, L. O. White, E. S. R. Darley, et V. Reed, « Teicoplanin therapy for Staphylococcus aureus septicaemia: relationship between pre-dose serum concentrations and outcome », *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 45, n° 6, p. 835-841, juin 2000, doi: 10.1093/jac/45.6.835.
- [66] W. A. McGuinness, N. Malachowa, et F. R. DeLeo, « Vancomycin Resistance in Staphylococcus aureus », *Yale J. Biol. Med.*, vol. 90, n° 2, p. 269-281, juin 2017.
- [67] V. Ramos-Martín *et al.*, « Population Pharmacokinetics of Teicoplanin in Children », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 58, n° 11, p. 6920-6927, nov. 2014, doi: 10.1128/AAC.03685-14.
- [68] G. Zhanel, « Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new fluoroquinolones: focus on respiratory infections », *Curr. Opin. Pharmacol.*, vol. 1, n° 5, p. 459-463, oct. 2001.
- [69] A. MUYLAERT et J. G. MAINIL, « Quinolones et fluoroquinolones: des décennies de développement et d'utilisation. Le point sur les molécules vétérinaires Partie 1: le regard du bactériologiste », n° 157, p. 72-81, 2013.
- [70] T. D. M. Pham, Z. M. Ziora, et M. A. T. Blaskovich, « Quinolone antibiotics », *MedChemComm*, vol. 10, n° 10, p. 1719-1739, oct. 2019.
- [71] D. Sood, N. Kumar, A. Singh, M. K. Sakharkar, V. Tomar, et R. Chandra, « Antibacterial and Pharmacological Evaluation of Fluoroquinolones: A Chemoinformatics Approach », *Genomics Inform.*, vol. 16, n° 3, p. 44-51, sept. 2018, doi: 10.5808/GI.2018.16.3.44.

- [72] H. J. Smith, M. Walters, T. Hisanaga, G. G. Zhanel, et D. J. Hoban, « Mutant Prevention Concentrations for Single-Step Fluoroquinolone-Resistant Mutants of Wild-Type, Efflux-Positive, or ParC or GyrA Mutation-Containing *Streptococcus pneumoniae* Isolates », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 48, n° 10, p. 3954-3958, oct. 2004, doi: 10.1128/AAC.48.10.3954-3958.2004.
- [73] Pitman, Hoang, Wi, Alsheikh, Hiner, et Percival, « Revisiting Oral Fluoroquinolone and Multivalent Cation Drug-Drug Interactions: Are They Still Relevant? », *Antibiotics*, vol. 8, n° 3, p. 108, juill. 2019, doi: 10.3390/antibiotics8030108.
- [74] B. Kocsis, J. Domokos, et D. Szabo, « Chemical structure and pharmacokinetics of novel quinolone agents represented by avarofloxacin, delafloxacin, finafloxacin, zabofloxacin and nemonoxacin », *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.*, vol. 15, n° 1, p. 34, mai 2016, doi: 10.1186/s12941-016-0150-4.
- [75] Z. Xu *et al.*, « Fluoroquinolone-isatin hybrids and their biological activities », *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 162, p. 396-406, janv. 2019, doi: 10.1016/j.ejmech.2018.11.032.
- [76] T. Idowu et F. Schweizer, « Ubiquitous Nature of Fluoroquinolones: The Oscillation between Antibacterial and Anticancer Activities », *Antibiotics*, vol. 6, n° 4, Art. n° 4, déc. 2017, doi: 10.3390/antibiotics6040026.
- [77] M. W. Garrison, « Pharmacodynamic assessment of the activity of high-dose (750 mg) levofloxacin, ciprofloxacin, and gatifloxacin against clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa* », *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 54, n° 1, p. 51-56, janv. 2006.
- [78] J. E. Conte, J. A. Golden, M. McIver, et E. Zurlinden, « Intrapulmonary pharmacokinetics and pharmacodynamics of high-dose levofloxacin in healthy volunteer subjects », *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 28, n° 2, p. 114-121, août 2006, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2006.03.022.
- [79] P. D. Lister, « Pharmacodynamics of 750 mg and 500 mg doses of levofloxacin against ciprofloxacin-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae* », *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 44, n° 1, p. 43-49, sept. 2002.
- [80] F. Van Bambeke, G. Glupczynski, M.-P. Mingeot-Leclercq, et P. M. Tulkens, « Mechanisms of action », *Infect. Dis. Fourth Ed.*, vol. 2, p. 1162-1180, Elsevier.
- [81] S. M. R. Hashemian, Z. Farhadi, et T. Farhadi, « Fosfomycin: the characteristics, activity, and use in critical care », *Ther. Clin. Risk Manag.*, vol. 15, p. 525-530, mars 2019.
- [82] R. Raz, « Fosfomycin: an old—new antibiotic », *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 18, n° 1, p. 4-7, janv. 2012, doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03636.x.
- [83] A. C. Dijkmans *et al.*, « Fosfomycin: Pharmacological, Clinical and Future Perspectives », *Antibiotics*, vol. 6, n° 4, p. 24, oct. 2017, doi: 10.3390/antibiotics6040024.
- [84] M. E. Falagas, A. C. Kastoris, A. M. Kapaskelis, et D. E. Karageorgopoulos, « Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review », *Lancet Infect. Dis.*, vol. 10, n° 1, p. 43-50, janv. 2010, doi: 10.1016/S1473-3099(09)70325-1.
- [85] A. Sotto et J.-P. Lavigne, « Polymyxines », *EMC - Mal. Infect.*, vol. 4, n° 1, p. 1-7, janv. 2007, doi: 10.1016/S1166-8598(07)39539-2.
- [86] S. N. Avedissian *et al.*, « A Review of the Clinical Pharmacokinetics of Polymyxin B », *Antibiotics*, vol. 8, n° 1, p. 31, mars 2019, doi: 10.3390/antibiotics8010031.
- [87] J. Li, R. L. Nation, et K. S. Kaye, Éd., *Polymyxin Antibiotics: From Laboratory Bench to Bedside*, vol. 1145. Cham: Springer International Publishing, 2019.
- [88] Y. Cai, W. Lee, et A. L. Kwa, « Polymyxin B versus colistin: an update », *Expert Rev. Anti Infect. Ther.*, vol. 13, n° 12, p. 1481-1497, déc. 2015, doi: 10.1586/14787210.2015.1093933.
- [89] R. Vardanyan et V. Hruby, « Antibiotics », in *Synthesis of Best-Seller Drugs*, Elsevier, 2016, p. 573-643.
- [90] M. A. E.-G. E.-S. Ahmed, L.-L. Zhong, C. Shen, Y. Yang, Y. Doi, et G.-B. Tian, « Colistin and its role in the Era of antibiotic resistance: an extended review (2000–2019) », *Emerg. Microbes Infect.*, vol. 9, n° 1, p. 868-885, janv. 2020, doi: 10.1080/22221751.2020.1754133.
- [91] Z. Aghapour *et al.*, « Molecular mechanisms related to colistin resistance in Enterobacteriaceae », *Infect. Drug Resist.*, vol. Volume 12, p. 965-975, avr. 2019.
- [92] D. R. Giacobbe *et al.*, « Use of colistin in adult patients: A cross-sectional study », *J. Glob. Antimicrob. Resist.*, vol. 20, p. 43-49, mars 2020, doi: 10.1016/j.jgar.2019.06.009.
- [93] I. Karaiskos, M. Souli, I. Galani, et H. Giamarellou, « Colistin: still a lifesaver for the 21st century? », *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, vol. 13, n° 1, p. 59-71, janv. 2017, doi: 10.1080/17425255.2017.1230200.

- [94] C. Landersdorfer et R. Nation, « Colistin: How should It Be Dosed for the Critically Ill? », *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 36, n° 01, p. 126-135, févr. 2015, doi: 10.1055/s-0034-1398390.
- [95] Z. Li, Y. Cao, L. Yi, J.-H. Liu, et Q. Yang, « Emergent Polymyxin Resistance: End of an Era? », *Open Forum Infect. Dis.*, vol. 6, n° ofz368, oct. 2019, doi: 10.1093/ofid/ofz368.
- [96] L. Dortet, R. Bonnin, A. Jousset, L. Gauthier, et T. Naas, « Émergence de la résistance à la colistine chez les entérobactéries : une brèche dans le dernier rempart contre la pan-résistance ! », *J. Anti-Infect.*, vol. 18, n° 4, p. 139-159, déc. 2016.
- [97] S. Hocquet-Berg et B. Py, « La responsabilité du médecin », Heures de France, 2006, p. 42.
- [98] Cellule Infections Nosocomiales, « Rapport d'activités du Groupe de pilotage du programme national de lutte contre les infections nosocomiales », France, 2007.
- [99] D. Oliveira, A. Borges, et M. Simões, « Staphylococcus aureus Toxins and Their Molecular Activity in Infectious Diseases », vol. 10, n° 6, p. 252, juin 2018.
- [100] F. Denis, V. Cattoir, C. Martin, M.-C. Ploy, et C. Poyart, *Bacteriologie Medicale: Techniques Usuelles*. Elsevier Health Sciences, 2016.
- [101] L. L. Yves et G. Michel, *Staphylococcus aureus*. Lavoisier, 2009.
- [102] P. A. Okiki, E. S. Eromosele, P. Ade-Ojo, O. A. Sobajo, O. O. Idris, et R. D. Agbana, « Occurrence of mecA and blaZ genes in methicillin-resistant Staphylococcus aureus associated with vaginitis among pregnant women in Ado-Ekiti, Nigeria », *New Microbes New Infect.*, vol. 38, p. 100772, nov. 2020.
- [103] A. Wegener *et al.*, « Specific staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec) types and clonal complexes are associated with low-level amoxicillin/clavulanic acid and cefalotin resistance in methicillin-resistant Staphylococcus pseudintermedius », *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 75, n° 3, p. 508-511, mars 2020.
- [104] A. Yakubu, O. A. Isa, Z. W. Clement, O. O. Busayo, et C. R. Rine, « Occurrence and antibiotic susceptibility of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in fresh milk and milk products in Nasarawa State, North-Central Nigeria », *J. Microbiol. Antimicrob.*, vol. 12, n° 1, p. 32-41, janv. 2020.
- [105] « Réseau Algérien de surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques ».  
<http://www.sante.dz/aarn/index.htm>.
- [106] C. Daurel et R. Leclercq, « L'antibiogramme de Staphylococcus aureus », *RFL - Rev. Francoph. Lab.*, vol. 38, n° 407, p. 81-90, 2008.
- [107] S. E. Anbassi, V. Bianchi, et C. Duployez, « Bactériologie virologie », De Boeck Supérieur, 2019, p. 104.
- [108] B. B. Bonev et N. M. Brown, Éd., *Bacterial Resistance to Antibiotics – From Molecules to Man*, 1<sup>re</sup> éd. Wiley, 2019.
- [109] W. Yao *et al.*, « Staphylococcus aureus with an erm-mediated constitutive macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance phenotype has reduced susceptibility to the new ketolide, solithromycin », *BMC Infect. Dis.*, vol. 19, n° 1, p. 175, déc. 2019.
- [110] R. Leclercq, « Résistance des staphylocoques aux antibiotiques », *Ann. Fr. Anesth. Réanimation*, vol. 21, n° 5, p. 375-383, mai 2002.
- [111] T. Lee, S. Pang, S. Abraham, et G. W. Coombs, « Antimicrobial-resistant CC17 Enterococcus faecium: The past, the present and the future », *J. Glob. Antimicrob. Resist.*, vol. 16, p. 36-47, mars 2019.
- [112] V. Cattoir et J.-C. Giard, « Antibiotic resistance in Enterococcus faecium clinical isolates », *Expert Rev. Anti Infect. Ther.*, vol. 12, n° 2, p. 239-248, févr. 2014.
- [113] S. Reissier, « Daptomycine et infections sévères à entérocoques », *J. Anti-Infect.*, vol. 18, n° 4, p. 177-181, déc. 2016.
- [114] Comité sur les infections nosocomiales du Québec, *Mesures de prévention et contrôle de l'entérocoque résistant à la vancomycine dans les milieux de soins aigus du Québec: avis et recommandations*. Québec: Institut national de santé publique, 2013.
- [115] D. E. Moulin, V. Deggim-Messmer, V. Erard, L. Christin, C. Petignat, et D. S. Blanc, « Entérocoque résistant à la vancomycine (ERV) : une nouvelle réalité dans nos hôpitaux », *Rev. MÉDICALE SUISSE*, p. 4, 2018.
- [116] V. Cattoir et R. Leclercq, « Les entérocoques résistants aux glycopeptides », *médecine/sciences*, vol. 26, n° 11, p. 936-942, nov. 2010.



- [117] S. Alnajar et R. S. Gupta, « Phylogenomics and comparative genomic studies delineate six main clades within the family Enterobacteriaceae and support the reclassification of several polyphyletic members of the family », *Infect. Genet. Evol.*, vol. 54, p. 108-127, oct. 2017.
- [118] S. Morales-López, J. A. Yepes, J. C. Prada-Herrera, et A. Torres-Jiménez, « Enterobacteria in the 21st century: a review focused on taxonomic changes », *J. Infect. Dev. Ctries.*, vol. 13, n° 04, p. 265-273, avr. 2019.
- [119] P. R. Murray, K. S. Rosenthal, et M. A. Pfaller, *Medical microbiology*, 8th edition. Philadelphia, PA: Elsevier, 2016.
- [120] C. Jenkins, R. J. Rentenaar, L. Landraud, et S. Brisse, « Enterobacteriaceae », in *Infectious Diseases*, Elsevier, 2017, p. 1565-1578.e2.
- [121] S. Brisse *et al.*, « Virulent Clones of *Klebsiella pneumoniae*: Identification and Evolutionary Scenario Based on Genomic and Phenotypic Characterization », *PLoS ONE*, vol. 4, n° 3, p. e4982, mars 2009.
- [122] S. R. Partridge, « Resistance mechanisms in Enterobacteriaceae », *Pathology (Phila.)*, vol. 47, n° 3, p. 276-284, avr. 2015.
- [123] « Extended Spectrum Beta-lactamases: Definition, Classification and Epidemiology », *Curr. Issues Mol. Biol.*, vol. 17, p. 11-22, 2015.
- [124] Y. Ye, L. Xu, Y. Han, Z. Chen, C. Liu, et L. Ming, « Mechanism for carbapenem resistance of clinical Enterobacteriaceae isolates », *Exp. Ther. Med.*, vol. 15, p. 1143-1149, nov. 2017.
- [125] F. Robin, L. Gibold, et R. Bonnet, « Résistances naturelles et acquises aux  $\beta$ -lactamines chez les entérobactéries : comment les identifier en pratique quotidienne ? », *Rev. Francoph. Lab.*, vol. 2012, n° 445, p. 47-58, sept. 2012.
- [126] N. D. Friedman, Y. Carmeli, A. L. Walton, et M. J. Schwaber, « Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* : A Strategic Roadmap for Infection Control », *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, vol. 38, n° 5, p. 580-594, mai 2017.
- [127] E. Durante-Mangoni, R. Andini, et R. Zampino, « Management of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections », *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 25, n° 8, p. 943-950, août 2019.
- [128] Division of Healthcare Quality Promotion, « Facility Guidance for Control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) ». National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, 2015.
- [129] A. MUYLAERT et J. G. MAINIL, « Résistances aux fluoroquinolones : la situation actuelle », *Ann. Médecine Vét.*, n° 157, p. 15-26, 2013.
- [130] B. Yanat, J.-M. Rodríguez-Martínez, et A. Touati, « Plasmid-mediated quinolone resistance in Enterobacteriaceae: a systematic review with a focus on Mediterranean countries », *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 36, n° 3, p. 421-435, mars 2017.
- [131] J. M. A. Blair, M. A. Webber, A. J. Baylay, D. O. Ogbolu, et L. J. V. Piddock, « Molecular mechanisms of antibiotic resistance », *Nat. Rev. Microbiol.*, vol. 13, n° 1, p. 42-51, janv. 2015.
- [132] L. Poirel, A. Jayol, et P. Nordmann, « Polymyxins: Antibacterial Activity, Susceptibility Testing, and Resistance Mechanisms Encoded by Plasmids or Chromosomes », *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 30, n° 2, p. 557-596, avr. 2017.
- [133] E. X. Sherman, D. A. Hufnagel, et D. S. Weiss, « MCR -1 confers cross-resistance to lysozyme », *Lancet Infect. Dis.*, vol. 16, n° 11, p. 1226-1227, nov. 2016.
- [134] C. M. Harding, S. W. Hennon, et M. F. Feldman, « Uncovering the mechanisms of *Acinetobacter baumannii* virulence », *Macmillan Publ. Ltd. Part Springer Nat.*, p. 12, 2017.
- [135] A. Giammanco, C. Calà, T. Fasciana, et M. J. Dowzicky, « Global Assessment of the Activity of Tigecycline against Multidrug-Resistant Gram-Negative Pathogens between 2004 and 2014 as Part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial », *mSphere*, vol. 2, n° 1, p. 10, 2017.
- [136] J.-M. Rolain, S. M. Diene, M. Kempf, G. Gimenez, C. Robert, et D. Raoult, « Real-time sequencing to decipher the molecular mechanism of resistance of a clinical pan-drug resistant *Acinetobacter baumannii*, Marseille, France », *AAC Accepts*, p. 10, 2012.
- [137] M. Hamidian et S. J. Nigro, « Emergence, molecular mechanisms and global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* », *Microb. Genomics*, vol. 5, p. 13, 2019.
- [138] M. Giannouli, L. C. Antunes, V. Marchetti, M. Triassi, P. Visca, et R. Zarrilli, « Virulence-related traits of epidemic *Acinetobacter baumannii* strains belonging to the international clonal lineages I-III and to the emerging genotypes ST25 and ST78. », *BMC Infect. Dis.*, vol. 13, n° 282, p. 11, 2013.
- [139] C. O. Vrancianu, I. Gheorghe, I. B. Czobor, et M. C. Chifiriuc, « Antibiotic Resistance Profiles, Molecular Mechanisms and Innovative Treatment Strategies of *Acinetobacter baumannii* », *Microorganisms*, vol. 8, n° 935, p. 40, 2020.

- [140] D. Decré, « Acinetobacter baumannii et résistance aux antibiotiques : un modèle d'adaptation », *Rev. Francoph. Lab.*, n° 441, p. 43-52, 2012.
- [141] É. Couvé-Deacon, « Epidémiologie et régulation des intégrons de classe I chez *Acinetobacter baumannii* », Université de Limoges, France, 2017.
- [142] N. C. Gordon et D. W. Wareham, « Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms of virulence and resistance », *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 35, p. 219-226, 2010.
- [143] C.-R. Lee *et al.*, « Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, Antibiotic Resistance Mechanisms, and Prospective Treatment Options », *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, vol. 7, n° 55, p. 35, 2017.
- [144] J. H. Jeon *et al.*, « Structural Basis for Carbapenem-Hydrolyzing Mechanisms of Carbapenemases Conferring Antibiotic Resistance », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 16, p. 9654-9692, 2015.
- [145] J. Bojkovic *et al.*, « Characterization of an *Acinetobacter baumannii* lptD Deletion Strain; Permeability 1 Defects and Response to Inhibition of Lipopolysaccharide and Fatty Acid Biosynthesis », *J. Journal Bacteriol.*, p. 43, 2015.
- [146] H. J. Choi *et al.*, « Characterisation of successive *Acinetobacter baumannii* isolates from a deceased haemophagocytic lymphohistiocytosis patient », *Int. J. Antimicrob. Agents*, p. 5, 2016.
- [147] Z. Pang, R. Raudonis, B. R. Glick, T.-J. Lin, et Z. Cheng, « Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies », *Biotechnol. Adv.*, vol. 37, n° 1, p. 177-192, janv. 2019.
- [148] M. Bassetti, A. Vena, A. Croxatto, E. Righi, et B. Guery, « How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections », *Drugs Context*, vol. 7, p. 1-18, mai 2018.
- [149] S. Crone *et al.*, « The environmental occurrence of *Pseudomonas aeruginosa* », *APMIS*, vol. 128, n° 3, p. 220-231, mars 2020.
- [150] C. O. Ezeador, P. C. Ejikeugwu, S. N. Ushie, et N. R. Agbakoba, « Isolation, Identification And Prevalence Of *Pseudomonas Aeruginosa* Isolates From Clinical And Environmental Sources In Onitsha Metropolis, Anambra State », *Eur. J. Med. Health Sci.*, vol. 2, n° 2, avr. 2020.
- [151] M. Z. El-Fouly, A. M. Sharaf, A. A. M. Shahin, H. A. El-Bialy, et A. M. A. Omara, « Biosynthesis of pyocyanin pigment by *Pseudomonas aeruginosa* », *J. Radiat. Res. Appl. Sci.*, vol. 8, n° 1, p. 36-48, janv. 2015.
- [152] M. F. Moradali, S. Ghods, et B. H. A. Rehm, « *Pseudomonas aeruginosa* Lifestyle: A Paradigm for Adaptation, Survival, and Persistence », *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, vol. 7, p. 29, févr. 2017.
- [153] C. Juan, G. Torrens, M. González-Nicolau, et A. Oliver, « Diversity and regulation of intrinsic  $\beta$ -lactamases from non-fermenting and other Gram-negative opportunistic pathogens », *FEMS Microbiol. Rev.*, vol. 41, n° 6, p. 781-815, nov. 2017.
- [154] P. A. Fraile-Ribot *et al.*, « Mechanisms leading to in vivo ceftolozane/tazobactam resistance development during the treatment of infections caused by MDR *Pseudomonas aeruginosa* », *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 73, n° 3, p. 658-663, mars 2018.
- [155] G. Haidar *et al.*, « Ceftolozane-Tazobactam for the Treatment of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections: Clinical Effectiveness and Evolution of Resistance », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 65, n° 1, p. 110-120, juill. 2017.
- [156] H. Lund-Palau *et al.*, « *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis: pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches », *Expert Rev. Respir. Med.*, vol. 10, n° 6, p. 685-697, juin 2016.
- [157] K. Poole, « *Pseudomonas Aeruginosa*: Resistance to the Max », *Front. Microbiol.*, vol. 2, n° 65, p. 13, 2011.
- [158] C. López-Causapé, G. Cabot, E. del Barrio-Tofiño, et A. Oliver, « The Versatile Mutational Resistome of *Pseudomonas aeruginosa* », *Front. Microbiol.*, vol. 9, p. 685, avr. 2018.
- [159] M. Castanheira, L. M. Deshpande, A. Costello, T. A. Davies, et R. N. Jones, « Epidemiology and carbapenem resistance mechanisms of carbapenem-non-susceptible *Pseudomonas aeruginosa* collected during 2009-11 in 14 European and Mediterranean countries », *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 69, n° 7, p. 1804-1814, juill. 2014.
- [160] X.-Z. Li, P. Plésiat, et H. Nikaido, « The Challenge of Efflux-Mediated Antibiotic Resistance in Gram-Negative Bacteria », *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 28, n° 2, p. 337-418, avr. 2015.
- [161] V. N. Kos *et al.*, « The Resistome of *Pseudomonas aeruginosa* in Relationship to Phenotypic Susceptibility », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 59, n° 1, p. 427-436, janv. 2015.

- [162] E. del Barrio-Tofiño *et al.*, « Genomics and Susceptibility Profiles of Extensively Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Isolates from Spain », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 61, n° 11, p. e01589-17, e01589-17, nov. 2017.
- [163] C. Richardot, P. Plésiat, D. Fournier, L. Monlezun, I. Broutin, et C. Llanes, « Carbapenem resistance in cystic fibrosis strains of *Pseudomonas aeruginosa* as a result of amino acid substitutions in porin OprD », *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 45, n° 5, p. 529-532, mai 2015.
- [164] K. Jeannot, A. Bolard, et P. Plésiat, « Resistance to polymyxins in Gram-negative organisms », *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 49, n° 5, p. 526-535, mai 2017.
- [165] Md. M. Pramanik et M. Musharraf, « Impact of Overuse of Antibiotics on human health », p. 08, juill. 2016.
- [166] L. A. Stokowsk, RN, et MS, « Conquering Antibiotic Overuse, An Expert Interview With the CDC », *Medscape*, nov. 2010.
- [167] Gelband Hellen *et al.*, « The state of the world's antibiotics 2015 », *Wound Heal. South. Afr.*, vol. 8, n° 2, p. 30-34, janv. 2015.
- [168] « The World's Top News Source on Natural Health », *Natural News*, mars 18, 2014.
- [169] R. Scheer et D. Moss, « The Environmental Magazine », *www.emagazine.com*, janv. 10, 2015.
- [170] I. Odenholt, I. Gustafsson, E. Löwdin, et O. Cars, « Suboptimal Antibiotic Dosage as a Risk Factor for Selection of Penicillin-Resistant *Streptococcus pneumoniae*: In Vitro Kinetic Model », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 47, n° 2, p. 518-523, févr. 2003.
- [171] W. A. Craig, « Choosing an Antibiotic on the basis of Pharmacodynamics - ProQuest », *Ear Nose Throat J. Suppl Antibiot. Resist. Otitis Media*, vol. 77, n° 6, p. 7, juin 1998.
- [172] K. B. Pouwels, S. Hopkins, M. J. Llewelyn, A. S. Walker, C. A. McNulty, et J. V. Robotham, « Duration of antibiotic treatment for common infections in English primary care: cross sectional analysis and comparison with guidelines », n° 364: I440, p. 9, 2019.
- [173] W. A. Craig, « Does the Dose Matter? », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 33, n° s3, p. S233-S237, sept. 2001.
- [174] I. Gustafsson, E. Löwdin, I. Odenholt, et O. Cars, « Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Parameters for Antimicrobial Effects of Cefotaxime and Amoxicillin in an In Vitro Kinetic Model », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 45, n° 9, p. 2436-2440, sept. 2001.
- [175] J.-D. BAILLY, H. BRUGERE, et H. CHARDON, *Micro-organismes et parasites des viandes : les connaître pour les maîtriser, de l'éleveur au consommateur (Cahier du CIV)*, vol. 11. CIV, 2012.
- [176] N. Jarrige, E. Jouy\*, M. Haenn, E. Gay, et J.-Y. Madec, « Résapath, Réseau d'épidémiosurveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales, Bilan 2012 », Lyon, France, oct. 2013.
- [177] P. Sanders, « L'antibiorésistance en médecine vétérinaire : enjeux de santé publique et de santé animale », *Bull. Académie Vét. Fr.*, n° 1, p. 137, 2005.
- [178] M. Swann, « USE OF ANTIBIOTICS IN ANIMAL HUSBANDRY AND VETERINARY MEDICINE (SWANN REPORT) », London, UK Her Majesty's Stationary Office, nov. 20, 1969.
- [179] « Réseau européen de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques (EARS-Net) : résultats 2001–2010 pour la France et place en Europe », *J. Pédiatrie Puériculture*, vol. 26, n° 1, p. 73-78, févr. 2013.
- [180] « WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance », p. 105, 2001.
- [181] E. Badau, « A One Health perspective on the issue of the antibiotic resistance », *Parasite*, vol. 28, doi: 10.1051/parasite/2021006.
- [182] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), European Food Safety Authority (EFSA), et European Medicines Agency (EMA), « ECDC/EFSA/EMA second joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals », *EFSA J.*, vol. 15, n° 7, juill. 2017, doi: 10.2903/j.efsa.2017.4872.