الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ YAHIA FARES DE MEDEA

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE SCIENCE DE LA NATURE ET DE LA VIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention du Diplôme de Master en Biologie

Spécialité **:** ***Microbiologie Appliquée***

THEME

Etude de Consommation d'Antibiotique Et Résistance aux Antibiotiques à EPH de Médéa

Présentée : par

- **Melle. : BENAMMAR Abir**
- **Melle. : BENAISSA Nawel**

-Devant le jury composé de :

Mr. : **ZIBARI Karim**	ASPG	Université Médéa	Promoteur
Mr. : **RAHAL Mohamed**	MCA	Université Médéa	Co-Promoteur
Mr. : **SIOUDA WAFA**	MCB	Université Médéa	Examinateur 1
Mr. : **KHALEF NOURA**	MCB	Université Médéa	Examinateur 2

Année Universitaire 2021 – 2022

Remerciements

A notre promoteur monsieur Zibari Karim

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous êtes notre promoteur. Vous nous avez accueillis avec beaucoup de gentillesse et d'égard. Votre compétence, vos qualités humaines et surtout la clarté et la simplicité de votre enseignement ont suscité en nous une permettez-moi de vous remercier pour l'accueil chaleureux que vous m'avez réservé durant notre stage. Veuillez accepter, cher maître, l'assurance de notre estime et de notre profond respect.

A notre Co-promoteur monsieur Rahal

Nous vous sommes infiniment reconnaissants pour la confiance que vous avez témoignée en nous permettant de traiter ce sujet de thèse. Votre amabilité, votre sérieux, votre compétence votre pragmatisme et surtout vos qualités humaines n'ont beaucoup marqué. Vous avez toujours réservé un bon accueil malgré vos obligations professionnelles. Nous sommes très heureuses de pouvoir exprimer notre profonde gratitude pour tous les efforts que vous avez déployés afin que ce travail puisse aboutir. Veuillez recevoir, cher maitre un expression de notre profonde expression.

Dédicaces

Grâce à dieu tout puissant, je dédie

ce modeste travail

***A** mes chers parents mon père Ali et ma chère maman Nadjia pour leur*
encouragement
et leur patience
et leur amour… ils sont l'origine de toute ce
que j'ai accompli de bien

***A** mon frère Merouane, et mes sœurs Meriem, Nadia, Nabila*

***A** toute ma famille,**A** mes cousines Amel, Amina*
, Hadjer, Manel, Samiha

Sans exception

***A** celle qui sera fière de moi: ma grande famille*

et toute mes amies Abir, Noura, Wiam, Loubna, Khadidja, Wissem, Farida,
Ikram, Wahiba, Ahlem, Hadjer, Wiam

***A** tous ceux qui m'ont soutenu de près ou de loin*

Nawel

Dédicaces

A ma chère mère aussi expressive qu'il soit, ne saurait remercier à sa juste valeur l'être qui a consacré sa vie à parfaire notre éducation avec un dévouement inégal associé à beaucoup de sacrifice. Votre calme, votre patience dont j'ai hérité une modeste partie ont été pour moi le phare pour l'aboutissement de ce travail. Puisse dieu m'aide pour rendre un peu soit-il que vous m'avez donné !puisse dieu vous garder longtemps auprès de nous et vous bénir infiniment !

A mon cher père aucune dédicace ne saurait exprimer l'estime, le respect et l'amour que je porte. Vous être investi à me transmettre le sens de la responsabilité. De la persévérance et de la droiture. Vous nous avez inculqué le sens du sacrifice afin de construire notre réussite. Que ce travail soit le gage de ma reconnaissance et de ma gratitude. Que dieu le tout puissant puisse vous bénir, vous accorder une longue vie pleine de bonheur et de satisfaction.

A ma chère sœurs Meriem et Asma et mon frère Islam .Dernier-né que je suis, vous avez été les mots ne sauraient exprimer l'étendu de mon affection et de ma gratitude. Je vous dédie ce travail et vous et vous exhorte au resserrement des liens de la famille dans que notre seigneur vous accorde réussite, bonheur, santé et prospérité.

A ma belle-famille Haider et mon future époux Khalil, merci beaucoup d'avoir cru en mes capacité et de m'avoir soutenu dans mes moments difficiles tous au long de ce travail, Que dieu vous protéger.

A mes chères amies Nawel, Loubna, Wahiba, Khadîdja, Ikram, Amina. Aussi a mes collègues Farida et Wiam

A l'ensemble des étudiants du ma promotion qui tendent vers l'excellence et qui représentent la génération de demain.

A tous les professeures auprès de qui j'ai eu l'honneur d'apprendre.

A tous ceux qui ont participé de loin ou de près à ce travail.

Abir

Liste des abréviations

- **ABR :** *Acinetobacter baumanii* résistant
- **ADN :** Acide désoxyribonucléiques
- **AK :** Amikacine
- **AMC :** Amoxicilline + Acide clavulanique
- **AMP :** Ampicilline
- **AMX :** Amoxicilline
- **ARN :** Acide ribonucléique
- **ATB :** Antibiotique
- **AZM :** Azithromycine
- **BLSE :** B-lactamase à spectre élargi
- **BMR :** bactérie multi-résistante
- **BU :** Bandelettes urinaire
- **C :** Chloramphénicol
- **C1G : c**éphalosporines de 1ére génération
- **CAZ :** Céftazidime
- **CIP :** Ciprofloxacine
- **CMB :** Concentration minimale bactéricide
- **CMI :** Concentration minimale inhibitrice
- **CmLA :** Chloramphenicole acetyltransferase
- **COT :** Cotrimoxasole
- **CPC :** Code de la santé publique
- **CS :** Colistine
- **CTIN :** Comité technique national des infections nosocomiales
- **CTX :** Céfotaxime
- **CZ :** Céfazoline
- **DHFR :** Dihydroptérate synthetase
- **DSP :** Développement professionnel contenu
- **E :** Erythromycine
- ***E.COLI* :** *Escherichia coli*

- **EBCASE :** Entérobactéries productrices de céphalosporinases
- **EBLSE :** Entérobactéries productrices de bêta-lactamase
- **ECBU :** Examen cytobactériologique des urines
- **ERV :** Entérocoques résistant à la vancomycine
- **ETP :** Ertapenem
- **FA :** Acide fusidique
- **FOX :** Céfoxitine
- **FQ :** Fluoroquinolone
- **GEN :** Gentamycine
- **HPST :** Hôpital, patients, santé, territoires
- **IN :** Infection nosocomiale
- **IPM :** Imipinème
- **IUN :** Infections urinaires nosocomiales
- **KZ :** Céfalotine
- **LCR :** Liquide céphalo-rachidienne
- **MLS :** Macrolides, Lincosamides, Synergistines
- **NET :** Nétilmicine
- **OMS :** Organisation mondial de santé
- **OX :** Oxacilline
- **P :** Benzyl-pénicilline
- **PBP :** pénicillin binding protein
- **PIP :** pipracilline
- **PLP :** Protéines de liaison aux pénicillines
- **RIF :** Rifampicine
- **SARM :** *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline
- **TET :** Tétracycline
- **TIC :** Tobramycine
- **TOB :** Tobramycine
- **VAN :** Vancomycine

La liste des figures

- **Figure 01 :** SIR Alexander Fleming 04
- **Figure 02 :** Structure chimique du noyau β-lactame 07
- **Figure 03 :** Structure chimique du noyau central des aminosides..... 07
- **Figure 04 :** Structure chimique de la tétracycline 08
- **Figure 05 :** Structure d'un glycopeptide (la vancomycine)..... 09
- **Figure 06 :** Structure chimique d'un macrolide (clarithroycine)..... 09
- **Figure 07 :** Structure chimique des Sulfanilamide..... 10
- **Figure 08 :** les modes d'action des antibiotiques 18
- **Figure 09 :** Inactivation l'enzymatique 26
- **Figure 10 :** Exemple de la modification de la cible..... 28
- **Figure 11 :** Une souche d'E. *Coli* imperméable..... 29
- **Figure 12 :** le système d'efflux active..... 30
- **Figure 13 :** La surveillance des infections nosocomiales : un processus circulaire 40
- **Figure 14 :** Réparation graphique des prélèvements positives selon les services 53
- **Figure 15 :** La réparation graphique des prélèvements d'ECBU 54
- **Figure 16 :** La répartition graphique des germes en couse pour les infections urinaire 55
- **Figure 17 :** Le taux de résistance des entérobactéries..... 62
- **Figure 18 :** Le taux de résistance au Staphylococcus… 63
- **Figure 19 :** Le taux de résistance du *Pseudomonas aeruginosa* 64
- **Figure 20 :** Le taux de résistance du Streptococcus spp..... 65

Liste des Tableaux

- **Tableau 01 :** les antibiotiques bactéricides et les antibiotiques.....11
- **Tableau 02 :** Facteurs contribuant à la résistance aux antibiotiques 25
- **Tableau 03 :** Zones à risque à l'hôpital 36
- **Tableau 04 :** Taux d'infection pariétale en fonction du type de chirurgie 38
- **Tableau 05 :** Critères simplifiés pour la surveillance des infections nosocomiales..... 40
- **Tableau 06 :** Le nombre de prélèvement reçus entre Septembre-Mars EPH Médéa 52
- **Tableau 07 :** La répartition des prélèvements d'ECBU 53
- **Tableau 08 :** La répartition des germes responsable des infections urinaire.....54
- **Tableau 09 :** La répartition phénotypique des germes responsable des infections urinaires… 55
- **Tableau 10 :** La Répartition des prélèvements positives des DIVERS selon les services 56
- **Tableau 11 :** La répartition et le nombre des germes selon les services 58
- **Tableau 12 :** Profil de la résistance aux antibiotiques des entérobactéries isolées 61
- **Tableau 13 :** Profil de la résistance aux antibiotiques des Staphylocoques isolées 62
- **Tableau 14 :** Profil de la résistance aux antibiotiques des *Pseudomonas aeruginosa* isolées 63
- **Tableau 15 :** Profil de la résistance aux antibiotiques des Streptococcus spp isolées.....65

Table de matières

- ❖ Résumé
- ❖ Remerciements
- ❖ Table des matières
- ❖ Liste des abréviations
- ❖ Liste des tableaux et figures
- ❖ Introduction 1
- ➢ La partie Théoriques

❖ Chapitre I : Généralités sur les antibiotiques

- I.1. Histoire de l'antibiothérapie 3
- I.2 .Définition de l'antibiotique 5
- I.3. Classification des antibiotiques 5
- I.3.1. Classification des antibiotiques selon leur origine 5
- I.3.2. Classification des antibiotiques selon leur spectre d'activité 6
- I.3.2.1. Antibiotique à spectre large 6
- I.3.2.2. Antibiotique à spectre étroit 6
- I.3.2.3. Antibiotique à spectre moyen ou limité 6
- I.3.3. Classification des antibiotiques selon la nature chimique 6
- I.3.3.1. Les bétalactamines 6
- I.3.3.2. Les aminosides 7
- I.3.3.3. Les tétracyclines 8
- I.3.3.4. Les glycopeptides 8
- I.3.3.5. Les macrolides 9
- I.3.3.6. Les sulfamides 10
- I.3.3.7. Les autres familles 10
- I.3.4. Classification des antibiotiques selon le mode d'action 10
- I.3.4.1. Action sur la paroi bactérienne 11
- I.3.4.2. Action sur la membrane cytoplasmique 11
- I.3.4.3. Action sur la synthèse protéique 12
- I.3.4.4. Action sur la biosynthèse des acides nucléiques 12
- I.3.4.5. Autre action 12

- I.4. Le juste usage des antibiotiques 13
- I.4.1. Axe stratégique I : Améliorer l'efficacité de la Price en charge des patients 14
- I.4.1.1. Mesure I.1. Améliorer les règles de prise en charge par les antibiotiques 14
- I.4.1.2. Mesure I.2. Informer et former les professionnels de santé 14
- I.4.1.3. Mesure I.3. sensibiliser la population aux enjeux d'une bonne prise en charge .. 15
- I.4.2. Axe stratégique II : Préserver l'efficacité des antibiotiques 15
- I.4.2.1. Mesure II.1.Renforcer la surveillance des consommations et des résistances 15
- I.4.2.2. Mesure II.2. Réduire la pression de sélection des agents antimicrobiens et prévenir la diffusion des bactéries multi- résistant 15
- I.4.2.3. Mesure II.3. Encadrer la dispensation des antibiotiques 16
- I.4.3. Axe stratégique III : Promouvoir la recherche troisième axe stratégique 16
- I.4.3.1. Mesure III .1. Définir les priorités en matière de recherche 16
- I.5. Rôle du pharmacien d'officine dans le juste usage des antibiotiques 17
- I.5.1. Dispensation des antibiotiques 17
- I.5.2. Education de patientes et nouvelles missions du pharmacien 17
- I.6. Principes généraux pour une bonne utilisation des antibiotiques 18
- I.6.1. Décision d'initier une antibiothérapie 18
- I.6.2. Choix de la thérapie empirique 19
- I.6.3. Thérapie spécifique et passage à la voie oral 19
- I.6.4. Autres mesures concomitantes 19
- I.6.5. Suivi 19
- I.7. Règles d'utilisation des antibiotiques 19
- I.7.1. Critères bactériologiques 20
- I.7.2. Critère pharmacologique 20
- I.7.3. Critère individuel 20
- I.7.4. Critère toxicologique 21
- I.7.5. Critère écologique 21
- I.7.6. Critère économique 21

❖ **Chapitre II : la résistance bacterienne**

- II.1. Définition 22
- II.2. Origine de la résistance bactérienne 22

- II.2.1. Résistance naturelle..... 22
- II.2.2. Résistance acquise..... 23
- II.3. Les causes de la résistance bactérienne..... 23
- II.4. Facteurs contribuant à la résistance.....24
- II.5. Mécanismes de résistance 26
- II.5.1. Résistance par inhibition enzymatique de l'antibiotique 26
- II.5.2. Résistance par modification de la cible..... 27
- II.5.2.1. Altération des protéines de liaison aux pénicillines (PLP) aussi connues PBP (penicillin binding protein).....27
- II.5.2.2. Altération des précurseurs cibles de la paroi cellulaire bactérienne 27
- II.5.2.3. Altération des sites des liaisons ribosomaux..... 27
- II.5.2.4. Altération de l'ADN-gyras et la topoisomérase..... 27
- II.5.2.5. Modification de l'ARN polymérase..... 28
- II.5.2.6. Modification des enzymes impliqués dans la synthèse des folates..... 28
- II.5.2.7. Modification du facteur l'élongation G.....28
- II.5.3. Résistance par diminution de la perméabilité 28
- II.5.4. Résistance par système d'efflux..... 29
- II.6. Bases génétiques de la résistance bactérienne 30
- II.6.1. Mutation chromosomiques..... 30
- II.6.2. Hypermutation.....30
- II.6.3. Transfert des gènes..... 31
- II.7. Principaux bactéries multi résistances 32
- II.7.1. Staphylococcus aureus résistant à la métécilline (SARM) 32
- II.7.2. Entérobactéries productrices de B-lactamese à spectre élargi (BLSE) 32
- II.7.3. Entérobactéries productrices de céphalosporinase (EBCASE) 33
- II.7.4. Résistance des entérobactéries aux fluoroquinolones (FQ) 33
- II.7.5. Acinetobacter baumani résistant à la ceftazidime et/ au l'impenème (ABR) 34
- II.7.6. Entérocoques résistant à la vancomycine (ERV) 34

- II.7.7. Pseudomonas auruginosa résistant à la ceftazidime et / au l'imipineme (PARC) 34
- II.7.8. Bactérie productrices de carbapénémases 34

❖ **Chapitre III : les infections nosocomiales**

- III.1. Définition 35
- III.2. Facteurs de risque infectieux 35
- III.2.1. Service à haut risque infectieux 35
- III.2.2. Facteur liés aux malades 37
- III.2.2.1. Les pathologies préexistantes 37
- III.2.2.2. La pathologie à l'origine de l'hospitalisation 37
- III.2.2.3. L'état nutritionnel non satisfaisant 37
- III.2.2.4. L'âge 37
- III.2.3. Facteur liés aux techniques diagnostiques et thérapeutiques 37
- III.2.3.1. Les actes invasifs 37
- III.2.3.2. Le traitement chirurgical 38
- III.2.3.3. Les traitements diminuant la résistance à l'infection 38
- III.2.3.4. Les erreurs dans l'organisation des soins 38
- III.2.4. Facteur liées à l'environnement 39
- III.3. Surveillance des infections nosocomiales 39
- III.4. Les critères simplifiés pour la surveillance des infections nosocomiales 40
- III.5. Prévention des infections nosocomiales 41

❖ Conclusion 43

❖ **Chapitre IV**

❖ **Partie Pratique**

- IV.1 Matériels et Méthodes 44
- IV.1.1.Materiels 44
- IV.1.1.1.Instruments et appareillage 44
- IV.1.1.2.Réactifs utilisés 44
- IV.1.1.3. Milieux de culture 44
- A. Milieux d'isolement 44
- B.Milieux d'identification biochimiques et métaboliques 45
- IV.1.1.4. Disques d'antibiotiques 45

- IV.1.1. Méthodes 46
- IV.1.2.1.Objectif de l'étude 46
- IV.1.2.2.Période et lieu de stage 46
- IV.1.2.3.Type d'étude 46
- IV.1.2.4.Les sujets cibles 46
- IV.1.2..5Analyse statistique 46
- IV.1.2.6.Prélevements 46
- IV-1-2-6-1-Mode de prélèvement et transport 47
- A-Prélèvement de l'urine 47
- B- Conditions de conservation et de transport de l'urine 47
- C-Analyses des prélèvements 47
- D-Identification 48
- IV-2-Résultats et discutions 50
- IV-2-1 Répartition selon le type de prélèvement 50
- IV-2-2- Répartitions des prélèvements positives 51
- IV-2-3- Répartition des prélèvements d'ECBU 51
- IV-2-4- Les germe isolés à partir des prélèvements positifs d'urines 53
- IV-2-5- Répartition et Le nombre phénotypique des différents germes 54
- IV-2-6- Répartition des prélèvements positifs des prélèvements DIVERS selon les services 54
- IV-2-6- Le nombre et la répartition des différents germes selon les services.....56
- IV-3-Etude de la résistance aux antibiotiques des bactéries les plus fréquemment retrouvées 59
- IV-3-1- Les résultats de la résistance et sensibilité des Entérobactéries aux certains antibiotiques 59
- IV-3-2-Les résultats de la résistance et sensibilité du Staphylococcus aux certains antibiotiques 60
- IV-3-3- Les résultats de la résistance et sensibilité du *Pseudomonas aeruginosa* aux certains antibiotiques 61
- IV-3-4-Les résultats de la résistance et sensibilité des streptococcus sp aux certains antibiotiques 62

❖ Discussion 64

❖ Conclusion 67
❖ Références bibliographiques
❖ Annexes

Résumé

L'émergence et la dissémination de la résistance bactérienne posent un véritable problème de santé publique. Les causes de ce phénomène sont multiples mais le déterminant majeur est l'utilisation excessive et/ou inappropriée des antibiotiques. Le but de l'étude à sensibiliser à la promotion de l'hygiène hospitalière et au bon usage des antibiotiques pour réduire les résistances bactériennes, les infections nosocomiales et les coûts de consommation des antibiotiques.

Une enquête de prévalence à été menée durant la période du septembre 2021 au mars 2022 à EPH de Médéa Boudiaf Mohamed. Tous les services d'hospitalisations et tous les patients étaient inclus, il s'agit d'une étude rétrospective de la résistance des antibiotiques, ayant permis de déterminer les répartitions des prélèvements positifs.

les prélèvements positives sont issus majoritairement du service de médecine interne avec 40 cas, service de maternité avec 29 cas positif (présence d'infection), service d'externe avec 21 cas, suivis par le service de chirurgie générale avec 18 cas, le service chirurgie enfants avec 17 cas, service de pavillon des urgences interne avec 14 cas et service de pédiatrie avec 9 cas. En outre des valeurs presque faible ont été observé au niveau des autres services , oncologie avec 7 cas, Néonatologie avec 7 cas, traumatologie avec 6 cas, poste opératoire avec 4 cas, infectieux 3 avec cas, hémodialyse avec 3 cas, ophtalmologie 1 cas et SAMU 1 cas.

La présente étude nous a permis d'isoler plusieurs germes à partir des prélèvements positifs qui étaient souvent poly-microbiens, avec la prédominance des autre entérobactéries, autre qu'*E.coli* avec un pourcentage de 5,21%, entérococcus spp 4,34% , pseudomonase spp 3,47% , *proteus mirabilis* 2,6%, et un pourcentage de 0,86% pour *proteus* , proteus spp, *proteus vulgaris.*

Le lien entre l'usage d'antibiotiques et l'émergence de résistance bactérienne est claire.la présente étude rétrospective a constitué un état de lieu important. Qui doit être complétée d'étude prospective évaluant la qualité de prescription au niveau des services les plus consommateur.

Les mots clés :

Antibiotique, résistance bactérienne, Consommation des antibiotiques, Bactérie multi-résistantes.

Summary

The emergence and spread of bacterial resistance is a real public health problem. The causes of this phenomenon are multiple but the major determinant is the excessive and/or inappropriate use of antibiotics. The purpose of the study is to raise awareness of the promotion of hospital hygiene and the proper use of antibiotics to reduce bacterial resistance, nosocomial infections and the costs of antibiotic consumption.
A prevalence survey was conducted during the period September 2021 to March 2022 at EPH by Médéa Boudiaf Mohamed. All hospital services and all patients were included, this is a retrospective study of antibiotic resistance, which determined the distributions of positive samples.
the positive samples are mainly from the internal medicine department with 40 cases, maternity department with 29 positive cases (presence of infection), outpatient department with 21 cases, followed by the general surgery department with 18 cases, Children's Surgery with 17 cases, Internal Emergency Ward with 14 cases and Pediatrics with 9 cases. In addition, almost low values were observed in other departments, oncology with 7 cases, neonatology with 7 cases, traumatology with 6 cases, operative position with 4 cases, infectious with 3 cases, hemodialysis with 3 cases, ophthalmology with 1 case and SAMU 1 case.
This study allowed us to isolate several germs from positive samples that were often poly-microbial, with the predominance of other enterobacteria, other than E.coli with a percentage of 5.21%, enterococcus spp 4.34%, pseudomonase spp 3,47%, proteus mirabilis 2.6%, and a percentage of 0.86% for proteus , proteus spp, proteus vulgaris.
The link between antibiotic use and the emergence of bacterial resistance is clear.This retrospective study was an important state of the art.

Keys words:

Antibiotic, Bacterial résistance, Consumption of antibiotics, Multi-resistant bacteria

ملخص

إن ظهور وانتشار مقاومة البكتيريا مشكلة صحية عامة حقيقية. أسباب هذه الظاهرة متعددة ولكن المحدد الرئيسي هو الاستخدام المفرط و/أو غير المناسب للمضادات الحيوية. الغرض من الدراسة هو زيادة الوعي بتعزيز النظافة في المستشفيات والاستخدام السليم للمضادات الحيوية لتقليل مقاومة البكتيريا والتهابات النوسوسومي وتكاليف استهلاك المضادات الحيوية.

تم إجراء مسح انتشار خلال الفترة من سبتمبر 2021 إلى مارس 2022 في Médéa Boudiaf بواسطة EPH تم تضمين جميع خدمات المستشفى وجميع المرضى، وهذه دراسة بأثر رجعي لمقاومة المضادات الحيوية، .Mohamed والتي حددت توزيع العينات الإيجابية.

العينات الإيجابية هي بشكل أساسي من قسم الطب الباطني مع 40 حالة، وقسم الولادة مع 29 حالة إيجابية (وجود عدوى)، وقسم العيادات الخارجية مع 21 حالة، يليه قسم الجراحة العامة مع 18 حالة، وجراحة الأطفال مع 17 حالة، وجناح الطوارئ الداخلية مع 14 حالة وطب الأطفال مع 9 حالات. بالإضافة إلى ذلك، لوحظت قيم منخفضة تقريبًا في أقسام أخرى، والأورام مع 7 حالات، وأمراض حديثي الولادة مع 7 حالات، وأمراض الصدمات مع 6 حالات، والوضع SAMU الجراحي مع 4 حالات، والعدوى مع 3 حالات، وغسيل الكلى مع 3 حالات، وطب العيون مع حالة واحدة وحالة 1.

سمحت لنا هذه الدراسة بعزل العديد من الجراثيم من العينات الإيجابية التي غالبًا ما كانت متعددة الميكروبات، مع هيمنة البكتيريا المعوية الأخرى، بخلاف الإشريكية القولونية بنسبة 5.21٪، والمكورات المعوية 4.34٪، والمكورات الكاذبة 347٪، والبروتيوس ميرابيليس 2.6٪، ونسبة 0.86٪

الصلة بين استخدام المضادات الحيوية وظهور مقاومة البكتيريا واضحة. كانت هذه الدراسة بأثر رجعي حالة مهمة من الفن.

الكلمات المفتاحية :

مضاد حيوي، متعددة المقاومة، المقاومة البكتيرية، استهلاك المضادات الحيوية.

Introduction et problématique :

La résistance aux antibiotiques constitue aujourd'hui l'une des plus graves menaces pesant sur la santé mondiale, la sécurité alimentaire et le développement. Elle peut toucher toute personne, à n'importe quel âge et dans n'importe quel pays.

La résistance aux antibiotiques est un phénomène naturel mais le mauvais usage de ces médicaments chez l'homme et l'animal accélère le processus. Un nombre croissant d'infections, comme la pneumonie, la tuberculose ou la gonorrhée, la salmonellose, deviennent plus difficiles à traiter les antibiotiques utilisés pour les soigner perdant leur efficacité.

La résistance aux antibiotiques entraîne une prolongation des hospitalisations, une augmentation des dépenses médicales et une hausse de la mortalité.

Les antibiotiques sont des médicaments utilisés pour traiter et prévenir les infections bactériennes. La résistance survient lorsque les bactéries évoluent en réponse à l'utilisation de ces médicaments. Ce sont les bactéries, et non les êtres humains ou les animaux, qui deviennent résistantes. Elles peuvent alors provoquer chez l'homme ou l'animal des infections plus difficiles à traiter que celles dues à des bactéries non résistantes.

Les antibiotiques peuvent être obtenus sans prescription médicale même si cette pratique est illégale. Ces pratiques décrites peuvent favoriser une utilisation inappropriée de ces médicaments par l'automédication. L'automédication des antibiotiques se caractérise par un traitement injustifié, un choix inapproprié de l'antibiotique, l'emploi de doses insuffisantes et une durée de traitement inadéquate **(Grigoryan et *al.*, 2007) (Planta, 2007),** L'utilisation inappropriée via cette automédication favorise l'augmentation de risque de sélection des bactéries résistantes **(Thomas et *al.*, 1998),** conduisant à l'émergence de résistance bactérienne **(Guillemot et *al.*, 1998).**

L'usage abusif ou excessif des antibiotiques accélère le phénomène de la résistance, de même que de mauvaises pratiques de prévention et de lutte contre l'infection. On peut prendre des mesures à tous les niveaux de la société pour réduire l'impact et limiter la propagation des résistances.

Dans notre étude nous sommes intéressés à étudier l'antibio-resistance au sein de l'EPH Médéa en tirant les résultats de l'antibiogramme dans le laboratoire de biologie médicale de l'EPH Médéa, afin d'évaluer l'impact des pratiques médicales de consommations inappropriée d'antibiotiques sur l'augmentation des taux de résistance.

Afin d'atteindre notre objectif, nous avons traités les résultats de l'antibiogramme pendant notre période de stage pratique dans le service de laboratoire ainsi la consommation d'antibiotiques dans la même période précédente dans les services de l'EPH de Médéa utilisé comme indicateur pour la surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques.

I-1-Histoire de l'antibiothérapie

Ce sont les travaux de Louis Pasteur **(Institut-pasteur, 2016)** au XIXe siècle qui ont permis de mettre en évidence la multiplication bactérienne et son implication dans de nombreuses pathologies communes, alors même que les premières bactéries avaient été observées deux siècles auparavant, c'est la théorie de la génération spontanée qui prévalait alors. Louis Pasteur a également développé des moyens de luttes contre ces micro-organismes (pasteurisation et autoclave) ainsi que des milieux de culture.

Par la suite Robert Koch **(Encycl Universalis, 2016),** lauréat du prix Nobel de physiologie ou de médecine en 1905 pour ses travaux sur la tuberculose, fera faire un bond en avant à la microbiologie médicale. Il travaillera beaucoup également sur le bacille du charbon (anthrax) et le choléra, il démontre de façon claire qu'une bactérie peut être responsable d'une pathologie (postulats de Koch).

Jusqu'alors, si les bactéries sont connues, on ne connait aucun traitement antibiotique permettant de lutter contre les infections. C'est grâce aux travaux de Paul Ehrlich sur les colorants dont les propriétés bactéricides avaient été remarquées, déjà alors prix Nobel de physiologie ou de médecine en 1908, que nait le premier médicament efficace contre la syphilis (même si des vaccins sont déjà utilisées avec succès dans des pathologies bactériennes). La mise au point du composé arsenical, l'arsphénamine (Valvarsan®) est utilisé dès 1911 dans le traitement de la syphilis. L'arsphénamine ainsi que des dérivés, malgré une importante toxicité, ne seront remplacés qu'en 1945 par la pénicilline ; ainsi, il peut être considéré comme le premier agent antibiotique.

En 1932, Gerhard Domagk qui étudie alors les propriétés colorantes des sulfamides, met au point le Prontosil®, colorant et en même temps, premier antibiotique de synthèse. Cela mène à la découverte des propriétés antibiotiques de la sulfanilamide, agent actif du Prontosil®, (découverte publiée en 1935 par Jacques et Thérèse Tréfouel, Federico Nitti et Daniel Bovet) qui ouvre la voie à la sulfamidothérapie et aboutit à un nouveau prix Nobel de médecine.

René Dubos isole en 1939 la gramicidine à partir du Bacillus brevis dont il a observé l'activité antibactérienne. Si la gramicidine a été le premier antibiotique commercialisé, son utilisation fut limitée à l'usage externe du fait de sa toxicité. Cette découverte, sera par ailleurs une étape importante pour la promotion de la recherche de nouvelles molécules antibiotiques, et notamment dans la mise au point de la pénicilline commerciale.

S'il est rapporté depuis l'antiquité (Grèce et Chine) l'utilisation de moisissure dans le traitement de certaines pathologies, ce ne sera qu'en 1928 qu'Alexander Fleming découvrira qu'une moisissure ayant contaminé une culture de Staphylococcus aureus sur gélose, provoque un cercle d'inhibition de la croissance bactérienne autour des colonies de champignons **(Sir Alexander Fleming, 2016).** Ce champignon est Penicillium notatum, qui produit un antibiotique alors nommée pénicilline. Malgré son innocuité, il faudra attendre 10 ans de plus afin de pouvoir purifier et stabiliser la pénicilline G. Les premiers essais d'utilisation auront lieux en 1945.

En 1945, Fleming, Florey et Chain (auteurs de la purification de la pénicilline) se partagent le prix Nobel de physiologie ou médecine pour leurs travaux sur la pénicilline et son application en thérapeutique.

En 1944, S. Waksman découvre les aminosides avec la streptomycine produit par l'actinobactérie Streptomyces griseus, le premier antibiotique ayant un effet sur le bacille de Koch, rendant ainsi possible le traitement de la tuberculose, découverte récompensée par un prix Nobel de médecine. En 1952, le premier macrolide, l'érythromycine synthétisée par Saccharopolyspora erythraea, est isolé par J.M. McGuire, de la firme Eli Lilly **(Livingood, 1953)**. En 1956 est découverte la vancomycine. Suivent alors le développement des quinolones à partir de 1962 et leurs dérivés, les fluoroquinolones dans les années 1980.



Figure 01 : SIR Alexander Fleming **(prix Nobel de médecine 1945).**

I-2-Définition de l'antibiotique

Le mot antibiotique (du grec *anti* : « contre », et *bios* : « la vie ») est utilisé pour définir une substance d'origine naturelle ou synthétique, utilisée contre les infections d'origine bactérienne. On peut ajouter à cette définition générale que l'antibiotique possède la capacité de tuer les bactéries (effet bactéricide) ou d'inhiber leur multiplication (effet bactériostatique). Certains antibiotiques peuvent, en fonction de leur concentration, être bactéricides ou bactériostatiques. D'un point de vue médical, il est nécessaire que l'antibiotique exerce sa toxicité de façon élective envers les bactéries, au moins aux doses employées afin ne pas provoquer de trop nombreux effets indésirables.

Globalement, en moins d'un siècle, les antibiotiques ont augmenté l'espérance de vie de plus de dix ans, soit plus qu'aucun autre médicament **(McDermott, 1982).**

I-3-Classification des antibiotiques

La classification des antibiotiques peut se faire selon **(Annexe 01) :**

✓ **L'origine :** élaborée par un organisme (naturel) ou produit par synthèse (synthétique ou semi synthétique).

✓ **Le spectre d'activité :** liste des espèces sur lesquelles les antibiotiques sont actifs (spectre étroit ou large).

✓ **La nature chimique :** La classification selon la nature chimique nous permet de classer les antibiotiques en familles **(El ghachtouli et El zhari, 2014).**

✓ **Le mode d'action :** paroi, membrane cytoplasmique, synthèse des protéines, production des acides nucléiques.

De toutes ces classifications possibles, la classification la plus courante est celle par famille, possédant quelques nombres de caractères communs : composition chimique ou origine, spectre d'action similaire ou très rapproché, cibles bactériennes identiques, résistance bactérienne et sensibilisation croisée, effets indésirables rapprochés… **etc (Zeghilet, 2009).**

I-3-1- Classification des antibiotiques selon leur origine

Les antibiotiques peuvent être obtenus de sources divers, jusqu'à la fin de siècle dernière, on utilise les antibiotiques pour le traitement des infections étaient des produits naturels comme :

- Bactéries : *lichenifirmis: bactiracine.*
- Champignons : *pénicilliumnotatum: pénicilline.*
- Actinomycètes : *inyoensisstreptomyces: sisomycine* **(Lullann et Mohrk, 2003).**

-Classification des antibiotiques selon leur spectre d'activité

Selon **Cavallo et Mérens (2008)** Le spectre d'un antibiotique est destiné à caractériser l'activité microbiologique d'un antibiotique sur une espèce bactérienne en tenant compte des résistances naturelles et acquises **(Cavallo et Mérens, 2008).** Plus le spectre est large plus le nombre d'agents infectieux sensibles à l'antibiotique est important et diversifié **(Lionel, 2009).** Et pour faciliter le choix d'un traitement antibiotique en fonction de la bactérie et des résistances connues, le spectre est divisé en 03 classes :

I-3-2-1- Antibiotique à spectre large

Il s'agit d'un antibiotique efficace sur un grand nombre de types de germes. Ainsi, l'antibiotique sera actif sur une grande partie de tous les cocci et de tous les bacilles. Les bacilles Gram- sont les plus nombreux. D'une façon indirecte, un spectre large est forcément actif sur les bacilles Gram-. Les antibiotiques à spectre large seront utilisés lorsque le germe n'est pas identifié **(Bennini et Mehdi, 2017).**

I-3-2-2 -Antibiotique à spectre étroit

Il s'agit d'un antibiotique efficace sur un nombre limité de types de germes. Cette spécificité lui permet ainsi de cibler un germe est une pathologie **(Bennini et Mehdi, 2017).**

I-3-3-3 -Antibiotique à spectre moyen ou limité

Il s'agit d'un antibiotique dont l'efficacité est faible ou partielle sur un groupe de germes.il concerne aussi un spectre anciennement large et réduit par l'apparition de résistance bactérienne **(Bennini et Mehdi, 2017).**

-Classification des antibiotiques selon la nature chimique

C'est la classification la plus adaptée pour laquelle les ATB sont classés en familles et la plus importantes sont :

I-3-3-1- Les bétalactamines

Les bêtalactamines constituent la famille d'antibiotiques la plus importante, par le nombre et la diversité des molécules utilisables que par leurs indications en thérapeutique et en prophylaxie des infections bactériennes **(Cavallo *et al* ., 2004).** Sont une large classe d'antibiotiques qui comprennent les dérivés de la pénicilline, les céphalosporines, les mono actâmes, les carbapénèmes… etc. **(Julie –Anne CH, 2010).** Cette famille comprend un grand nombre de molécules, toutes caractérisées par une structure de base **(Cavallo *et al.*, 2004).** Et ayant en commun un cycle bêta-lactame qui est le support de l'activité antibactérienne **(figure02) (Benabdallah et Hamlaoui, 2016).**

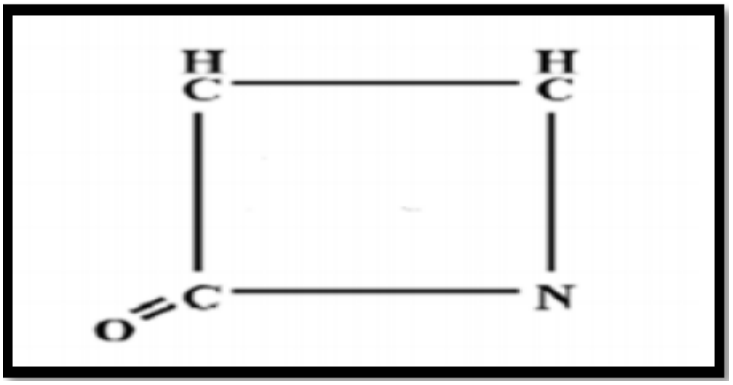


Figure 02 : Structure chimique du noyau β-lactame **(Atoui et Midouna, 2017).**

I-3-3-2- Les aminosides

Cet antibiotique était particulièrement spécifique contre les bactéries aérobies à Gram négatif et notamment contre *Mycobacterium tuberculosis*, qui est responsable de la tuberculose. Ils peuvent aussi être procurés pour les infections oculaires, cutanées ou pulmonaires **(Capitain, 2010).** Les aminosides, aussi appelés aminoglycosides, sont des molécules polaires et polycationiques. Leur structure de base commune comporte un aminocyclitol, auquel se lient par des ponts glycosidiques, deux (ou exceptionnellement trois) oses **(figure03) (Grace, 2009).**

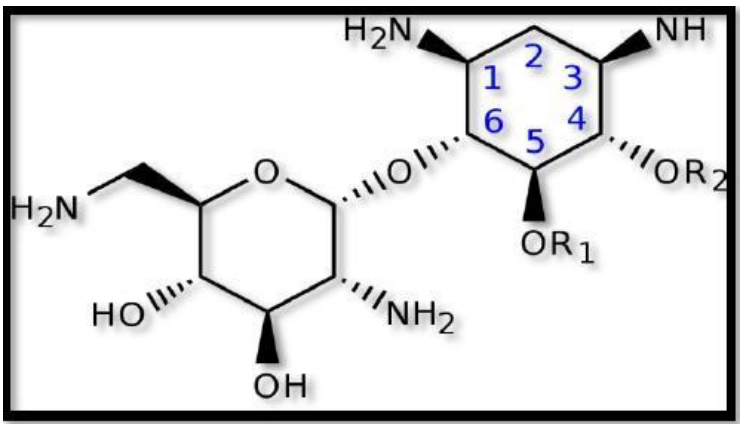


Figure 03 : Structure chimique du noyau central des aminosides **(Arock, 2004).**

I-3-3-3 -Les tétracyclines (les cyclines)

Les tétracyclines forment un groupe important d'antibiotiques qui sont très utilisés comme médicament chez l'homme, produites par plusieurs espèces du genre *Streptomyces* et elles étaient les premiers antibiotiques à large spectre **(Bensamara et Chibani, 2018).**

Les tétracyclines possèdent quatre cycles accolés d'où leur nom. Elles sont :

bactériostatiques contre les bactéries Gram + et Gram – **(Dubar *al* ., 2014).** Selon leurs origines les tétracyclines sont subdivisées en deux sous-groupes :

- ✓ Tétracyclines de la première génération sont des produits d'origine naturels.
- ✓ Tétracyclines de la deuxième génération qui sont toutes les produits de synthèse **(figure 04) (Djafri et Ighit, 2012**).

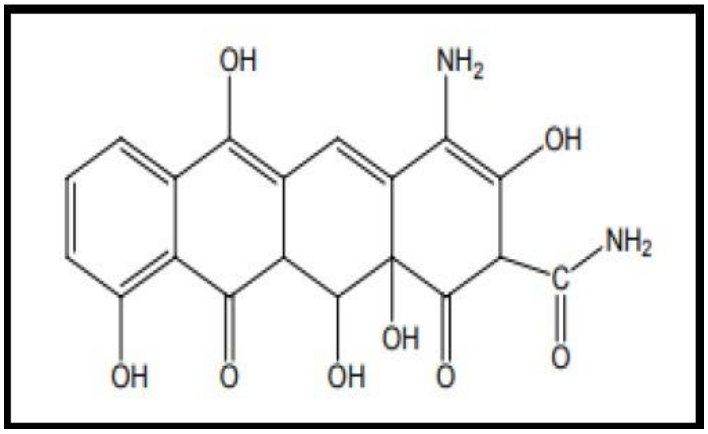


Figure 04 : Structure chimique de la tétracycline **(Sissoko, 2006).**

I-3-3-4- Les glycopeptides

Ce sont des antibiotiques bactéricides à spectre étroit **(Melouah, 2015),** cette famille contient la Vancomycine et Teicoplanine. Ces deux molécules inhibent la production du peptidoglycane et donc la multiplication des bactéries **(Sedrati, 2014**), et constitue une option thérapeutique de choix pour le traitement des infections graves à bacilles gram négatif (BGN) **(Cattoir et Leclercq, 2010**). Les glycopeptides sont des molécules complexes, constitués d'un heptapeptide cyclique sur lequel vient se fixer des sucres **(figure05) (Boughachiche, 2012).**

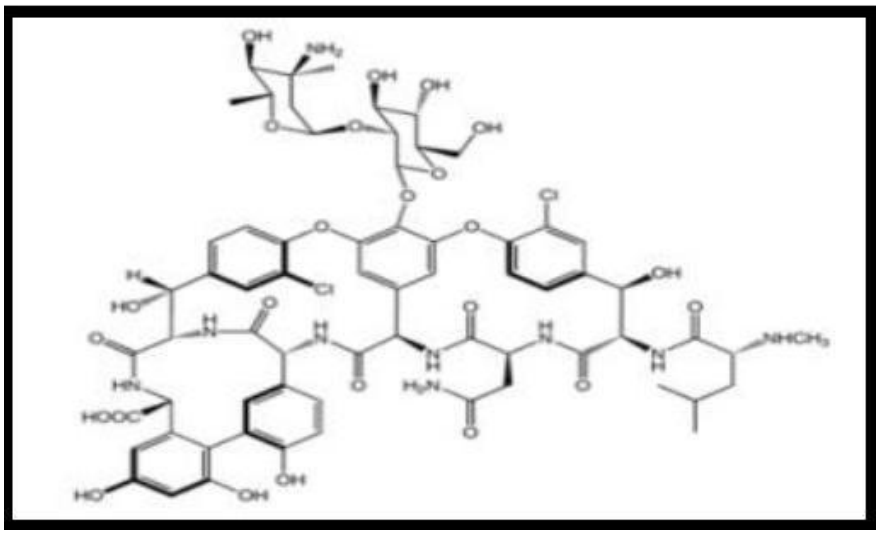


Figure 05 : Structure d'un glycopeptide (la vancomycine) **(Boughachiche, 2012).**

-Les macrolides

Les macrolides sont des molécules naturelles et hémi-synthétiques qui inhibent l'élongation de la chaîne peptidique par la fixation sur la grande sous-unité 50S du ribosome **(Oberlé, 2012).** Les antibiotiques macrolides sont caractérisés par le cycle lactone relié aux molécules de sucres .Il y a une grande variété d'antibiotiques macrolides, le plus connu est l'érythromycine **(figure06) (Sedrati, 2014).** Et sont notamment prescrits en cas d'infection des voies aériennes supérieures (angines à streptocoque ...), des voies aériennes inférieures ou d'infections cutanées **(Mark et *al.*, 2008).**

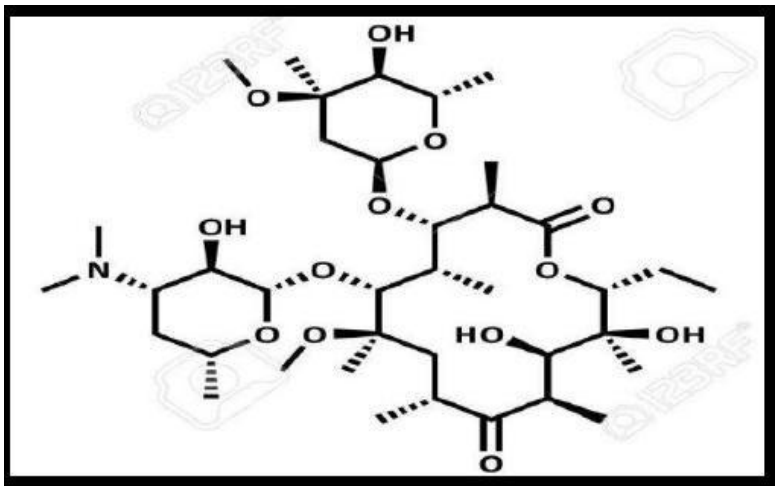


Figure 06 : Structure chimique d'un macrolide (clarithroycine) **(Arock, 2004).**

-Les sulfamides

Les sulfamides aussi appelés sulfonamides, furent les premiers agents Antibactériens efficaces à être utilisés chez les humains en 1932 **(Djafri et Ighit, 2012).**Ont tous une structure analogue à l'acide para-aminobenzoïque (PABA**) (figure 07),** un substrat nécessaire à la synthèse de l'acide folique bactérien **(Mahmoudi et Massen, 2013).**

La classification des sulfamides se fait en fonction de leur demi-vie plasmatique :

- demi-vie courte inférieure à 10 heures : sulfafurazole, sulfaméthizole.
- demi-vie moyenne de 10 à 20 heures : sulfaméthoxazole, sulfadiazine.
- demi-vie ultra longue supérieure à 100 heures : sulfadoxine

(Capitain, 2010).

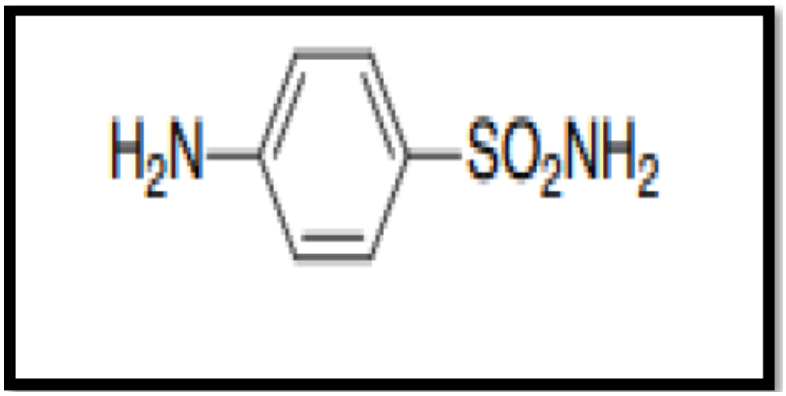


Figure 07 : Structure chimique des Sulfanilamide **(oxoby, 2002).**

-Les autres familles

-Fluroquinolones

-Aminoglucosides

-Lincosamides

-Mitronidazoles

-Streptogramines… ect **(Djafri et Ighit, 2012).**

-Classification des antibiotiques selon le mode d'action

Les antibiotiques perturbent les mécanismes essentiels de la vie cellulaire (Réplication, transcription, traduction, synthèse de la paroi…) ce qui inhibe la multiplication bactérienne (effet bactériostatique) ou tue les bactéries (effet bactéricide). Comme les cibles moléculaires des antibiotiques sont présentes uniquement chez les bactéries, ces substances n'interfèrent pas avec la vie des cellules eucaryotes et n'ont pas d'effet sur les virus On distinguera deux effets différents **(Lüllamann et Mohrk, 2003).**

- Effet bactéricide : est capable de provoquer la mort de la cellule bactérienne
- Effet bactériostatique : est capable d'inhiber momentanément la multiplication bactérienne sans perte de viabilité **(Azzi et Djemaa, 2016).**

Tableau 1 : les antibiotiques bactéricides et les antibiotiques bactériostatiques **(Memmou, 2018)**

Bactériostatiques	**Bactéricide**
Macrolides	β-lactames
Sulfamides	fluoroquinolones
Tétracyclines	aminoglycosides
Niyrofuranes	nitroimidazoles
Phénicoles	glycopeptides (bactéricidie lente)
Ethambutol	polymyxines
Cyclosérine	synergistines
	ansamycines
	acide fusidique
	isoniazide

Les antibiotiques ont plusieurs mécanismes d'action qui sont :

I-3-4-1- Action sur la paroi bactérienne

C'est une structure semi-rigide complexe conférant forme et rigidité à la cellule et protégeant la membrane plasmique. Elle est composée d'un réseau macromoléculaire « le peptidoglycane » **(Florens, 2011).** La plupart des antibiotiques agissant sur la paroi des bactéries sont en réalité des inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane, ce qui rendre la paroi bactérienne plus fragile. Ils sont donc des antibiotiques bactéricides **(figure08) (Soualmia et Benchahla, 2018**). Les principaux antibiotiques ayant ce mode d'action sont :

- β-lactamines (pénicillines céphalosporines et dérivés).
- Cyclosérine, Bacitracines, Vancomycine, Fosfomycines **(Daghor, 2014).**

I-3-4-2 -Action sur la membrane cytoplasmique

L'existence d'une membrane plasmique intacte est nécessaire à la survie bactérienne **(Benjira, 2016).** Il existe un certain nombre de molécules antibiotiques ont des propriétés de surfactant qui les permettent de s'insérer parmi les phospholipides de la membrane externe. Cela perturbe

la perméabilité membranaire (augmentation anormale) et permet la diffusion de substances hydrosolubles hors de la bactérie, ce qui entraîne sa destruction **(figure08) (Ayachi, 2011).**

I-3-4-3-Action sur la synthèse protéique

L'antibiotique interfère avec la synthèse protéique bactérienne en agissant sur les ribosomes bactériens **(Benmiloud, 2007).**qui sont des organites présents dans les cellules eucaryotes et procaryotes (cellule bactérienne). Leur structure se compose de protéines et d'ARN **(Moroh, 2014).** Est ont un rôle essentiel dans la transcription de protéine, ils vont ainsi encoder des protéines anormales et non fonctionnelles. Ces protéines défectueuses seront par la suite intégrées à la membrane cytoplasmique engendrant des anomalies de structure qui seront délétères à la bactérie. Selon les différentes familles d'antibiotiques existant, certain vont se fixer sur la sous unité 30S, d'autres vont cibler la sous unité 50S des ribosomes **(figure08) (Eberlin, 1999).**

I-3-4-4 -Action sur la biosynthèse des acides nucléiques

L'acide désoxyribonucléique, ou ADN, est une macromolécule que l'on retrouve dans tous les organismes vivants, et qui constitue le support de l'information génétique **(Bihan, 2009),** en effet Certaines familles d'antibiotiques empêchent la réplication d'ADN en bloquant la progression de l'ADN polymérase. Les sulfamides provoquent une inhibition de la synthèse des bases nucléiques et la cellule meurt par carence en bases nucléiques les quinolones et les fluoroquinolones inhibent l'ADN gyrase « cette dernière est une enzyme responsable de la fermeture et l'ouverture du brin d'ADN » **(figure08) (Badri et Necib, 2016).**

I-3-4-5-Autre action

En agissant entant qu'antimétabolites bactériens (c'est-à-dire au niveau des étapes du métabolisme intermédiaire des bactéries), par exemple ; agisse sur le métabolisme de l'acide folique **(Figure 08) (Badri et Necib).**

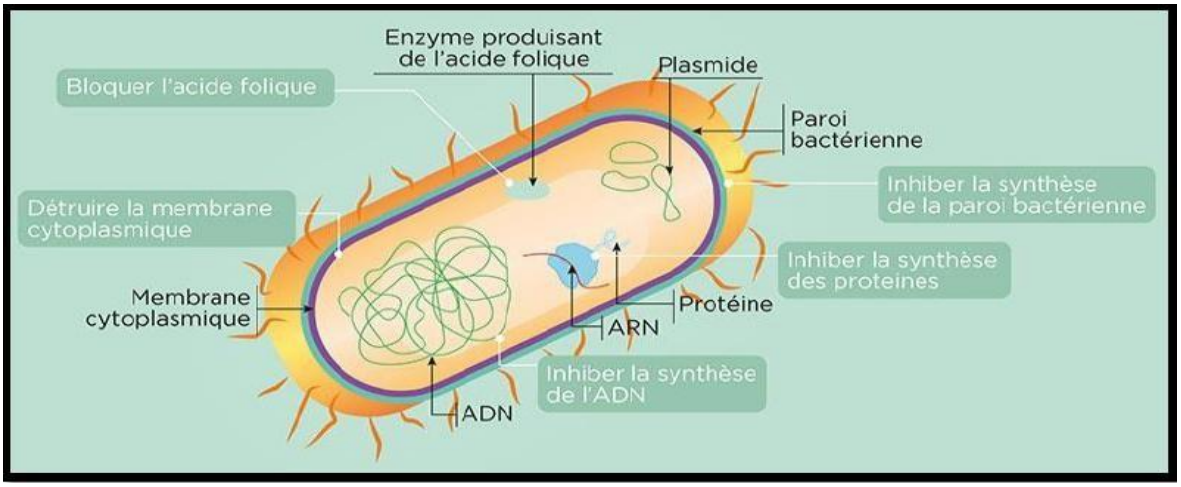


Figure 08 : le mode d'action des antibiotiques **(Avril, 2013)**

I-4-Le juste usage des antibiotiques

L'émergence et la diffusion de bactéries résistant à pratiquement tout l'arsenal Thérapeutique constituent un défi auquel non seulement les autorités de santé et les professionnels de santé, mais aussi l'ensemble de la société française sont désormais confrontés.

Le plan mise d'une stratégie de juste utilisation des antibiotiques : si chacun à cette exigence à l'esprit, il en résultera à la fois une meilleure qualité de prise en charge des patients, une résorption des prescriptions et des consommations injustifiées, un allègement de la pression de sélection et un moindre développement des résistances bactériennes.

Le succès de cette stratégie devrait se traduire par une baisse des prescriptions pour se rapprocher du niveau de consommation moyen constaté au niveau européen, cette baisse ne répondant pas à un objectif de régulation quantitative, mais étant une conséquence logique de la démarche de santé publique mise en œuvre.

La réduction durable de la consommation globale d'antibiotiques s'impose comme un enjeu fort de santé publique pour réduire la pression de sélection globale qui s'exerce sur les bactéries.

Une réponse visible face au péril que représentent les bactéries multi résistantes aux antibiotiques est de fixer un objectif de réduction de la consommation pour la durée du plan, celui-ci pourrait être de l'ordre de 25% sur cinq ans comme le préconisent les experts.

L'atteinte de cet objectif doit être le résultat d'une stratégie de juste utilisation des antibiotiques.

La stratégie de juste utilisation des antibiotiques s'articule autour de trois axes, qui se déclinent en huit mesures et vingt-deux actions :

-Axe stratégique I : améliorer l'efficacité de la prise en charge des patients.

-Axe stratégique II : préserver l'efficacité des antibiotiques.

-Axe stratégique III : promouvoir la recherche.

Axe stratégique I : améliorer l'efficacité de la prise en charge des patients

La prise en charge est un dialogue entre un professionnel de santé et un patient. Pour qu'elle soit efficace, il faut que le professionnel dispose des outils lui permettant de faire les bons choix, qu'il soit formé aux spécificités des infections bactériennes, de l'utilisation des antibiotiques et des phénomènes de résistance, mais aussi que le patient soit convaincu par ladémarche du professionnel et par la solution thérapeutique qu'il lui propose.

Ceci conduit à décliner l'axe stratégique I en trois mesures :

Mesure I-1 : Améliorer l'efficacité de la prise en charge des patients.

Mesure I-2 : Informer et former les professionnels de santé.

Mesure I-3 : Sensibiliser la population aux enjeux d'une bonne prise en charge.

Mesure I-1 Améliorer les règles de prise en charge par les antibiotiques

L'amélioration des règles de prise en charge passe par la formalisation des protocoles et des référentiels de prescription, par le développement d'outils techniques d'aide à la prescription (site internet, logiciels spécifiques) et au diagnostic (élargissement du champ couvert par les tests rapides d'orientation diagnostique) et par un encouragement à utiliser ces outils. Elle passe également par la structuration à l'échelle régionale ou interrégionale d'une offre de conseil en antibiothérapie associant, en réseau, les référents des établissements de santé et des centres de conseil davantage destinés aux prescripteurs de ville.

Mesure I-2 Informer et former les professionnels de santé

Les professionnels de santé étant les premiers acteurs de la mise en œuvre de la stratégie de juste utilisation des antibiotiques, l'information à leur intention vise à obtenir leur adhésion à la démarche de santé publique engagée. Pour ce faire, elle doit s'appuyer notamment sur des communications entre pairs (notamment via les ordres ou les sociétés savantes). La formation, elle, permet de toucher les professionnels de santé à toutes les étapes de leur vie professionnelle : pendant leur formation initiale (extension d'actions lancées dans le cadre des deux premiers plans) et pendant leurs années de pratique, avec l'introduction de la thématique de la juste utilisation des antibiotiques dans le socle du développement personnel continu et dans l'évaluation des pratiques professionnelles. Le développement de l'autoévaluation complète ce dispositif : en ville.

Mesure I-3 Sensibiliser la population aux enjeux d'une bonne prise en charge

Les actions de sensibilisation de la population sont de deux ordres : d'une part, des campagnes en direction du grand public, dans le prolongement de celles des précédents plans, d'autre part, une communication spécifique à destination de groupes de population présentant une sensibilité particulière au risque d'infection bactérienne (supports d'information disposés pour les patients dans les salles d'attente, diffusés aux parents et aux professionnels de la petite enfance via les établissements d'accueil notamment, informations spécifiques à destination des personnes âgées …). L'objectif est à la fois d'informer les citoyens sur les niveaux de risque sanitaires liés aux résistances et au mésusage des antibiotiques et de susciter leur adhésion à la stratégie de juste utilisation des antibiotiques.

I-4-2-Axe stratégique II : préserver l'efficacité des antibiotiques

Au-delà de la question de l'efficacité de la prise en charge, il importe également d'agir spécifiquement sur la préservation de l'efficacité des antibiotiques eux-mêmes. A cette fin, il est nécessaire de mieux connaître les menaces qui pèsent sur ces derniers, afin de pouvoir agir ensuite sous deux angles.

L'axe stratégique II se décline ainsi en trois mesures

- Mesure II-1 : renforcer la surveillance des consommations et des résistances.
- Mesure II-2 : réduire la pression de sélection des agents antimicrobiens.
- Mesure II-3 : encadrer la dispensation des antibiotiques.

Mesure II-1 Renforcer la surveillance des consommations et des résistances

Le renforcement de la surveillance porte à la fois sur les consommations et sur les résistances, au niveau national, régional et local, par type de bactérie et d'antibiotique. Une attention particulière sera accordée à la surveillance des consommations des classes d'antibiotiques les plus génératrices de résistances, ainsi qu'à celles des classes d'antibiotiques de dernier recours. Le recueil et l'exploitation des données doivent permettre d'identifier les couples bactérie / antibiotique à surveiller en priorité et de disposer d'informations actualisées dans des délais plus courts, afin de pouvoir, en tant que de besoin, infléchir les actions conduites.

Mesure II-2 Réduire la pression de sélection des agents antimicrobiens et prévenir la diffusion des bactéries multi-résistantes

La réduction de la pression de sélection est un enjeu crucial, qui doit être abordé sous trois angles complémentaires :

- Faire baisser la pression globale, par l'effet combiné de la quasi-totalité des actions du plan, qui devraient conduire à une diminution de la consommation d'antibiotiques.
- Assurer un suivi spécifique des antibiotiques particulièrement générateurs de résistances et sensibiliser les prescripteurs pour qu'ils limitent leur utilisation de ces antibiotiques.
- Diminuer la pression de sélection issue du domaine vétérinaire. La lutte contre les résistances aux antibiotiques est à appréhender au-delà de leur seule utilisation chez l'homme. Il est important de promouvoir les intérêts de la santé humaine auprès des acteurs de la santé animale et de l'environnement.

Mesure II-3 Encadrer la dispensation des antibiotiques

L'encadrement de la dispensation des antibiotiques prend des formes différentes à l'hôpital et en ville :

- Pour les établissements de santé, outre la généralisation de la prescription nominative, la piste retenue consiste à établir un socle national minimal d'antibiotiques à dispensation contrôlée, à demander à chaque établissement, en fonction du contexte local, d'établir sa propre liste, incluant obligatoirement ce socle et à prévoir une réévaluation du traitement à 48-72h et 7-10 jours pour tous les antibiotiques .
- En ville, une liste nationale d'antibiotiques de dernier recours, dont la prescription doit être limitée aux situations dans lesquelles ils sont indispensables est à élaborer.

Axe stratégique III : promouvoir la recherche Troisième axe stratégique

La promotion de la recherche vise à assurer en permanence la disponibilité effective d'un panel d'antibiotiques efficaces, tout en freinant autant que faire se peut la multiplication des situations pouvant conduire à des impasses de traitement. Au-delà de la nécessité d'essayer de maintenir l'arsenal thérapeutique existant, cet axe se décline en une mesure :

Mesure III-1 Définir les priorités en matière de recherche

Les enjeux de recherche sont cruciaux. En recherche fondamentale, il s'agit d'améliorer la compréhension des mécanismes d'action contre les bactéries et des causes et conséquences de l'apparition et de la diffusion des résistances, mais aussi d'essayer d'identifier des alternatives à l'utilisation des antibiotiques dans le traitement des infections bactériennes. En recherche appliquée, l'enjeu principal est de remédier à la baisse tendancielle du nombre d'antibiotiques efficaces disponibles, en encourageant chercheurs et laboratoires à réinvestir ce champ pour découvrir et développer de nouvelles molécules, efficaces contre des bactéries ayant atteint aujourd'hui un haut degré de résistance. Il importe également de favoriser le développement de tests de diagnostic rapide et de renforcer les capacités de tous les laboratoires de microbiologie

dans la détection phénotypique de certaines résistances. Par ailleurs, la rationalisation des protocoles et référentiels de prescription promue dans l'action n°1 nécessite la réalisation des projets de recherche destinés à valider scientifiquement leur contenu. Enfin, des actions de recherche sont également à conduire dans le champ des sciences humaines et sociales, afin par exemple de mieux cerner les déterminants de la consommation d'antibiotiques ou encore d'évaluer les conséquences médico-économiques du développement des résistances bactériennes aux antibiotiques **(ministère chargé de la santé ,2011-2016).**

I-5- Rôle du pharmacien d'officine dans le juste usage des antibiotiques

I-5-1-Dispensation des antibiotiques

Comme pour tout médicament et selon le Code de la Santé Publique (CSP) et le Code de Déontologie des Pharmaciens, le pharmacien assure l'acte de dispensation des antibiotiques, comprenant :

- L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance.
- La préparation éventuelle des doses à administrer.
-La mise à disposition des informations et des conseils nécessaires au bon usage du médicament **(Ordre national des pharmaciens ,2009) (Legifrance Gouv).**

L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance d'antibiotique(s) peut-être décomposée en 3 parties

-Le patient : âge, poids, sexe, terrain particulier (insuffisance rénale ou hépatique, femme enceinte, allergies …).

-La pathologie : foyer infectieux, examens biologiques réalisés ou non, antibiothérapie documentée, probabiliste, de 1ère ou 2nde intention, agent pathogène le plus probable.

-L'antibiotique : diffusion, spectre adapté, posologie, durée, interactions médicamenteuses, effets indésirables.

Afin d'analyser l'ordonnance, le pharmacien peut s'appuyer sur l'interrogatoire du patient ou de sa famille et sur son dossier pharmaceutique.

Une fois l'ordonnance validée par le pharmacien, il se doit d'apporter au patient les conseils éventuels pour la prise de son traitement (modalités de prise, effets indésirables …) et de lui rappeler l'importance d'une bonne observance.

I-5-2- Education de patientes et nouvelles missions du pharmacien

La loi "Hôpital, patients, santé, territoires" (HPST) du 21 juillet 2009 a précisé de nouvelles missions pour le pharmacien en termes de santé publique.

Ses missions sont entre autres de :

- Participer à la coopération entre professionnels de santé.
- Participer à la mission de service public de la permanence des soins.
- Concourir aux actions de veille et de protection sanitaire organisées par les autorités de santé.
- Participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients.
- Proposer des conseils et prestations destinés à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes **(Legifrance Gouv, 2009).**

De par sa proximité avec ses patients, le pharmacien d'officine est un acteur de santé, de premier plan dans l'éducation et la sensibilisation au juste usage des antibiotiques (différence entre bactéries et virus, notion de résistance aux antibiotiques, importance de l'observance…).

Il peut également agir dans la prévention de la transmission des infections en rappelant les règles d'hygiène et les recommandations de vaccination.

Enfin, le pharmacien est souvent le professionnel de santé consulté en premier, les patients venant demander conseil avant de prendre rendez-vous ou non chez leur médecin. Il doit dans ce cas dépister les infections éventuelles et assurer la bonne orientation du patient.

Afin de remplir entièrement son rôle, le pharmacien se doit d'être formé, et de façon régulière, suivant l'évolution des recommandations en terme d'antibiothérapie.

D'une manière générale, depuis la loi HPST, il doit suivre un programme de développement Professionnel Continu (DPC) chaque année et pendant tout le long de son exercice.

Professionnel **(Legifrance Gouv) (Ordre National des pharmaciens, 2009) (Organisme gestionnaire du développement professionnel continu).**

I-6- Principes généraux pour une bonne utilisation des antibiotiques

L'usage approprié des antibiotiques est la pierre angulaire dans la lutte contre la résistance aux antibiotiques. Ainsi, la prescription de tout antibiotique doit être faite selon des critères rigoureux.

I-6-1-Décision d'initier une antibiothérapie

Cette étape est la plus importante et consiste à déterminer si le tableau clinique présentépar le patient est de nature infectieuse ou non. Après évaluation du patient et des données paracliniques disponibles, le diagnostic doit être précisé et les cultures appropriées doivent être prélevées avant d'initier une thérapie. Cette étape est cruciale et permet d'identifier le ou les microorganisme(s) en cause dans le but de restreindre le spectre ultérieurement. Une fièvre peut être d'origine médicamenteuse, néoplasique, inflammatoire ou secondaire à une infection virale, circonstances où le recours à des antibiotiques est non indiqué. Si le diagnostic n'est pas clair et que l'état du patient le permet, il est préférable d'attendre les résultats du bilan **14** avant

d'initier une antibiothérapie. Cependant, dans certaines situations critiques, l'urgence de la situation commande une antibiothérapie empirique immédiate (ex. : méningite, choc septique).

I-6-2Choix de la thérapie empirique

Chaque antibiotique a un spectre d'action, un potentiel d'induire la résistance, un profil d'effets secondaires et un impact sur le *Clostridium difficile* qui lui est propre. Les paramètres pharmacocinétiques/pharmacodynamiques doivent être pris en considération dans le choix de l'antibiotique prescrit en fonction du site de l'infection. De plus, la dose recommandée ainsi que l'intervalle posologique doivent être respectés. La prise d'antibiotiques récente par le patient, les allergies ainsi que les interactions médicamenteuses doivent également être considérées.

I-6-3 Thérapie spécifique et passage à la voie orale

L'antibiothérapie initiale doit être réévaluée sur réception des résultats et ciblée en fonction des germes isolés. La thérapie orale séquentielle devrait être initiée dès que l'état clinique du patient le permet, sauf pour certaines infections qui nécessitent une thérapie par voie parentérale pour toute la durée du traitement (ex. : méningite, endocardite, etc.).

I-6-4- Autres mesures concomitantes

Parmi les mesures parallèles permettant de réduire l'exposition aux antibiotiques, citons le drainage d'abcès et autres procédures chirurgicales concomitantes ainsi que l'utilisation judicieuse des cathéters et outils de monitoring invasifs.

I-6-5-Suivi :

Le clinicien doit s'assurer de l'observance du patient et effectuer un suivi afin de veiller à ce que les antibiotiques soient cessés dès que possible. Une fois qu'une réponse clinique et/ou microbiologique a été documentée, la durée de traitement la plus courte doit être sélectionnée. De plus, en cas de non réponse au traitement, la thérapie doit être réajustée sans délai. Le suivi vise également à surveiller les signes de toxicité, effets secondaires et les surinfections **(Delorm et *al*., 2011).**

I-7-Règles d'utilisation des antibiotiques

Les antibiotiques sont des médicaments destinés à traiter des infections bactériennes ou fongiques. L'utilisation d'un antibiotique ne doit s'envisager qu'après avoir posé un diagnostic de certitude ou au moins de forte présomption d'infection bactérienne.

Le choix de l'antibiotique est fonction de 6 critères : bactériologique, pharmacologique, individuel (lié au patient), toxicologique, écologique, et économique. Les trois premiers critères sont des critères majeurs et doivent être obligatoirement respectés.

Critères bactériologiques

-Pari bactériologique : il consiste à partir des données cliniques (interrogatoire, examens clinique et para clinique) à conclure avec une forte probabilité, de la (ou éventuellement des) bactérie (s) en cause.

Le choix d'un antibiotique dépend avant tout de la bactérie en cause ce qui implique au minimum que les prélèvements bactériologies nécessaires soient effectués avant toute antibiothérapie.

–Pari thérapeutique : en antibiothérapie empirique, c'est-à-dire en l'absence d'antibiogramme, le choix tient compte :

De la connaissance des spectres d'activité bactérienne.

Du pourcentage de souches habituellement résistantes à l'antibiotique envisagé.

De la gravité d'une situation clinique qui incite à utiliser l'antibiotique pour lequel le risque de résistance est le plus faible.

–L'antibiothérapie adaptée : après l'identification du germe et l'obtention de l'antibiogramme, il convient de recourir à une antibiothérapie adaptée.

Critère pharmacologique

Un deuxième objectif essentiel de l'antibiothérapie est d'être efficace au site de l'infection .Il faut donc que la concentration tissulaire de l'antibiotique soit au moins égale à la CMI (et si possible à la CMB) du germe visé. Cette condition dépend de plusieurs paramètres qui constituent la pharmacocinétique de l'antibiotique tels que l'absorption, la liaison aux protéines, les taux sériques, le volume apparent de distribution, la demi –vie d'élimination la diffusion (tissulaire et cellulaire), l'élimination (urinaire ou biliaire).

Critère individuel

Ce critère est basé sur le terrain.

- Chez le nouveau-né et le nourrisson, sont contre –indiqués les phénicolés, les sulfamides, les fluorquinolones et on utilise de préférence les macrolides, les bêta- lactamines et, en cas de nécessité seulement, les aminosides.

- Chez la femme enceinte, seul les bêta-lactamines et les macrolides sont indiqués en toute sécurité à tous les stades de la grossesse.

- Chez les insuffisants rénaux ou hépatiques, il faut utiliser les macrolides et les cyclines (doxycycline).

- Chez le sujet âgé, il faut tenir compte de la diminution physiologique de la fonction rénale.

Critère toxicologique :

Il faut toujours choisir l'antibiotique le moins toxique. Avant d'administrer un Antibiotique il faut connaître exactement la toxicité que l'antibiotique a sur le patient.

Critère écologique :

Les antibiotiques à large spectre peuvent rompre l'équilibre de l'écosystème en détruisant la flore bactérienne, principalement au niveau cutanée et digestive entraînant la prolifération de bactérie multi résistantes, pathogènes et épidémiques .Chaque fois que cela est possible, il faut donc utiliser les antibiotiques à spectre étroit et éviter ceux à spectre large (amino- pénicillines, cyclines phénicolés, céphalosporines et aminosides).

Critère économique :

Efficacité et tolérance égales, il faut préférer l'antibiotique le moins coûteux. Rapin a proposé une classification pour l'exercice en France les antibiotiques en quatre, selon ce critère.

- Antibiotiques à spectre étroit précis, peu toxiques, respectant les conditions Écologiques et économiques : pénicillines (G-V-M) et quinolones de première génération.
- Antibiotiques à spectre large mais avec des risques de dommage écologiques : aminosides, céphalosporines de troisième génération.
- Antibiotiques à spectre large mais coûteux, parfois toxiques : aminosides, fluroroquinolones. Autres antibiotiques à éviter, sauf indications précises : vancomycines fosfomycine, phénicolés**(Guiron ,2010).**

La résistance résulte de l'aptitude de certaines bactéries à supporter l'attaque de médicaments antimicrobiens tels que les antibiotiques (ATB), de sorte que les traitements classiques deviennent inefficaces et que les infections persistent et accroissent le risque de propagation. La problématique de la résistance bactérienne aux antibiotiques en médecine est rattachée à deux causes :

- Une variation génétique impressionnante des bactéries qui pourrait rendre les bactéries résistantes à n'importe quel anti-infectieux.

-Une dissémination de souches bactériennes résistantes souvent multi résistantes **(Fritz et *al*., 2008) (Paul et *al*.,1997).**

II-1-Définition

Une souche bactérienne est considérée résistante à un antibiotique donné, lorsqu'elle est capable de croître en présence de cet antibiotique, à une concentration significativement plus élevée que celle normalement active sur les souches sensibles de cette espèce. Des espèces bactériennes ou certaines souches d'une même espèce bactérienne peuvent être résistantes à l'action d'un ou de plusieurs ATB. La résistance bactérienne résulte toujours de l'incapacité de l'ATB à agir sur sa cible, du fait de la réaction des bactéries vis à vis de l'ATB, exprimé par divers mécanismes **(Bousseboua, 2005).** Dans le domaine médical, une souche bactérienne est considérée résistante si le traitement ATB appliqué ne peut permettre d'atteindre une concentration sanguine de l'ATB au moins égale à sa concentration minimale inhibitrice (CMI) **(Debabza, 2015).**

II-2-Origine de la résistance bactérienne

La résistance bactérienne aux antibiotiques aurait deux origines essentielles, naturelles et acquise. La première est programmée au niveau du pool génomique alors que la seconde est développée en fonction des conditions métaboliques**. (Julian et Dorothy ,2010).**

-Résistance naturelle

C'est une résitance intrinsèque, commune à une population, due essentiellement à la présence de gènes spécifiques**. (Wang et *al* ., 2010).**

Elle se caractérise par des modifications structurales, dans le cas de la membrane externe des bactéries à Gram–, et métaboliques, dans le cas du bacille de la tuberculose insensible à un grand nombre d'antibiotiques en s'opposant à l'action des antibiotiques par le biais de son métabolisme original. Les gènes de résistance sont exprimés soit d'une manière constitutive

ou bien induite en répondant à un signal enzymatique établi par la mise en œuvre d'un processus d'échappement vis-à-vis de l'antibiotique **(Doyle, 2006).**

-Résistance acquise

Elle est due à des modifications dans le profil d'expression génique via des mutations ponctuelles ou acquises. Grâce à ce processus, les bactéries partagent entre elles des informations génétiques, ce qui leur confère un très grand pouvoir d'adaptation aux milieux environnementaux qu'elles habitent**. (Milton et *al.*, 2009).**

II-3-Les causes de la résistance bactérienne

Les causes de la résistance bactérienne sont multiples.

L'équation la plus simple consiste à relier la résistance bactérienne à la consommation d'antibiotiques, mais la complexité du phénomène laisse encore de grands volets à découvrir. Cette vision de la résistance bactérienne est trop simpliste et ne tient pas compte de très nombreuses autres composantes. Certes, il est absolument vrai que dans certains cas l'utilisation d'un antibiotique favorise l'augmentation de la résistance d'un agent pathogène à cette molécule (par exemple, pénicilline et *Streptococcus pneumonie*).

Mais dans d'autres cas, l'utilisation du même antibiotique n'influe pas toujours sur la résistance d'une autre bactérie (par exemple, pénicilline et streptocoque du groupe A)**. (Weiss et *al.*, 2001).**

L'usage excessif de certaines molécules constitue évidemment un facteur de pression considérable sur l'écologie bactérienne. Il faut de plus comprendre que la prescription d'un antibiotique, contrairement à toutes les autres classes de médicaments, a des répercussions non seulement sur la personne qui le prendra, mais aussi sur l'ensemble de la population, parce qu'ultimement, une espèce bactérienne pourrait en être affectée et se propager chez d'autres personnes.

D'autres facteurs peuvent être à l'origine de la résistance :

La consommation d'antibiotiques, bien sûr, mais aussi certaines propriétés pharmacodynamiques de la molécule**. (Craig, 1998)**, l'utilisation d'antibiotiques dans le monde animal (médecine vétérinaire ou agriculture)**. (Sorensen et *al.*, 2001). (White et *al.*, 2001).**et les voyages. La densité de la population semble également jouer un rôle, puisqu'elle permet une dissémination plus rapide d'un clone résistant.

Il a été démontré que les enfants, surtout ceux qui fréquentent les garderies, constituent un groupe comprenant une forte proportion de porteurs de pneumocoques résistants à la pénicilline ou de streptocoques du groupe A résistants aux macrolides**. (Dagan, 2001)**. Une

étude québécoise portant sur la résistance de souches de streptocoques du groupe A aux macrolides a montré des niveaux de résistance variables selon les régions, qui n'étaient pas forcément en relation avec la consommation de macrolides en fonction de la population **(Weiss et *al.*, 2001).** .

L'utilisation d'antibiotiques dans le monde animal pour augmenter la productivité représente également un grand défi à relever. Il est clair que certains problèmes de résistance humaine sont directement issus du monde animal (*Salmonella*, *Campylobacter*, entérocoque résistant à la vancomycine, etc**. (Sorensen et *al.*, 2001). (White et *al.*, 2001).** Au Canada, on pense que plus de 50 % de la consommation totale d'antibiotiques se fait dans le monde animal, où le contrôle est bien moindre que chez les humains.

L'émergence d'entérocoques résistants à la vancomycine trouve son origine dans le monde animal. L'utilisation d'antibiotiques a même atteint l'industrie de l'aquaculture ; bien que cette dernière constitue une part négligeable de la consommation globale d'antibiotiques, elle est cependant révélatrice de l'étendue de l'emploi des antimicrobiens.

Enfin, depuis quelques années, un certain battage publicitaire vise à inciter le grand public à utiliser des produits antiseptiques (savons, détersifs à lessive, etc.), et les répercussions de cette pratique sont encore méconnues. Certains auteurs mettent même en garde la communauté médicale sur les dangers potentiels d'une telle pratique**. (Levy, 2001).**

Le champ de bataille de la résistance microbienne met en relation l'hôpital, la collectivité, le monde agricole et les caractéristiques démographiques d'une population (densité de la population, type de pyramide des âges, importance des voyages, etc.).

II-4-Facteurs contribuant à la résistance

L'émergence et la propagation de la résistance aux antibiotique sont le résultat d'une pression sélective exercée par les agents antimicrobiens et de la transmission des microorganismes résistants **(Simonsen et *al.*, 2004)**. Les principaux facteurs contribuant à l'émergence et à la propagation de la résistance bactérienne. (**tableau02)**.

Tableau 02 : Facteur contribuant à la résistance aux antibiotique **(Murthy, 2011) (Rybak, 2004)**

Facteurs	**Exemples (liste exhaustive**
Emergence de la résistance	-Usage abusif d'antibiotique. -Gravité accrue de l'état des malades hospitalisés. -Manque de fidélité au traitement. -Durée trop courte ou dose sous-thérapeutique. -Diagnostic non confirmé d'infection bactérienne. -Utilisation inadéquate d'antibiotique dans les pays en voie de développement.
Propagation des souches résistantes	-Mesures d'hygiène inadéquate dans les hôpitaux -Non- respect des directives de lutte contre les infections. -Promiscuité des patients hospitalisés. -Réduction du personnel infirmier et de soutien -Déplacement accrus des patients (transferts de patients colonisés ou infectés entre hôpitaux et milieu communautaire). -Voyages internationaux.
Utilisation d'antibiotiques dans le secteur agro-alimentaire	-Animaux destinés à la consommation. -Agriculture et aquaculture.
Utilisation d'antiseptiques de désinfectants	-Agents antibactériens dans les produits d'entretien ménager, le dentifrice, les pastilles contre le mal de gorge, les savons, etc.

II-5-Mécanismes de résistance :

Les bactéries ont su développer des plusieurs mécanismes divers et variés afin d'inhiber l'action des antibiotiques utilisés en thérapeutique.

Les principaux mécanismes par lesquels les micro-organismes développent de la résistance sont : production d'une enzyme inhibant ou détruisant l'antibiotique, la modification de la cible de l'antibiotique, la diminution de la perméabilité de la paroi bactérienne, et la mise en place ou la multiplication de systèmes d'efflux. **(Davey et Parker ,2012)**

II-5-1-Résistance par inhibition enzymatique de l'antibiotique :

Le micro-organisme produit une enzyme qui détruit ou inactive l'antibiotique. Ce mécanisme est décrit contre Les principales familles d'antibiotiques concernées sont les β-lactamines, les aminosides, la famille des macrolides-lincosamides-streptogramines (MLS) et les phénicolés. La production enzymatique peut être induite par un facteur externe (un autre antibiotique) ou constante (non affectée par stimuli externes). Exemple des β-lactamines.

La synthèse de β-lactamases : les β-lactamases sont des enzymes produites par les bactéries et transmises par des chromosomes ou des plasmides. Elles constituent un mécanisme de résistance très efficace. Les β-lactamases inactivent les lactamines en détruisant le lien amide sur le cycle lactame**. (Lewis, 2011).**

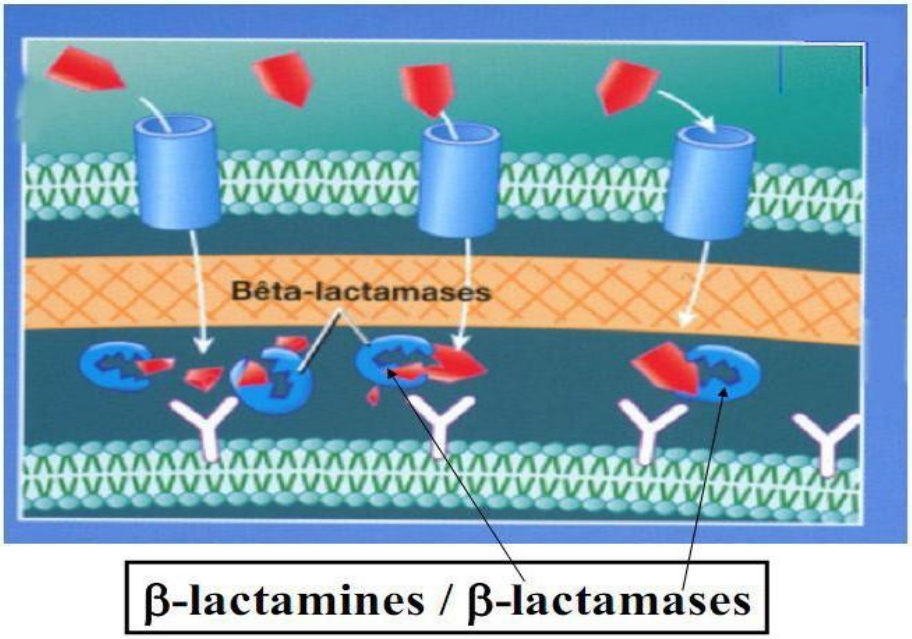


Figure 09 : Inactivation l'enzymatique **(Archambaud, 2009).**

-Résistance par modification de la cible :

Ce type de résistance se produit lorsqu'une bactérie contourne le mode d'action de l'antibiotique. Elle peut alors posséder une version modifiée de la cible d'un antibiotique, ou acquérir une voie métabolique complète pour contourner l'effet de l'antibiotique. Une mutation peut induire une modification de la cible de l'antibiotique utilisé. A cause d'une moindre affinité, l'efficacité sera réduite. c-à-dire Les bactéries s'adaptent en synthétisant des récepteurs modifiés qui ne fixent plus l'antibiotique. Voici quelques exemples de ce mécanisme de résistance :

II-5-2-1- Altération des protéines de liaison aux pénicillines (PLP) aussi connues sous PBP (Penicillin Binding Protein).

Ce phénomène réduit l'affinité de la cible (PLP) pour les β-lactamines. Soit par une mutation des gènes chromosomiques, soit par l'acquisition des gènes supplémentaires exprimant de nouvelles PLP. Ce mécanisme de résistance est important chez les cocci à Gram positif, comme le staphylococcus aureus et le streptococcus *pneumoniae*, alors qu'il serait beaucoup plus rare chez les bactéries à Gram négatif. Parmi les bactéries à Gram négatif, la résistance par altération des PLP s'observe chez les espèces du genre *Neisseria* et, plus rarement, chez l'Haemophilus influenzae.

II-5-2-2- Altération des précurseurs cibles de la paroi cellulaire bactérienne

Ce phénomène peut être induit par l'utilisation de la vancomycine, comme pour l'entérocoque résistant à la vancomycine.

-Altération des sites des liaisons ribosomaux.

L'altération cellulaire de la sous- unité ribosomale ciblée dans la bactérie peut atténuer les effets antibactériens des macrolides, des aminosides, ou du chloramphénicol. Cette altération cause une inhabilité de la synthèse protéique de la croissance bactérienne pour les antibiotiques qui ne peuvent plus se lier au site ribosomal.

-Altération de l'ADN-gyrase et la topoisomérase.

L'ADN gyrase est une enzyme à l'activité des quinolones. Des mutations spontanées d'un seul acide aminé de l'ADN gyrase en gendre de la résistance.il en est de même pour les topoisomérase**. (Sanders et sanders, 2012).**

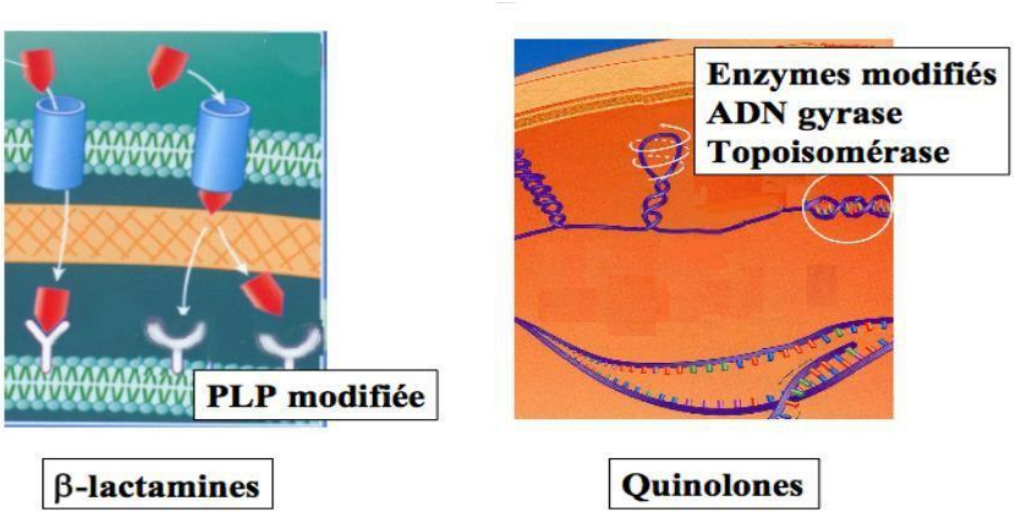


Figure 10 : Exemple de la modification de la cible **(Archambaud, 2009).**

-Modification de l'ARN polymérase

Les mutations qui vont porter sur la chaine β de l'ARN polymérase confèrent aux bactéries qui la portent une résistance aux rifampicines.

-Modification des enzymes impliquées dans la synthèse des folates

Des modifications au niveau de la dihydroptérate synthétase (DHPS) procurent aux bactéries une résistance aux sulfamides ; de même que les modifications au niveau de la dihydrofolate réductase (DHFR) leur procurent une résistance au triméthoprime.

-Modification du facteur l'élongation G

Ces mutations sont à l'origine de la résistance à l'acide fusidique.

-Résistance par diminution de la perméabilité :

La diminution de la perméabilité membranaire est un mécanisme de résistance rencontré essentiellement chez les bactéries à Gram négatif. Si dernières sont également munies d'une enveloppe additionnelle, la paroi externe, qui sert de barrière et protège les protéines de liaison aux pénicillines(PLP) du milieu externe. Les nutriments et les antibiotiques doivent traverser cette enveloppe pour pénétrer dans la bactérie. Le passage se fait par diffusion passive à travers les canaux que forment les protéines caniculaire nommées porines ; Les porines (Omp ou Opr) sont des canaux aqueux ou hydrophiles constitués de trois molécules de protéines qui laissent diffuser diverses molécules de faible masse moléculaire comme des

substrats ou encore des antibiotiques. La réduction de la perméabilité cellulaire se produit par diminution de l'entrée de l'antibiotique sur son site, provoquée par une modification de la perméabilité de la membrane interne ou externe de la bactérie.

Une altération des porines dans la paroi des bactéries à Gram négatif peut réduire bloquer la pénétration de l'antibiotique jusqu'à son site d'action. Un Exemple d'une souche d'*E. Coli* imperméable**. (Figure 11) (Sanders et sanders, 2012).**



Figure 11 : une souche d'E. *Coli* imperméable **(Sanders et sanders, 2012).**

II-5-4- Résistance par Systèmes d'efflux :

Les systèmes d'efflux sont constitués de protéines jouant le rôle de pompe capable d'expulser l'antibiotique présent dans l'espace péri plasmique ou dans le cytoplasme hors de la cellule. Les mécanismes d'efflux observés chez les bactéries à Gram-positif ou à Gram-négatif. Les systèmes d'efflux peuvent être spécifiques d'un antibiotique ou d'une classe thérapeutique (ex : protéine CmlA qui excrète les phénicolés) ou se comporter comme des systèmes de résistance multiple conférant une résistance plusieurs groupes d'antibiotiques. **(Yamashita et *al*., 2011).**

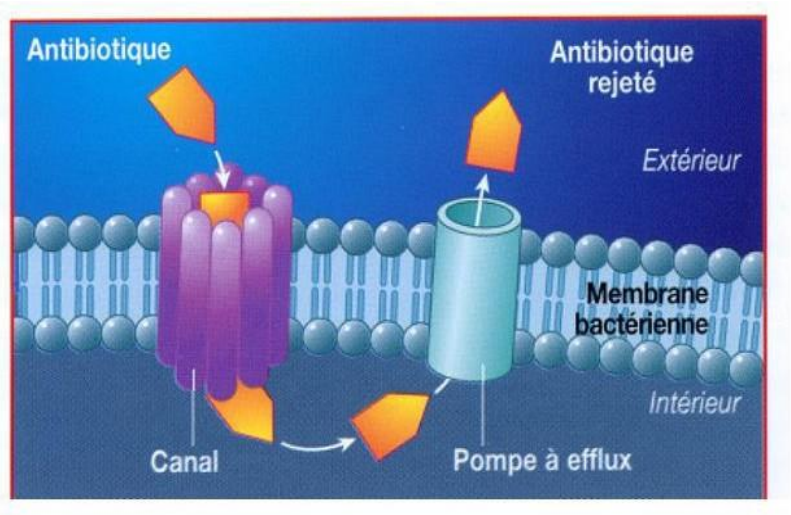


Figure 12 : le système d'efflux active **(Archambaud, 2009).**

II-6-Bases génétiques de la résistance bactérienne

Quelle que soit la nature de la résistance, innée ou acquise, elle s'établit via des allèles spécifiques dans le pool génétique d'une souche bactérienne. L'origine de la diversité génétique est due essentiellement à deux phénomènes globaux : les mutations chromosomiques ou parfois des hyper mutations et le transfert horizontal de gènes entre les espèces de nature différente**. (Dermott, 2005).**

II-6-1 Mutations chromosomiques

Elles peuvent se produire spontanément lors de la réplication de l'ADN (en absence d'un vrai système de réparation).

Cette marque génétique donne lieu à des protéines biochimiquement modifiées. Ce type de mutation est plus étudié chez E. coli dont la mutation du gène gyrA lui confère une forte résistance**. (Hooper, 1999).**Chez Pseudomonas aeruginosa, une mutation dans le gène mexR cause la répression de l'opéronmexAB-oprM et confère la multi-résistance à cette souche pathogène**. (Srikumar et *al.*, 2002).**

II-6-2-Hypermutation

L'hyper-mutation est un phénomène génétique qui désigne un état transitoire durant lequel une souche bactérienne subit un taux de mutation très élevé, permettant ainsi l'acquisition de la résistance aux antibiotiques. Cet état a été montré chez certaines souches pathogènes telles qu'*E.coli, Salmonella enterica, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa* et *Helicobater*

Pylori **(Dzidic et *al*., 2008).** D'autres souches bactériennes utilisent cette stratégie pour lutter contre d'autres agents pathogènes**. (Blazquez, 2003).**

II-6-3-Transfert des gènes

Les espèces microbiennes partagent des éléments génétiques entre elles d'une manière perpétuelle. Cet échange est appelé transfert horizontal du matériel génétique. Ce transfert est généralement réalisé grâce à trois phénomènes essentiels :

–la transduction : le transfert des gènes via les bactériophages.

–la transformation : l'incorporation par une bactérie des fragments d'ADN libérés par d'autres bactéries.

–la conjugaison : le transfert des fragments via des plasmides conjuguait**. (Church, 2009).**

Le transfert des gènes peut se produire entre des bactéries phylogénétiquement éloignées, essentiellement entre les bactéries à Gram+ et celles à Gram–**. (Courvalin ,1994)**

Le transfert horizontal

Des gènes à donné lieu à une résistance aux différentes classes d'antibiotiques telles que les aminoglycosides, les céphalosporines et les fluoroquinolones**.) Bouyahya et *al*., 2017).** Dans certains cas, les éléments transposables (éléments mobiles qui se transposent d'une manière intra- ou

interchromosomique) portent avec eux des copies des gènes via les trois mécanismes de transfert possibles : la conjugaison, la transformation et la transduction. **(Naginiene et *al*., 2011).**

D'autres éléments responsables du transfert des gènes entre les bactéries sont appelés les intégrons. Ce sont des fragments d'ADN connus sous le nom des cassettes des gènes que les bactéries s'intègrent dans certaines régions d'ADN chromosomique via un mécanisme de recombinaison d'une manière site-spécifique**.)Bouyahya, et *al*., 2017).** Ces éléments transfèrent des gènes impliqués dans la résistance bactérienne aux antibiotiques. Les intégrons ne sont pas des éléments mobiles, mais leurs associations avec d'autres facteurs de transfert et d'insertion les rendent mobiles**. (Nield et *al*., 2003).** Les mécanismes d'acquisition des intégrons ont commencé à être connus, et certaines cassettes de gènes responsables sont décrites aujourd'hui tels que les intégrons codant pour les lactamases de type métalloenzyme qui confèrent la résistance au carbapénème **(Bouyahya et *al* ., 2017).**

II-7-Principaux bactéries multi résistantes

Les infections à bactéries multi-résistantes (BMR) constituent un problème majeur de santé publique partout dans le monde (**Kooli et *al*., 2014)**

Les bactéries sont dites multi résistantes (BMR) aux antibiotiques c'est le résultat de L'accumulation de résistances acquises à plusieurs familles d'antibiotiques, elles ne sont plus sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotiques utilisables en thérapeutique. La multi résistance est une étape vers l'impasse thérapeutique.

En Raison de leur fréquence élevée, de leur potentiel pathogène, de leur caractère commensal qui expose au risque de diffusion hors de l'hôpital, de leur caractère clonal ou du caractère aisément transférable des mécanismes de résistance impliqués **(Allaouchiche et *al*., 2000).** les principaux BMR qui font l'objet du programme national :

-Staphylococcus aureus résistant à la méticilline (SARM)

Staphylococcus aureus est l'une des principales espèces responsables Infection Nosocomiale, il représente de 5% à 10% des bactéries isolés, c'est une bactérie commune se trouve sur la peau et les membranes muqueuses chez 20 à 30 % des personnes en bonne santé, elles peuvent parfois provoquer des infections chez l'homme, généralement localisées au niveau de la peau ou de plaies. En outre certaines souches de cette bactérie ont développé une résistance aux antibiotiques ß-lactamines, qui contenir les pénicillines qui sont utilisés pour le traitement des infections. Ces souches sont appelées Staphylococcus aureus résistant à la méticilline (SARM) Les SARM sont essentiellement incriminés dans les infections cutanées, du site opératoire 30% des voies urinaires et respiratoire 20% et les bactériémies 10%. Le réservoir des SARM est principalement humain représenté par les malades colonisés ou infectés, leur résistance vis-à–vis de ces antibiotiques se manifeste sous les mécanismes de : Hyperproduction de ß-lactamases, Production d'une méticillinase capable d'hydroloyser la méticilline **(Vincent, 2000).**

-Entérobactéries productrices de ß-lactamase à spectre élargi (BLSE)

Les entérobactéries peuvent résister aux ß-lactamines (Les ß-lactamines représentent la principale famille d'antibiotiques) par production des ß-lactamases, des enzymes qui catalysent la liaison amide du cycle ß-lactame des ß-lactamines par manière efficace et

irréversible l'hydrolyse, en arrive un produit de faible activité antimicrobienne **(Matagne et *al*., 1998).**

Les principaux mécanismes de résistance à détecter chez les entérobactéries sont :

- Résistance aux ß-lactamines par inactivation enzymatique par les ß-lactamases ;

- Résistance aux fluoroquinolones par modification de la cible**. (Boyce et *al*., 1997).**

- Résistance aux aminosides par inactivation enzymatique **(Fauchère, 1997).**

Les ß-lactamases à spectre élargi (BLSE) constituent un groupe d'enzymes qui ont la propriété commune de donner la résistance aux pénicillines, aux céphalosporine de première, deuxième et troisième générations (C1G, C2G et C3G), à l'aztréonam (mais non aux céphamycines et carbapenèmes) par hydrolyse de ces antibiotiques, et qui sont inhibées par les inhibiteurs des ß-lactamases comme l'acide clavulanique **(Bush et *al*., 1995).**

-Entérobactéries productrices de céphalosporinases (EBCASE)

Les céphalosporinases étaient connues comme des enzymes chromosomiques retrouvées dans le Pseudomonas aeruginosa et pouvaient être induites par des antibiotiques, comme la céfoxitine, la céfotaxime et la céftazidime. L'hyperproduction de ces enzymes est associée à un abaissement du nombrede porines dans la membrane externe des bactéries.

La transmission du plasmide et le mélange dans la famille des entérobacteries entraînent des taux très élevés de céphalosporinases chez les *E.coli, Kl. pneumoniae* mais aussi chez les souches d'Entérobacter et de *Citrobacter.*

L'expression de cette céphalosporinase est médiée par le gène AMP-C, plus de 20 ß-lactamases de type AMP-C différentes ont été retrouvées. Ceci entraîne une résistance de haut niveau aux ß-lactamines. Seul la sensibilité à la céfépime et aux carbapénèmes est maintenue .Cette résistance est représentée dans quelques espéces en particulier *: Enterobacer cloacae, E. aerogenes, Serratia marcescens et Citrobacter frendii.*

-Résistance des entérobactéries aux fluoroquinolones (FQ)

Les mécanismes de résistance aux FQ sont de deux types :

-altération de la cible aux FQ.

-efflux avec diminution de la concentration intracellulaire de l'antibiotique**. (Boyce et *al*., 1997).**

-*Acinetobacter baumanii* résistant à la ceftazidime et / ou l'imipenème (ABR)

Acinetobacter baumanii représente 90 à 95% des *Acinetobacter* isolés en pathologie humaine, il représente de 2 à 4 % des bactéries responsables des IN, les ABR jouent un rôle croissant dans certains secteurs hospitaliers et son souvent à l'origine des bouffés épidémiques.

Elle acquit des caractéristiques de résistances aux ATB, elle produit l'enzyme ß-lactamase à spectre élargi le rend résistante à toutes les ß-lactamines **(Gerard, 2011).**

Les malades infectés contient les réservoirs de ce germe, ça fixation se fait sur la peau, les voies respiratoires et digestives ; leur dispersion se fait par l'environnement (air, support solide …) .La transmission est directe de l'individu à un autre ou indirecte avec un support inerte et essentiellement manu portée par le personnel.

-Entérocoques résistant à la vancomycine (ERV)

Les Entérocoques représentent 5 à 8% des bactéries responsables des IN, le plus souvent de l'espèce *Enteroccocus .faecium* . La sélection de ce germe en milieu hospitalier à comme facteur de risque les traitements antibiotiques en particulier par glycopepetides, mais il y a une possibilité d'acquisition par la transmission croisée **(Gerard, 2011).**

-*Pseudomonas aeruginosa* résistant à la ceftazidime et / ou l'imipenème (PARC)

Les Pseudomonas notamment l'espèce *aeruginosa* est responsable IN résistant aux ß-lactamines (tétracycline, ceftazidime ou l'imipenème) qui lui revenir une souche très pathogène, ont tendance aussi d'être résistantes aux aminosides et aux fluoroquinolones **(Gerard, 2011).**

-Bactéries productrices de carbapénémases

Des isolats de Pseudomonas aeruginosa et *d'Acinetobacter baumanii* produits de carbapénémases peuvent être à l'origine d'infections nosocomiales graves et difficiles à traiter **(Gerard ,2011).**

III-1- Définition

Les infections nosocomiales ont pris ces dernières années une importance médiatique notable dans notre pays, **(Gachot B, et al, 2019)**

Du grec *nosos*= maladie, *komein*= soigner, *nosokomeion*=hôpital.

Les infections nosocomiales, longtemps appelée surinfections, infections hospitalières, infections acquises à l'hôpital, existent depuis la création des premières structures de soin. Une IN ou infection hospitalière. Peut être définie comme suit : Infection acquise à l'hôpital par un patient admis pour une raison autre que cette infection **(Abid et *al*., 2007)**

Une IN est une infection qui, comme l'indique avec justesse le Petit Larousse a été « contractée lors d'un séjour en milieu hospitalier ». **(Gachot et *al*., 2019)**, L'infection peut être associée à la réalisation d'actes de soins **(Gachot et *al*., 2019)**

Infection survenant chez un patient à l'hôpital ou dans un autre établissement de santé et chez qui cette infection n'était ni présente ni en incubation au moment de l'admission, l'infection est généralement considérée comme nosocomiale si elle apparaît après un délai d'au moins 48 heures d'hospitalisation ou un délai supérieur à la période d'incubation de l'infection. En cas d'infection du site opératoire, le délai communément admis est de 30 jours, ou, s'il y a mise en place d'une prothèse ou d'un implant, d'une année après l'intervention ». Cette définition était issue des « 100 recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales », établies en 1999 par le Comité Technique National des infections Nosocomiales(CTIN), **(Gachot et *al*., 2019)**

III-2- Facteurs de risque infectieux

III-2-1- Services à haut risque infectieux

Ces infections sont plus importantes dans les services médicaux lourds : Réanimation polyvalente ou chirurgicale et soins intensifs, diabétologie, néonatologie et oncologie **(tableau 03) (Bergogne, 1995).**

Tableau 03 : Zones à risque à l'hôpital **(Figarella et *al.*, 2007).**

1	2	3	4
Risques minimes	**Risques moyens**	**Risques sévères**	**Très hauts risques**
Halls Bureaux Services Administratifs Services techniques Résidence pour personnes âgées	Circulations Ascenseurs Escaliers Salles d'attente Consultation externe Salle de rééducation fonctionnelle Maternité Unité d'hébergement pour personnes âgées Services long et moyen séjour Psychiatrie Stérilisation centrale (zone lavage) Pharmacie Blanchisserie Sanitaires	Soins intensifs Réanimation Urgences Salle de « petite chirurgie » Salle de soins post Interventionnelle (salle de réveil) Salle d'accouchement Nurserie Biberonneriez Pédiatrie Chirurgie Médecine Hémodialyse Radiologie Laboratoires Exploration fonctionnelle Salle d'autopsie Imagerie médicale Oncologie Hématologie Hémodynamique Endoscopie	Néonatologie Bloc opératoire Service de greffe Services de brulés

III-2-2- Facteurs liés aux malades

III-2-2-1-Les pathologies préexistantes

Concerne l'état de santé du malade par rapport au : diabète, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, incontinence urinaire, leucopénie et cancer (Immunodépression) **(Avril *et al.*, 1998).**

III-2-2-2 -La pathologie à l'origine de l'hospitalisation

- Poly traumatisme (Accident de la circulation, chute d'une hauteur).
- Brûlures étendues.

III-2-2-3-. L'état nutritionnel non satisfaisant

La dénutrition est un facteur important favorisant les infections nosocomiales car elle provoque une atrophie de toutes les muqueuses. A l'opposé, l'obésité peut représenter un facteur de risque en favorisant les abcès pariétaux post opératoires **(Diakite, 1996).**

III-2- 2-4- L'âges

Avant 1 an et après 65 ans, le risque infectieux est majoré **(Timbine, 1998).**

III-2-3- Facteurs liés aux techniques diagnostiques et thérapeutiques

La nature et la qualité des soins influent sur le taux d'infections nosocomiales :

-Certains traitements agressifs tels que les perfusions, cathétérismes et sondes à demeure, constituent des portes d'entrée faciles pour l'agent infectieux.

-L'encombrement du service, le défaut d'isolement des malades infectés et des antibiotiques administrés abusivement comme « couverture » augmentent le risque infectieux en favorisant la sélection de bactéries multi résistantes, au sein de la flore hospitalière.

Parmi les facteurs liés aux techniques diagnostiques et thérapeutiques on distingue :

III-2-3-1- Les actes invasifs

Ce sont particulièrement tous les procédés iatrogènes lésant le revêtement cutanéomuqueux (endoscopie respiratoire, digestive ou génito-urinaire, mise en place de sondes, cathéters, trachéotomies, et iléostomie) ou permettant l'inoculation directe de bactéries dans la circulation sanguine (cathétérisme vasculaire, explorations hémodynamiques, injections veineuses, ponctions sternales).

Par ailleurs, les atteintes du système nerveux central, apanages des services de réanimation mais également observés dans les suites de certaines explorations, peuvent abolir des réflexes (réflexes nauséeux, épi glottiques) ou certaines fonctions.

Les malades présentant des comas prolongés, des tumeurs cérébrales et les para - tétraplégiques sont candidats à des infections nosocomiales souvent respiratoires, urinaires ou cutanées **(Brun, 1996).**

-Le traitement chirurgical

Le type de chirurgie est un important facteur de risque.

Le taux d'infection pariétale est différent selon qu'il s'agisse d'une chirurgie propre, propre contaminée, contaminée ou sale **(Bergogne, 1995).**

Tableau 04 : Taux d'infection pariétale en fonction du type de chirurgie **(Bergogne, 1995).**

Type de chirurgie	**Description**	**Taux d'infection pariétale**
Chirurgie propre	Pas d'ouverture de viscère creux Pas d'inflammation notée Pas de faute d'asepsie	<2%
Chirurgie propre contaminée	Ouverture d'un viscère creux sans contamination significative	5 à 10%
Chirurgie contaminée	Viscère creux ouvert ou inflammation+++	15 à 30%
Chirurgie sale	Pus + Perforation de viscère	30 à 50%

-Les traitements diminuant la résistance à l'infection

Certains traitements aggravent l'état d'immunodépression dans lesquelles se trouve une catégorie donnée de patients. Ces traitements agressifs sont la radiothérapie, la chimiothérapie et la corticothérapie.

Ainsi, les infections nosocomiales induites chez les sujets neutropéniques (déficients en polynucléaires neutrophiles), souvent à la suite d'une chimiothérapie anti- leucémique sont gravissimes**. (Brun, 1996).**

-Les erreurs dans l'organisation des soins

Dans certains services, le risque infectieux est lié à la précarité des installations, au manque ou à la mauvaise répartition du personnel soignant conduisant à l'encombrement des box. Il peut être également dû à des fautes qui incombent du personnel médical, paramédical, ou du personnel chargé de l'hygiène des locaux. On distingue :

- l'antibiothérapie à l'aveugle : l'utilisation des antibiotiques à large spectre sélectionne les bactéries multi résistantes aux antibiotiques et diminue l'effet barrière de la flore commensale.
- la désinfection insuffisante.
- la stérilisation de mauvaise qualité.
-Asepsie insuffisante **(Brun, 1996).**

III-2-4 -Facteurs liées à l'environnement

L'environnement hospitalier est largement contaminé par des microorganismes d'origine humaine ou spécifiquement environnementaux, Les microorganismes présents dans l'environnement hospitalier sont extrêmement variés (Bactéries, levures, champignons filamenteux, virus et parasites) et peuvent appartenir aussi bien aux espèces opportunistes qui ne manifestent leur virulence que sur un organisme dont les défenses immunitaires sont affaiblies, qu'aux espèces habituellement pathogènes pour l'homme. Cette contamination n'est le plus souvent que partielle et transitoire. **(Hajjar et *al.*, 2000) (CTIN, 2002).**

III-3- Surveillance des infections nosocomiales

La surveillance épidémiologique se définit comme un processus de recueil continu et systématique des données de santé nécessaires pour la planification, la mise en place et l'évaluation des pratiques de santé publique, associé à la diffusion de ces données aux personnes qui en ont besoin. La surveillance des IN est indispensable de par leur fréquence (750 000 cas par an), leur mortalité attribuable (4 200 décès) mais aussi de par la mise en évidence de pathogènes de plus en plus résistants. L'objectif principal est bien sûr la diminution de la prévalence, néanmoins la surveillance permet aussi de caractériser au mieux les IN et de définir des programmes de prévention adaptés. La surveillance des IN permet aussi de dégager des facteurs de risques et de sensibiliser les équipes soignantes au problème. L'efficacité de la surveillance des IN n'est plus à prouver. Comme nous l'avons décrit dans la 1ere partie, l'étude SENIC réalisée aux Etats-Unis en 1970 montre qu'un tiers des IN serait évitable avec un programme de surveillance. Même constat avec le NNIS qui enregistre sur 9 ans une diminution de 30 à 60% selon les services, des infections urinaires sur sonde par exemple. Le programme du NNIS s'occupe de surveiller les IN au sein d'hôpitaux volontaires et d'aider les praticiens dans la mise en place de mesures de prévention **(GAYNES et *al*,.2001).**

Investigation épidémiologique des infections nosocomiales Selon le manuel de lutte contre les infections nosocomiales de l'OMS, 2ème édition, publié en 2008 :



Figure 13 : La surveillance des infections nosocomiales : un processus circulaire

III-4- Les critères simplifiés pour la surveillance des infections nosocomiales

Des définitions simplifiées peuvent être utiles pour certains établissements n'ayant pas accès à des techniques diagnostiques poussées. Le tableau ci-dessous (tableau 3) donne des définitions d'infections courantes, utilisables aux fins d'enquête par les établissements ne disposant que d'un accès limite à des techniques de diagnostic sophistiquées **(Girard, 1990).**

Tableau05 : Critères simplifiés pour la surveillance des infections nosocomiales **(Girard, 1990)**

Type d'infection	Critères simplifiés
Infection de site Opératoire	Tout écoulement purulent, abcès ou cellulite extensive sur le site opératoire dans le mois suivant une intervention chirurgicale.
Infection urinaires	Uroculture positive (une ou deux espèces) avec au moins 105 bactéries/ml, avec ou sans symptômes cliniques.
Infection respiratoires	Symptômes respiratoires avec au moins deux des signes suivants apparaissant pendant l'hospitalisation : − toux − expectorations purulentes − nouvelle infiltration visible à la radiographie pulmonaire et compatible avec le diagnostic d'infection
Infection sur cathéter vasculaire	Inflammation, lymphangite ouécoulementpurulent au sited'insertion du cathéter
Septicémie	Fièvre ou frissons et au moins une hémoculture positive

III-5- Prévention des infections nosocomiales

L'hygiène hospitalière est moyen plus important de la prévention des infections nosocomiales. Elle prend en compte l'ensemble des aspects cliniques, microbiologiques et épidémiologiques des infections mais également l'organisation des soins, la maintenance des équipements hospitaliers, la gestion de l'environnement et la protection du personnel. **(Bergogne-Bérézin .E, 1995).**

Les préventions des IN consistent :

-D’une part à poser un certain nombre de barrière dans le but d’empêcher la transmission des germes d’un patient à un autre, du personnel au soignant, du patient au personnel ou du matériel au patient (ou soignant).

-D’autre part à traiter les malades infectés avec un antibiotique appropriés pour réduire le réservoir et la source des microorganismes

Des agents pathogènes très divers peuvent être à l’origine d’infections nosocomiales. Ces agents infectieux varient selon les populations de patients et les types d’établissements de santé, d’un établissement à l’autre et d’un pays à l’autre.

Conclusion

La résistance bactérienne aux agents antimicrobiens est un problème majeur de santé publique, responsable d'une morbi-mortalité élevée et un surcout des soins.

La prévalence élevée des bactéries multi-résistantes et bactéries hautement résistantes montrent que les efforts déployés pour lutter doivent être maintenus voire soutenus dans nos hôpitaux en particulier dans les unités de soins intensifs.

La maîtrise de la prescription des antibiotiques, l'application des règles élémentaires d'hygiène hospitalière, le dépistage des patients porteurs de bactéries multi-résistantes ainsi que le recours aux précautions standard d'isolement technique et géographique sont autant de stratégies à mettre en œuvre pour limiter la dissémination de ces souches.

IV-1-Matériels et Méthodes

IV-1-1- Matériels

IV-1-1-1 Instruments et appareillage

- flacons stériles
- Microscope optique.
- Bec bunsen.
- Pipettes pasteur
- Anse de platine.
- Boites de Pétri.
- Lames et lamelles.
- Etuve.
- Pinces.
- Les Ecouvillons.
- Compresses stériles.
- Des bandelettes réactives.
- réfrigérateur.
- portoir.
- L'eau physiologique stérile.
- Les gants.
- IV-1-1-2- Réactifs utilisés
- Mini galerie API 20E.
- Huile
- Lugol
- Violet cde gentiane
- Alcool
- Fuchsine basique

IV-1-1-3- Milieux de culture

A- Milieux d'isolement

- Gélose nutritive ordinaire (GN).
- Gélose Hektoen (HE).
- Gélose Chapman(MSA).
- Gélose au sang.
- Gélose Mueller-Hinton(MH).

B-Milieux d'identification biochimique et métabolique

-Milieu gélose TSI.

-Milieu Citrate de Simmons.

-Milieu Liquide Urée Indole.

Disques d'Antibiotiques

- **β-lactamines**

-Amoxicilline(AMX)

-Amoxicilline-acide–clavulanique(AMC).

-Cefoxitine (FOX).

-Cefazoline (CZ).

-Vancomycine (VA).

-Ertapenem (ETP).

-Céfotaxime (CTX).

-Ticarcilline (TIC).

-Imipinem (IMP).

-Piperacilline (PIP)

-Ceftazidime (CAZ).

- Ampicilline (AMP).

- **Aminosides**

- Gentamycine (GEN).

-Amikacine (AK).

- **Quinolones**

- Ciprofloxacine (CIP).

-Pefloxacine (PEF).

- **Autres**

-Trimethoprime+Sulfamides (SXT).

-Colistine (CL).

-Rifamycine (RIF).

IV-1-2-Méthodes

IV-1-2-1-Objectif de l'étude

A force d'utilisation des antibiotiques de façon excessive et/ou inappropriée qui peut entrainer le développement de résistances aux antibiotiques et des fois échec thérapeutique chez les malades traités, notre étude s'intéresse de l'étude de la résistance aux antibiotiques à partir des prélèvements issus de différent service de l'EPH Médéa.

IV-1-2-2-Période et lieu de stage

Notre étude concerne les prélèvements réalisés pendant la période allant de septembre 2021 jusqu'à mars 2022 au niveau de laboratoire centrale de l'hôpital Mohamed Boudiaf de Médéa.

IV-1-2-3-Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective de type portant sur l'évaluation de la consommation et la résistance des Antibiotiques, qui concerne 2098 prélèvements recueil au niveau des archives de l'hôpital.

IV-1-2-4-Les sujets cibles

Sont concernés par l'étude, tous les patients hospitalisés dans tous les services, de l'EPH de Médéa ainsi que d'autres prélèvements externes.

IV-1-2-5- Analyse statistique :

Les logiciels Excel a été utilisé pour les analyses statistiques, aussi des histogrammes.

IV-1-2-6- prélèvements

Les prélèvements concernent des urines (ECBU), les hémocultures, liquide céphalorachidien (LCR) ainsi que d'autre DIVERT, les prélèvements accompagnés avec des fiches on été acheminés vers le laboratoire pour une analyse microscopiques et macroscopiques. La majorité des prélèvements étaient des prélèvements des urines. Les fiches d'enquête comportent des données administratives **(Annexe 2).**

IV-1-2-6-1-Mode de prélèvement et transport

A-Prélèvement de l'urine

Chez un patient non sondé, après lavage hygiénique des mains et toilette soigneuse des organes génitaux externes et après élimination du premier jet, les urines, de préférence les urines du matin, sont recueillies dans un tube stérile (environ 10 à 20 ml), le tube est fermé hermétiquement et acheminé au laboratoire dans la demi-heure qui suit le prélèvement, sinon il est placé dans de la glace **(Djennane et *al*.,2009).**

B- Conditions de conservation et de transport de l'urine

Le délai entre le prélèvement et l'analyse l'urine ne doit pas séjourner plus de 2h à température ordinaire pour éviter une multiplication.

L'urine peut en revanche, êtreconservée à +4 pendent au moins 24h sans modification de la bactériurie.

On a accompagné tout prélèvement d'une étiquette de renseignement et dès l'arrivé au l'laboratoire, il faut enregistrer le nom, prénom, l'âge de passion, la date et le numéro d'enregistrement ainsi que le service demandeur

C-Analyses des prélèvements

C-1-Analyse biochimiques : teste rapide indirect qualitatif par bandelette urinaire (Annexe03)

Ces bandelettes à usage unique sont plongées brièvement dans l'urine fraiche de manière à ce que toutes les zones réactives soient au contact de l'urine. Puis elle doit êtreégouttée en passant le bord de la BU contre le rebord du récipient. La BU est maintenue en position horizontales pour éviter toutes interférence entre les plages réactives, puis lues par référence à une échelle colorimétrique **(laville et Martin, 2003)** On peut ainsi déterminer **:**

-Le pH.

-La présence de glucose à une concentration supérieure à 5,5 mmol /L.

-la présence de sang.

La présence de nitrates (=infection à entérobactéries) et de leucocytes (≥10 leucocytes /mm3)

C-2-Examen cytobactériologique des urines (ECBE)

Cet examen consiste à un examen cytologique suivi d'un examen bactériologique.

C-2-2- Examen cytologique

-Examen macroscopique

Les urines doivent être analysées sans retard. Les urines sont normalement jaune claires et doivent être limpidie. L'émission d'urines trouble suggère une infection urinaire. **(Denis et *al*., 2007).**

-Examen microscopique

Il se réalise, au microscope, sur une urine fraichement prélevée **(x40),** et sa préparation se faits comme suit **(Branger et *al*., 2004).**

-Homogénéiser soigneusement l'urine par retournement du flacon d'urine correctement bouché.

-Déposer sure une lame de Malassez, à l'aide d'une pipette propre, une goutted'urine (sa taille doit être suffisante pour occuper la totalité du volume sous la lamelle mais pas trop grosse de façon à ce l'urine ne déborde pas de la lamelle).

-Recouvrir d'une lamelle. **(Annexe04).**

Observation microscopique

-Explorer soigneusement la totalité de la lamelle pour repérer et quantifier :

- Les éléments cellulaires : leucocyte, hématies, cellule épithéliales,rénales, ou autre

-Les cristaux, les cylindres granuleux (mieux repérable à l'objet x10)

En cas d'infection urinaire le processus inflammatoire se traduit par la présence de :

-leucocyte ≥10^4/ml parfois en amas. (Annexe 05).

C-2-3-Examen bactériologique

-la mise en culture

La culture des urines contribue à définir l'infection urinaire :

-Homogénéiser l'urine puis ensemencer avec une anse calibrée (10µL) **(Grosjean et *al*., 2011).**

-L'ensemencement doit répondre au double but de dénombrer les bactéries et d'isoler la ou les bactéries en couse en obtenant des colonies bien distinctes les unes des autres. **(Denis et *al*., 2007).**

D-Identification

D-1-Coloration de gram

C'est la coloration de bas en bactériologie et permet de l'affinité tinctoriale des bactéries, leur morphologie et leur mode de regroupement. Elle permet une classification des bactéries selon leur structure.

Lecture

Les bactéries à gram positif apparaissent violettes.

Les bactéries à gram négatif apparaissent roses.

D-2-Teste catalase

Ce teste est à la base utilisé pour l'identification des bactéries à gram positif.

Quelquegoutte d'eau oxygénéesont dans un tube propre, puis à l'aide d'une pipette pasteur, l'inoculum bactérien est rajouté. L'observation du résultat est immédiate (une libération d'oxygène gazeux si le résultat positif).

D-3- Test d'oxydase

On introduit un disque d'oxydase dans une suspension épaisse de 0,5 ml d'eau physiologique. On remarque une coloration violette du milieu après 30à60 secondes due à la présence d'une oxydase d'où une réaction positive.

D-4- L'antibiogramme

L'antibiogramme est une analyse bactériologique du laboratoire qui permet d'apprécier in vitro la sensibilité ou la résistance de l'agent infectieux à plusieurs antibiotiques. Le procédé consiste à tester l'efficacité de divers antibiotiques sur les colonies obtenues. Il existe de nombreuses méthodes pour réaliser un antibiogramme dont les plus répondus sont : la méthode par diffusion en milieu gélose et diffusion en milieu liquide. Le fiche de résultats de l'antibiogramme **(Annexe 07).**

-Lecture

-Mesurer avec précision les diamètres des zones d'inhibition à l'aide d'un pied à coulisse.

Pour les bactéries testées sur Mueller-Hinton simple, les mesures seront prises en procédant par transparence à travers le fond de la boite de pétri fermée. Pour les bactéries testées sur Mueller-Hinton au sang, les mesures de diamètres de zones d'inhibition seront prises, boit de pétri ouverte et bien éclairée.

-Comparer les résultats obtenus, aux valeurs critiquesfigurant dans les tables de lecture correspondants.

-Classer la bactérie dans l'une des catégories S, R ou I. **(Annexe 05).**

IV-2-Résultats et discutions

Ce travail a permet de trouvé parmi les 2098 prélèvements effectuée on a pu trouver 244 culture positive, dont on a étudié l'antibio-resistance.

IV-2-1 Répartition selon le type de prélèvement

Le nombre de prélèvement reçus pendant le période allant de Septembre à Mars est présentés dans le tableau représente la répartition selon le type de prélèvements

Tableau 06 : Réparation des prélèvements.

Type de prélèvement	Septembre Octobre Novembre Décembre	Janvier Février Mars	Fréquence
ECBU	**726**	**439**	**55.52 %**
LCR	**416**	**216**	**30.12 %**
DIVERS	**140**	**110**	**11.91 %**
HEMOCULTURE	**33**	**18**	**2.43 %**

Les résultats nous ont permis d'observer les prédominances des prélèvements d'ECBU avec 1065 prélèvements sur un totale de 2098 prélèvements.

IV-2-2- Répartitions des prélèvements positives

La repartions des prélèvements positifs selon des services entre Septembre-Mars 2021-2022.

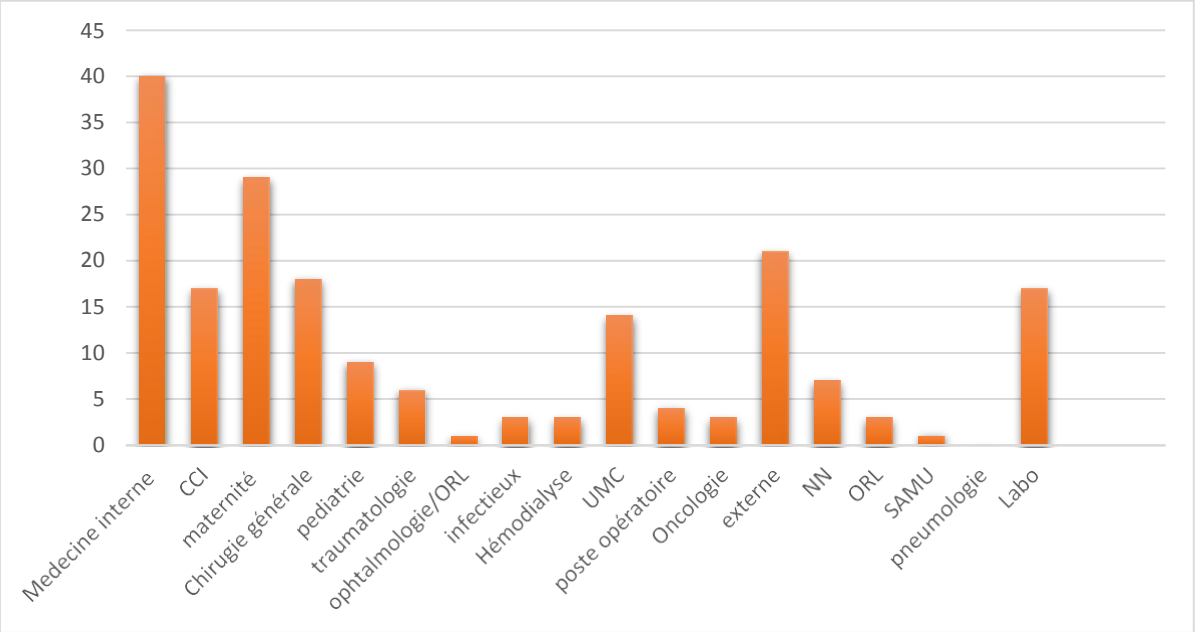


Figure 14 : Réparation graphique des prélèvements positives selon les services.

les prélèvements positives sont issus majoritairement du service de médecine interne avec 40 cas, service de maternité (MAT) avec 29 cas positif (présence d'infection), service d'externe avec 21 cas, suivis par le service de chirurgie générale avec 18 cas, le service chirurgie enfants (CCI) avec 17 cas, Labo avec 17 cas, service de pavillon des urgences interne (UMC) avec 14 cas et service de pédiatrie (PED) avec 9 cas. En outre des valeurs presque faible ont été observé au niveau des autres services, oncologie (ONCO) avec 7 cas, Néonatologie (NN) avec 7 cas, trumatologie (TR) avec 6 cas, poste opératoire / bloc (PO) avec 4 cas, infectieux (INF) 3 avec cas, hémodialyse (HD) avec 3 cas, ophtalmologie (ORL) 1 cas et SAMU 1 cas.

IV-2-3- Répartition des prélèvements d'ECBU

Les différents résultats obtenus qui représente le pourcentage des prélèvements d'ECBU (positive, prélèvements contaminée, LSB, AIU).

Tableau 07 : La répartition des prélèvements d'ECBU.

Positive	Prélèvement Contaminée	Leucocyturie sans bactériurie (LSB)	Absence d'infection urinaire(AIU)
134	138	290	603
11.50 %	11.84 %	24.89 %	51.75 %

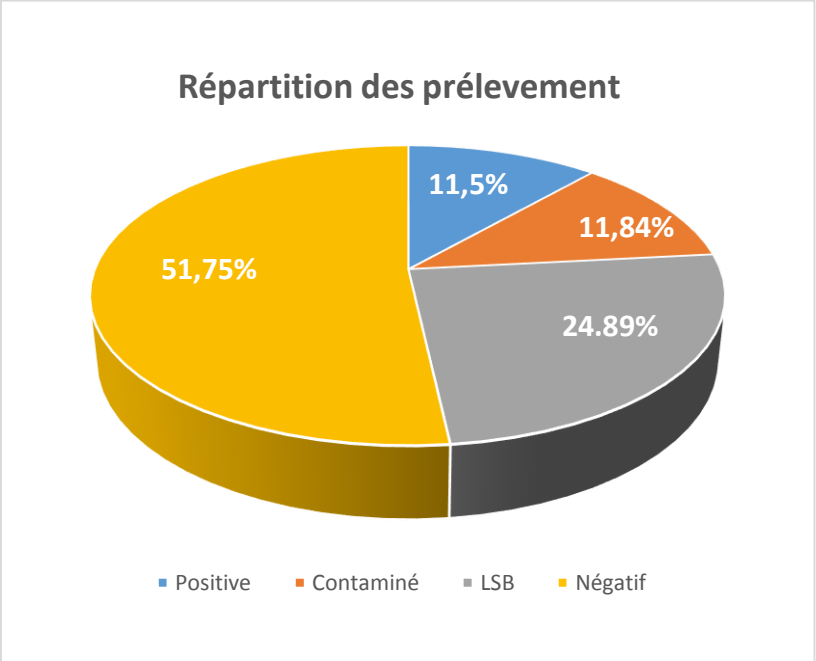


Figure 15 : La réparation graphique des prélèvements d'ECBU.

Plus de 50% des prélèvements sont absente d'infections urinaires(AIU), seulement 11% des prélèvements dont le germe est identifié, ensuite on a trouvé 138 prélèvements contaminé, et 290 prélèvements sont Leucocyturie sans bactériurie **(**LSB).

IV-2-4- Les germe isolés à partir des prélèvements positifs d'urines

Tableau 08 : La répartition des germes responsable des infections urinaires**.**

Germe	Nombre	Fréquence
E .coli	6	5.21 %
Autres Entérobactérie	94	81.73 %
Entérococcus sp.	3	4.34 %
Proteus	1	0.86 %
Proteus mirabilis	3	2.6 %
Proteus sp.	1	0.86 %
Proteus vulgaris	1	0.86 %
Staphylocoque groupe G	1	0.86 %
Streptocoque	1	0.86 %
Pseudomonas sp.	4	3.47 %

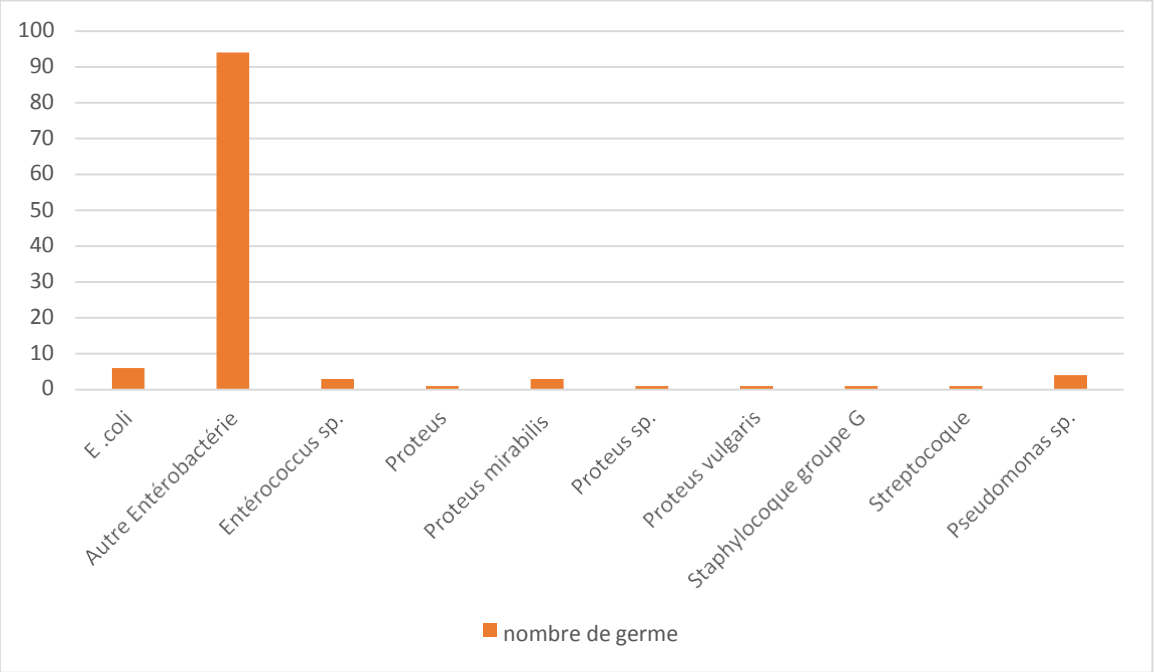


Figure 16 : La répartition graphique des germes en couse pour les infections urinaires.

Il y'a une domination marquante de l'autre Entérobactéries avec la fréquence 81,73 %, *E.coli* avec la fréquence 5.21 %, les Entérococcus sp. Avec la fréquence 4.34 %, et les Pseudomonas sp. avec la fréquence 3.47 %, par contre l'autre germe la fréquence est diminué (*proteus mirabulis* avec la fréquence 2.6 %, *proteus*, proteus sp., staphylocoque groupe G, Streptocoque, et *proteus vilgaris* avec la fréquence 0.86 %).

IV-2-5- Répartition et Le nombre phénotypique des différents germes

Les résultats des germes résistant responsables des infections urinaires sont présents.

Tableau 09 : La répartition phénotypique des germes responsable des infections urinaires.

Germe	Phénotype	Nombre
Entérobactérie	BLSE	05
Entérobactérie	BLSE +CIP	02
Entérobactérie	CIP	01
Entérobactérie sp.	R (AMP-AMC-CZ-FOX)	03
E-coli	R (AMP-AMC-CZ)	03
Proteus mirabilis	R(CS)	03

On observe des résultats presque proche entre aux, les Entérobacterie productrices de BLSE avec 5 cas, les Entérobactéries de phénotype BLSE +CIP avec 2 cas, les Entérobactérie résistant de CIP avec 1 cas, les Entérobactéries Sp. résistant (AMP-AMC-CZ-FOX) avec 3 cas, les *E. coli* résistant (AMP-AMC-CZ*)* avec 3 cas, et *Proteus mirabilis* résistant (cs) avec 3 cas.

IV-2-6- Répartition des prélèvements positifs des prélèvements DIVERS selon les services

La répartition des obtenus qui représente le pourcentage des prélèvements qui ont été confirmé positif selon leurs fréquences dans les services pour 87 prélèvements totale de type Divers.

Tableau 10 : La Répartition des prélèvements DIVERS positifs selon les services.

Service	**Nb**	Fréquence **%**
Médecine interne	18	20.68 **%**
Chirurgie Enfants	04	4.59 **%**
Maternité	21	24.13 **%**
Chirurgie générale	17	19.54 **%**
Traumatologie	04	4.59 **%**
Ophtalmologie	02	2.29 **%**
Oncologie	03	3.44 **%**
Hémodialyse	02	2.29 **%**
Pavillon urgences interne	02	2.29 **%**
Poste opératoire / bloc	03	3.44 **%**
Externe	07	8.04 **%**
Néonatologie	01	1.14 **%**
Pneumologie	00	00**%**
Phtisiologie générale	03	3.44**%**
Totale	87	100 **%**

On observe que les prélèvements DIVERS positifs issus majoritairement du service maternité (MAT) avec 24.13 **%**, service médecine interne avec la fréquence de 20.68 %, la chirurgie générale avec la fréquence 19,54 %, service Externe avec la fréquence 8,4 %, service chirurgie enfants (CCI) et traumatologie (TR) avec la fréquence 4,59 % , service oncologie (ONCO) et poste opératoire/ bloc (PO) et phtisiologie générale (PHT) avec la fréquence 3,44 %, service ophtalmologie (ORL) et hémodialyse (HD) et pavillon des urgences interne (UMC) avec la fréquence 2,29 %, et Néonatologie (NN) avec la fréquence 1,14 %.

IV-2-6- Le nombre et la répartition des différents germes selon les services

La répartition des prélèvements des différents germes son classée selon les services

Tableau 11 : La répartition et le nombre des germes selon les services.

Service	Bactérie	Nombre isolés	Infection nosocomiales	Nombre
Gynécologie–Maternité	Entérobactéries	4+7	BLSE isolé	1
			Pénicillinase bas niveau (P.B.N)	1
			Pénicillinase haut niveau (P.H.N)	2+5
	Staphylocoques	2+6	S. coagulasse négative	1+1
			Staphylocoques	1+5
	Pseudomonas	2	Pseudomonas aeruginosa (souche sauvage)	2
Médecine Femme et Homme	Entérobactéries	7+5	BLSE	1
			Pénicillinase bas niveau (P.B.N)	1
			Pénicillinase haut niveau (P.H.N)	2+5
	Staphylocoques	1+4	S. aureus (MRSA)	1
			S. coagulasse négative	2
			Staphylocoques	2
	Pseudomonas	1	Pseudomonas aeruginosa	1
	Entérocoque	1	Entérocoque	1

CCI	**Entérobactéries**	**1**	**Pénicillinase bas niveau (P.B.N)**	**1**
	Staphylocoques	**1**	**S. aureus (MRSA)**	**1**
	Pseudomonas	**1**	**Souche R : ETP-FF-CIP-TAB-AK-LEV**	**1**
	Pseudomonas (LCR)	**5**	**Pseudomonas aeruginosa**	**5**
	Staphylocoques (LCR)	**1**	**S. coagulasse négative R : OFX**	**1**
Post – Op	**Entérobactéries**	**1+2**	**BLSE**	**1**
			souche sauvage	**1**
			Pénicillinase haut niveau (P.H.N) (AMP-CZ)	**1**
Traumatologie	**Entérobactéries**	**3**	**Pénicillinase haut niveau (P.H.N)**	**1**
			Pénicillinase bas niveau (P.B.N)	**1**
			souche sauvage	**1**
	Pseudomonas	**1**	**Pseudomonas aeruginosa**	**1**
Chirurgie Homme et Femme	**Entérobactéries**	**9+6**	**BLSE**	**3+1**
			Pénicillinase haut niveau (P.H.N)	**4+4**
			Pénicillinase bas niveau (P.B.N)	**2+1**
	Staphylocoques	**2**	**S. aureus (Pénicillinase)**	**2**
Externe	**Entérocoques**	**1**	**BLSE**	**1**
	Staphylocoques	**2**	**Staphylocoque aureus**	**1**
			S. coagulasse négative	**1**

	Streptocoques	1	Streptocoque B	1
Hémodialyse	Entérobactéries	1	Pénicillinase bas niveau (P.B.N)	1
	Staphylocoques	1	S. coagulasse négative	1
Oncologie	Entérobactéries	3	Pénicillinase bas niveau (P.B.N)	2
			souche sauvage	1
	Pseudomonas	2	Pseudomonas aeruginosa	2
UMC	Entérobactéries	2	Pénicillinase haut niveau (P.H.N)	1
			souche sauvage	1
	Entérobactéries (LCR)	1	Pénicillinase bas niveau (P.B.N)	1
	Pseudomonas	1	Pseudomonas aeruginosa	1
ORL	Staphylocoques	1	S. coagulasse négative	1
	Streptocoques	1	Streptocoques ssp	1
PHT (homme et femme)	Entérobactéries	1	Pénicillinase haut niveau (P.H.N)	1
	Pseudomonas	2	Pseudomonas aeruginosa	1
			souche sauvage	1
NN	Pseudomonas	1	Pseudomonas aeruginosa	1
	Staphylocoques	1	S. coagulasse négative	1
	Entérobactéries (LCR)	3	Pénicillinase bas niveau (P.B.N)	1
			Pénicillinase haut niveau (P.H.N)	2
Pédiatrie	Entérobactéries (LCR)	1	Pénicillinase bas niveau (P.B.N)	1
	Streptocoques	1	Streptocoques pneumonie	1

IV-3-Etude de la résistance aux antibiotiques des bactéries les plus fréquemment retrouvées

IV-3-1- Les résultats de la résistance et sensibilité des Entérobactéries aux certains antibiotiques

Les différents taux de la résistance et la sensibilité sont rapportés dans le tableau suivant

Tableau 12 : Profil de la résistance aux antibiotiques des entérobactéries isolées.

Entérobactérie		AMP	CZ	AMC	FOX	CTX	COT	CIP	CS	GEN	AK	IMP	ETP
	R	116	104	27	30	32	69	27	25	19	3	2	0
		91%	72%	19%	21%	23%	44%	18%	17%	12%	2%	2%	0%
	S	12	40	117	115	106	88	120	118	134	142	101	21
		9%	28%	81%	79%	77%	56%	82%	83%	88%	98%	98%	100%
	T	128	144	144	145	138	157	147	143	153	145	103	21

	CD	TEC	CAZ	KZ	CX
R	0	0	0	7	1
	0	0	0	78%	17%
S	1	8	1	2	5
	100%	100%	100%	22%	83%
T	1	8	1	9	6

La figure ci-dessous indique le taux de la résistance des entérobactéries aux différents antibiotiques

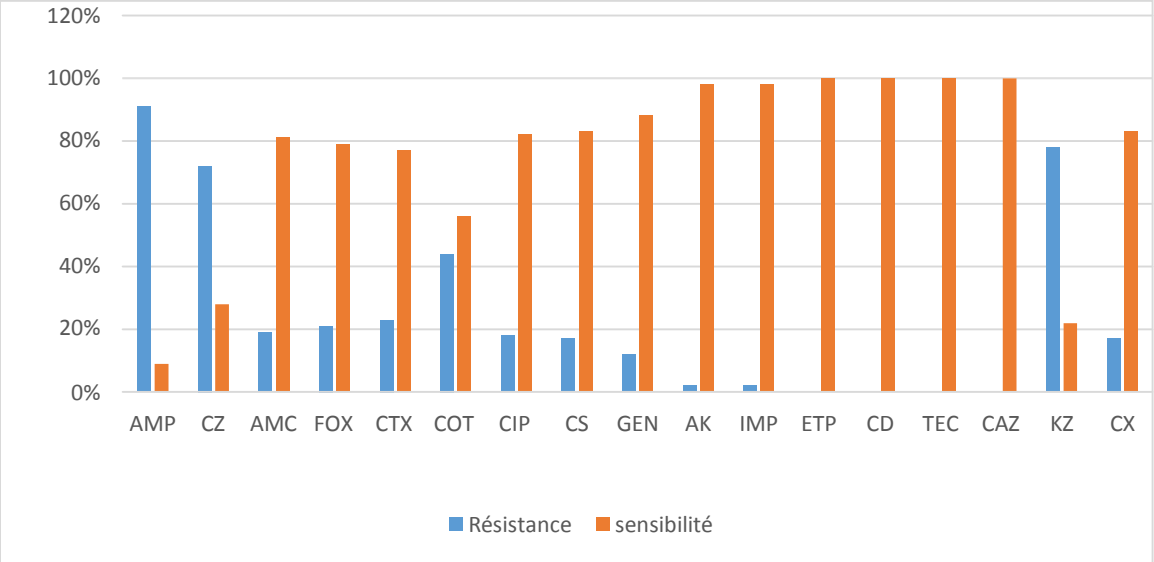


Figure 17 : Le taux de résistance des entérobactéries.

L**es** entérobactéries présentent une nette résistance vis-à-vis l'Ampicilline (AMP) avec un pourcentage de 91%, ainsi que la Céfazoline (CZ) avec un pourcentage de 72%, et la Céfalotine avec 78%.

IV-3-2-Les résultats de la résistance et sensibilité du Staphylococcus aux certains antibiotiques

Les différents taux de la résistance et la sensibilité sont rapportés dans le tableau suivant

Tableau 13 : Profil de la résistance aux antibiotiques des Staphylocoques isolées.

		AMC	GEN	AK	CIP	VAN	COT	RIF	RP	OF	TET	IMP	CTX	FA	OX	P	CS	FOX
Staphylocoque	R	2	4	3	1	0	1	3	0	1	4	0	1	5	10	14	1	7
		25 %	24 %	20 %	33 %	0%	8 %	23 %	0%	50 %	33 %	0	50 %	42 %	67 %	82 %	25 %	50%
	S	6	13	12	2	14	11	10	3	1	8	2	1	7	5	3	3	7
		75 %	76 %	80 %	67 %	100 %	92 %	77 %	100 %	50 %	67 %	100 %	50 %	58 %	33 %	18 %	75 %	50%
	T	8	17	15	3	14	12	13	3	2	12	2	2	12	15	17	4	14

AMP	CAZ	CZ	OFX	E
2	3	2	1	0
40%	30%	66%	33%	0
3	7	1	2	1
60%	70%	33%	67%	100%
5	10	3	3	1

La figure ci-dessous indique le taux de la résistance des entérobactéries aux différents antibiotiques.

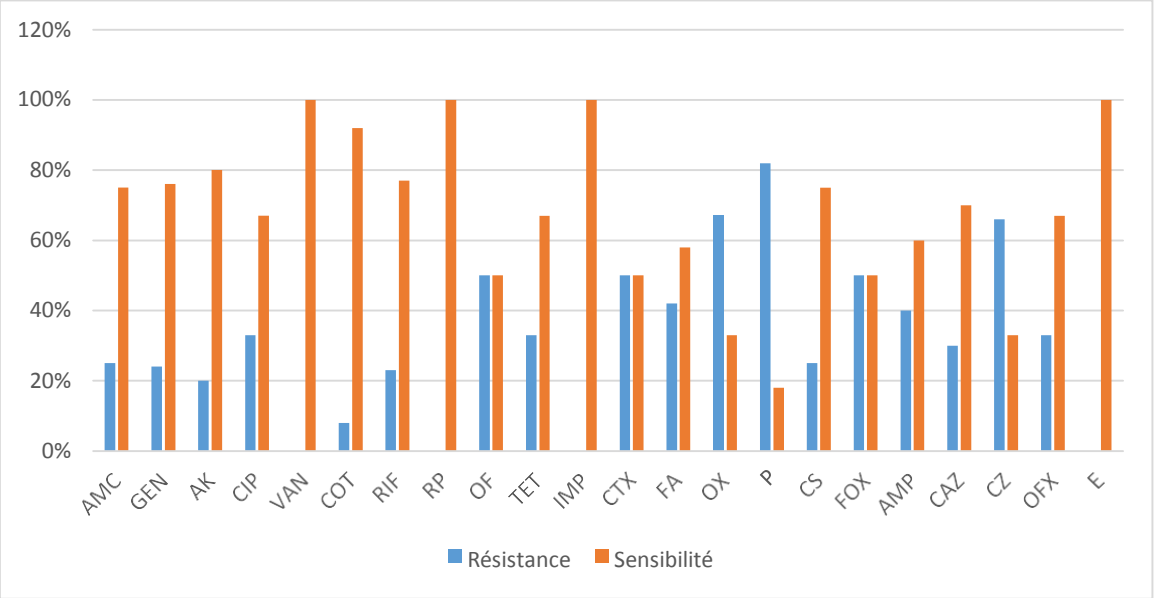


Figure 18 : Le taux de résistance au Staphylococcus.

La souche de staphylococcus présente une forte résistance vis-à-vis la benzyl-penicilline avec un pourcentage de 82%, ainsi que l'oxacilline (ox) avec 67% et a la Céfazoline (cz) avec 66%.

Elle présente une résistance intermédiaire avec un pourcentage de 50% vis-à-vis la Cifotaxime (CTX), Ofloxacine (OF) et Céfoxitine (FOX).

IV-3-3- Les résultats de la résistance et sensibilité du *Pseudomonas aeruginosa* aux certains antibiotiques

Les différents taux de la résistance et la sensibilité sont rapportés dans le tableau suivant

Tableau 14 : Profil de la résistance aux antibiotiques des *Pseudomonas aeruginosa* isolées.

			IMP	LE	CIP	NET	AK	GEN	RIF	CS	TIC	PIP	CAZ	TOB	FOS	AZM	ETP
Pseudomonas	R		3	2	2	1	1	1	2	2	1	0	1	3	8	0	1
		%	17	12	11	5	5	5	67	50	6	0	6	23	89	0	100
	S		15	15	16	19	18	18	1	2	15	12	17	10	1	6	0
		%	83	88	89	95	95	95	33	50	94	100	94	77	11	100	0
	T		18	17	18	20	19	19	3	4	16	12	18	13	9	6	1

La figure ci-dessous indique le taux de la résistance du *Pseudomonas aeruginosa* aux différents antibiotiques.

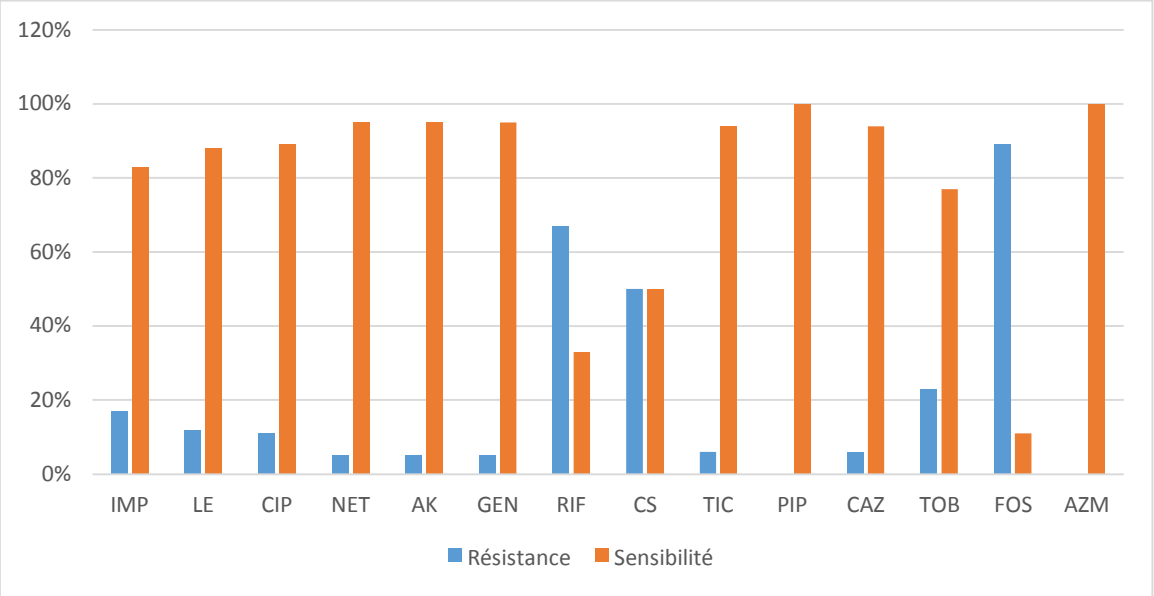


Figure 19 : Le taux de résistance du *Pseudomonas aeruginosa*.

La souche de *Pseudomonas aeruginosa* présente une forte résistance à la rifampicine (RIF) avec un pourcentage de 67% et à la Fosfomicine (FOS) avec 89 %

Elle présente une résistance intermédiaire à la Colistine (CS) avec 50%.

Elle est très sensible à la Pipiracilline (PIP) avec 100%, et à l'Amikacine (AK), Gentamicine (GEN), Ciprofloxacine (CIP), Nétilmicine (NET) avec un pourcentage qui varie entre 89-95%.

IV-3-4-Les résultats de la résistance et sensibilité des streptococcus sp aux certains antibiotiques

Les différents taux de la résistance et la sensibilité sont rapportés dans le tableau suivant

Tableau 15 : Profil de la résistance aux antibiotiques des Streptococcus spp isolées.

Streptococcus sp			VAN	P	PT	TET	AMP	RIF	GEN	CTX	FOS	OX	E	CH	LE	COT	CD
	R		0	3	3	3	0	2	0	2	1	2	3	1	0	1	0
		%	0	60	75	75	0	50	0	50	50	100	50	25	0	50	0
	S		5	2	1	1	4	2	1	2	1	0	3	4	5	1	1
		%	100	40	25	25	100	50	100	50	50	0	50	75	100	50	100
	T		5	5	4	4	4	4	1	4	2	2	6	3	5	2	1

La figure ci-dessous indique le taux de la résistance des streptocoques aux différents antibiotiques.

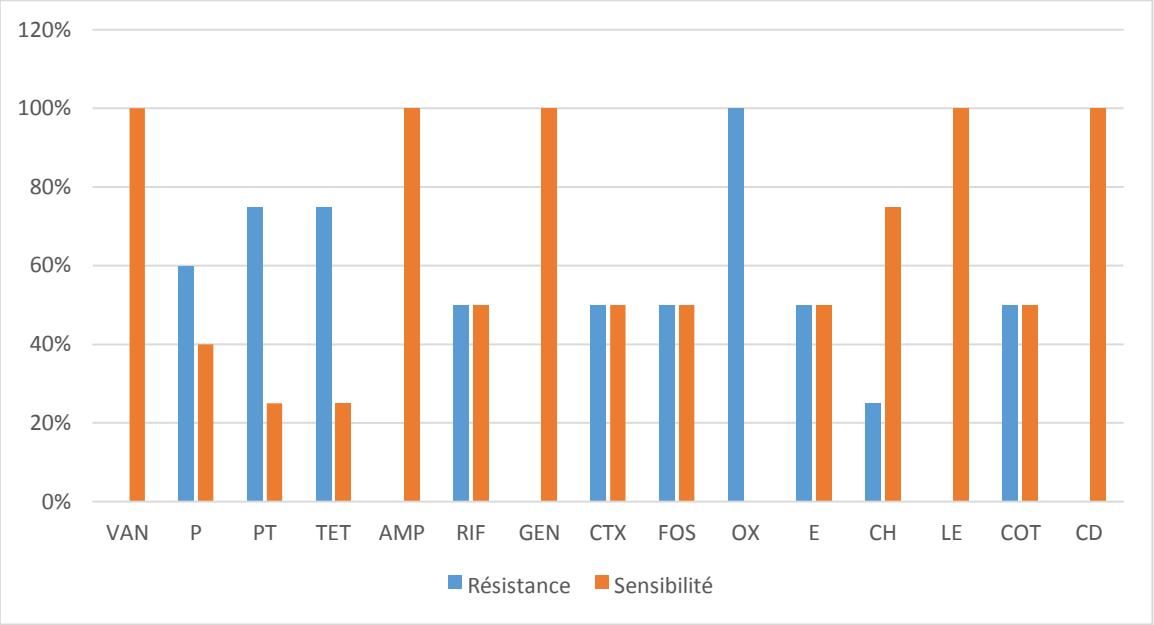


Figure 20 : Le taux de résistance du Streptococcus spp.

Les streptococcus spp présentent une forte résistance vis-à-vis a l'Oxacilline (OX) avec 100%, et une résistance intermédiaire avec un pourcentage de 50% vis-à-vis la Rifampicine (RIF), Fosfomicine (FOS), Cifotaxime (CTX), Erythromycine (E).

On note aussi une forte sensibilité à la Vancomycine (VAN), la Gentamycine (GEN) et Levofloxacine (LE).

Discussion

- L'introduction systématique des antibiotiques dans la prise en charge des malades hospitalisés joue un rôle important pour la survenue de la résistance.
- Devant l'augmentation de la résistance aux différents antibiotiques il faut veiller à appliquer les règles d'hygiène hospitalière et l'organisation de la consommation des antibiotiques pour prévenir l'apparition des germes hyper résistants ne répondant n'a aucun antibiotique.
- L'usage fréquent des antibiotiques ont favorisé l'apparition des infections décapités donc leucocyturie sans bactiurie (LSB).
- Selon le profil épidémiologique, il y'a une domination marquante dans l'autres Entérobactéries avec un pourcentage 81 ,73 % dans les infections des voies urinaires.
- Le diagnostic d'une infection urinaire repose sur des signes cliniques et biologiques. Elle est confirmée par l'examen cytobactériologique des urines qui doivent être pratiqué au moindre doute d'infection urinaires. L'infection urinaire est affirmée par une bactériurie >10^5/ml lors d'une ECBU réalisé correctement. Une concentration comprise entre 10^ 3/ml et 10^5/ml doit être considérée comme douteuse et doit faire renouveler l'examen.une concentration inférieur à 10^3/ml est généralement le reflex d'une contamination et ne permet pas d'affermer l'existence d'une IU **(Cavallo et Garrabé, 2003).**
- Sur l'ensemble de 2098 prélèvements, 244 cas ont une culture positive.
- Les infections urinaires étaient les infections les plus fréquentes : elles représentaient 55,52 % de l'ensemble des infections nosocomiales.
- Décrivant les patients participants à cette enquête et d'après les résultats, on a constaté que toutes les tranches d'âge ont été touchées mais avec des fréquences différentes.
- Dans la répartition des prélèvements positives sont issus majoritairement du service de médecine interne avec 40 cas, service de maternité (MAT) avec 29 cas positif (présence d'infection), service d'externe avec 21 cas, suivis par le service de chirurgie générale avec 18 cas, le service chirurgie enfants (CCI) avec 17 cas, Labo avec 17 cas, service de pavillon des urgences interne (UMC) avec 14 cas et service de pédiatrie (PED) avec 9 cas. En outre des valeurs presque faible ont été observé au niveau des autres services, oncologie (ONCO) avec 7 cas, Néonatologie (NN) avec 7 cas, traumatologie (TR) avec 6 cas, poste opératoire / bloc (PO) avec 4 cas, infectieux (INF) 3 avec cas, hémodialyse (HD) avec 3 cas, ophtalmologie (ORL) 1 cas et SAMU 1 cas.

- Les femmes enceinte sont exposée plus que les autres femmes aux infections urinaires c'est pour ça on a vu une augmentation des prélèvements positifs (service maternité).

- Pour la réparation des prélèvements d'ECBU Plus de 50% des prélèvements sont absente d'infections urinaires(AIU), seulement 11% des prélèvements dont le germe est identifié, ensuite on a trouvé 138 prélèvements contaminé, et 290 prélèvements sont Leucocyturie sans bactériurie **(**LSB).
- Ce qui concerne les germes responsable des infections urinaires Il y'a une domination marquante de l'autre Entérobactéries avec la fréquence 81,73 %, *E.coli* avec la fréquence 5.21%, les Entérococcus sp. Avec la fréquence 4.34 %, et les Pseudomonas sp. avec la fréquence 3.47 %, par contre l'autre germe la fréquence est diminué (*proteus mirabulis* avec la fréquence 2.6 %, *proteus*, proteus sp., staphylocoque groupe G, Streptocoque, et *proteus vilgaris* avec la fréquence 0.86 %).

- Dans les résultats des germes résistant responsables des infections urinaires par nombre de phénotypiques. On observe des résultats presque proche entre aux, les Entérobacterie productrices de BLSE avec 5 cas, les Entérobactéries de phénotype BLSE +CIP avec 2 cas, les Entérobactérie résistant de CIP avec 1 cas, les Entérobactéries Sp. résistant (AMP-AMC-CZ-FOX) avec 3 cas, les *E. coli* résistant (AMP-AMC-CZ*)* avec 3 cas**,** et *Proteus mirabilis* résistant (cs) avec 3 cas.
- On observe que les prélèvements DIVERS positifs issus majoritairement du service maternité (MAT) avec 24.13 **%**, service médecine interne avec la fréquence de 20.68 %, la chirurgie générale avec la fréquence 19,54 %, service Externe avec la fréquence 8,4 %, service chirurgie enfants (CCI) et traumatologie (TR) avec la fréquence 4,59 % , service oncologie (ONCO) et poste opératoire/ bloc (PO) et phtisiologie générale (PHT) avec la fréquence 3,44 %, service ophtalmologie (ORL) et hémodialyse (HD) et pavillon des urgences interne (UMC) avec la fréquence 2,29 %, et Néonatologie (NN) avec la fréquence 1,14 %.
- Dans le profil de la résistance les entérobactéries présentent une nette résistance vis-à-vis l'Ampicilline (AMP) avec un pourcentage de 91%, ainsi que la Céfazoline (CZ) avec un pourcentage de 72%, et la Céfalotine avec 78%.
- La souche de staphylocoque présente une forte résistance vis-à-vis la benzyl-penicilline avec un pourcentage de 82%, ainsi que l'oxacilline (ox) avec 67% et a la Céfazoline (cz) avec 66%.

- Elle présente une résistance intermédiaire avec un pourcentage de 50% vis-à-vis la Cifotaxime (CTX), Ofloxacine (OF) et Céfoxitine (FOX).
- La souche de *Pseudomonas aeruginosa* présente une forte résistance à la rifampicine (RIF) avec un pourcentage de 67% et à la Fosfomicine (FOS) avec 89 %
- Elle présente une résistance intermédiaire à la Colistine (CS) avec 50%.
- Elle est très sensible à la Pipiracilline (PIP) avec 100%, et à l'Amikacine (AK), Gentamicine (GEN), Ciprofloxacine (CIP), Nétilmicine (NET) avec un pourcentage qui varie entre 89-95%.
- Les streptococcus spp présentent une forte résistance vis-à-vis a l'Oxacilline (OX) avec 100%, et une résistance intermédiaire avec un pourcentage de 50% vis-à-vis la Rifampicine (RIF), Fosfomicine (FOS), Cifotaxime (CTX), Erythromycine (E).
- On note aussi une forte sensibilité à la Vancomycine (VAN), la Gentamycine (GEN) et Levofloxacine (LE).

Conclusion

- Les antibiotiques restent des médicaments précieux, mais ils doivent être prescrits en tenant compte des recommandations en regard de l'émergence de la résistance bactérienne dont elle est de plus en plus fréquente.
- La sensibilité des bactéries aux antibiotiques peut être altérée par le développement d'une résistance provenant de l'utilisation inconsciente des antibiotiques, surtout au sein des établissements de santé ou le germe devient plus résistant.
- L'antibiothérapie optimale est l'un des éléments clés de la prise en charge. Elle nécessite une surveillance de l'épidémiologie bactérienne et une documentation précise de l'infection à l'aide de bons prélèvements.
- La diffusion des bactéries multi résistantes, d'entérobactéries productrices de b-lactamases à spectre élargi (BLSE) dans nos hôpitaux constitue une menace de santé publique, réduisant de manière importante les alternatives thérapeutiques pour le traitement des infections sévères.
- L'augmentation de ces résistances est à mettre en parallèle avec l'augmentation globale des consommations d'antibiotiques et donc la surveillance des résistances bactériennes et des consommations d'antibiotiques permet d'éclaircir aux professionnels et aux autorités de santé les actions à mener en regard des évolutions observées.
- L'épidémiologie bactérienne des infections nosocomiales n'a pas beaucoup changé au cours de c'est dernière années elle reste dominée par les entérobactéries.
- Nos résultats révèlent que la prévalence des entérobactéries résistantes a l'Ampicilline et Céfazoline est en nette augmentation en milieux hospitaliers soit proche de 91%. Ainsi que la résistance du Staphylocoque à l'Oxacilline est en évolution évidente montrée par notre étude. On note aussi une sensibilité du Pseudomonas aeruginosa avec 100% à la Pipéracilline, tandis qu'une forte résistance à la Fosfomicine et à la Rifampicine est due à l'usage inapproprié de ces antibiotiques.
- Au terme de notre travail, nous signalons que le problème de la résistance aux antibiotiques doit être abordé d'une manière pluridisciplinaire, c'est à dire les biologistes, les cliniciens et les pharmaciens devront travailler ensemble, Ainsi, comme perspectives de ce travail, nous proposons de : réaliser des enquêtes sur la consommation des antibiotiques et surveiller les résistances.

- La résistance est un problème mondial de santé publique. Ceci risque de conduire à des impasses thérapeutiques, pour cela une approche multidisciplinaire est nécessaire, cette dernière doit intégrer la rationalisation de la prescription des antibiotiques.

Les recommandations pour réduire les résistances bactriennes

- Pas d'antibioprophylaxie.
- Raisonner avant de prescrire.
- Réduire la durée de traitement.
- Test de dépistage rapide.
- Suivre des recommandations locales.
- Avoir un laboratoire de microbiologie performant.
- Promouvoir l'allaitement maternel.
- Ne traiter que les infections bactériennes qui n'évoluent pas spontanément vers la guérison.
- N'utilisez que forcé les macrolides et les céphalosporines orales.

Références bibliographiques :

-El Ghachtouli et El Zhari. (2014) : Recherche d'entérobactéries Productrices de bétalactamases a spectre étendu isolées dans les Selles. Mémoire de licence. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah. Maroc ; 22p.

-Zeghilet N. (2009) : optimisation des paramètres d'antibiotiques dans la viande Blanche par Chromatographie liquide Haute Performance (HPLC). Mémoire de Magister. Université Mentouri – Constantine. Algérie ; 130p.

-Lullman H. et Mohrk. (2003) : Atlas de Poche Pharmacologie 3ème édition. Ed Medcine_sciences Publication ; 381p.

-Cavallo J-D. et Mérens A. (2008) : Spectre d'activité anti bactérien d'un antibiotique et catégorisation clinique. Ed Pathologie. Biologie ; 56 : 300 – 304.

-Lionel N. (2009) : Etude de prescriptions d'antibiotiques gérées en milieu official. Thèse de doctorat Université de Bamako. Mali ; 61p.

-Bennini A et Mehdi Kh. (2017) : Etude phénotypique des souches d'Echerichia coli multi résistantes isolées de CHU Constantine. Mémoire de Master. Université des Frères Mentouri Constantine. Algérie ; 32p.

-Julie-Anne CH. (2010) : Etude par modélisation moléculaire de l'effet allergène des antibiotiques de la Famille des β – lactamines, tant sur le plan imédiate que retardé. Thèse de doctorat. Université de Lion. France ; 208p.

-Cavallo JD., Fabre R., Jehl F., Rapp C. et Carrobé E. (2004) : Bétalactamine. Ed Elservier. EMC. Maladies infectieuses ; 01 : 129 – 202.

-Benabdallah A. et Hamlaoui Y. (2016) : Etude phénotypique de quelques souches d'Echerichia coli productrices des carbopénèmases. Mémoire de Master. Université des Frères Mentouri Constantine. Algérie ; 36p.

-Atoui S et Midouna I. (2017) : Contrôle Biologique et Physico-CHuimique d'une Formule Sèche d'un antibiotique. Mémoire de Master. Université A. Mira Béjaia. Algérie 30p.

-Capitain A. (2010) : impact de la diffusion des recommandations de Bon usage d'antibiolor sur la prescription d'antibiotiques au centre Hospitalier De Neuf château. Thèse de doctorat. Université de NANEY 1.France : 109 p.

-Grace M. (2009) : de la genèse d'un nouvelle Classe d'antibactériens à base de Polyphénols cycliques de Type colixarène. Thèse de doctorat. Université Henri Poincaré, Nancy I .France ; 256 p.

-Arock M. (2004) : similitudes et différences entre les mastocytes et le polynucléaire basophile. Edition Elsevier ; 44 :23-36.

-BensamaraKh et ChibaniKh. (2018) : Etude de la résistance aux antibiotique des staphylocoques dorés et blancs isolées à partir le lait cru commercialiser de la région Ain Fakroun et Oum El Bouaghi. Université larbi ben Mhidi_Oum El Bouaghi. Algérie : 39p.

-Dubar M., Seckinger C. et Anastasio D. (2014) : Coloration coronaire et radiculaire des troisièmes molaires dues aux Tétracyclines : cas clinique et revue de littérature. J. MBCB .Médcine Buccale chirurgie Buccale ; 20 : 279 – 283.

-Djafri T. et IGhit A. (2012) : Evaluation spatio-temporelle de l'utilisation des antibiotiques au niveau de la basse Soummam – Béjaia Mémoire de Master. Université de Béjaia, Algérie ; 37p.

-Sissoko T. (2006) : infections urinaires à Bamako : Aspects Epidémiologiques, bactériologiques et cliniques. Thèse de doctorat. Université de Bamako. Mali ; 77p.

-MelouaH R. (2015) : Production et extraction de quelques principes actifs à partir des actinomycètes Mémoire de master. Université KasdiMerbah Ouargla. Algérie. 41p.

-SeDrati A. (2014) : Etude de l'antibiorésistance des souches bactériennes : l'origine des infections infantiles à l'EPH d'Ouargla. Université KasdiMerbah Ouargla. Algérie ;
43p.

-Cattoir V. et Leclercq R. (2010) : les entérocoques Résistants aux glycopeptides. Médecines Sciences ; 26 : 936 – 942 .

-Boughachiche F. (2012) : Etude de molécules antibiotiques secrétées par des souchesappartenant au genre streptomyces, isolées de Sebkha. Thèse de doctorat. Université Mentouri – Constantine. Algérie ; 130p.

-Oberlé k. (2012) : De venir des antibiotiques et des Populations d'Echerichia coli d'enterococcussupp. Dans les Hydro systèmes de surface. Thèse de doctorat. Université de Rouen. France ; 133p.

-Mark HB., Robert SP ., Thomas VJ. et Justin LK. (2008) : Manuel Merck de diagnostic et Thérapeutique. 4éme Edition. Ed d'ARRES. Paris ; p.

-Arock M. (2004) : similitudes et différences entre les mastocytes et le polynucléaire basophile. Edition Elsevier ; 44 :23-36.

-Mahmoudi MA et Massen A. (2013) : Evaluation de l'antibiothérapie probabiliste chez les enfants hospitalisés dans le service de pédiatrie et des UMCp de l'EHS (mère et enfant) de Melmcen. Mémoire de Master. Université A Bou Baker Belkaid. Algérie ; 134p.

-Oxoby. M. (2002) : Etude sur la Synthés Totale des antibiotiques Naturels de la Famille des Angucylinomes. Thèse de doctorat. Université de Bordeaux I ; France 197P.

-Azzi D et Djemaa S. (2016) : Evaluation de l'activité antimicrobienne des alcaloïdes de Fumariaofficinalis. Mémoire de Master Université Abderrahmane Mira de Bejaia. Algérie ; 42p.

-Memmou W. (2018) : Etude de la résistance aux antibiotiques des souches d'Entérocoques isolées de divers service de CHU de Tlemcen. Université Abou BekrBellkaid Tlemcen, Algérie ; 49p.

-Florens S. (2011) : des molécules de << détection résistance >> aux antibiotiques peptidiques chez les Firmicutes. Thèse de doctorat. Université de la Méditerranée, Aix Marseille. France ; 243p.

-Soualmia Y. et Benchahla A. (2018) : optimisation de l'activité antibactérienne de quelques souches Fongiques. Mémoire de Master. Université Larbi Ben Mhidi Oum El Zouaghi. Algérie ; 29p.

-Dghor H. (2014) : Synthèse Bibliographique sur l'antibiorésistance. Chez les entérobactéries. Mémoire de licence. Université KasdiMerbah –Ouargla - Algérie ; 30p.

-Benjira L. (2016) : Etude de la Prescription d'antibiotique chez l'enfant. Mémoire de doctorat. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Maroc ; 161p.

-Ayachi H. (2011) : Analyse de l'interaction Ribonucléase – Kanamycine par modalisation moléculaire. Mémoire de Magister –université Abou_BakrBelkaid de Tlemcen. Algérie ;91p.

-Ben Mihoud N. (2007) : Etude de l'effet des Radiation Gamma sur la Biologie De salmonella .Mémoire de master. Université Tunis El Manar .Tunisie ; 55p.

-Moroh.A. (2014) : Résistance bactérienne et phytomolécules antimicrobiennes issues de morind à morindoides .Thèse de doctorat. Université de Bretagne occidentale. France. 200p.

-Eberlin T. (1999) : les Antibiotiques : classification mode d'action, utilisation Thérapeutique. Ed Nathan Université. Paris ; 128p.

-BihanYv. (2009) : Etude Structurale et fonctionnelle de la reconnaissance et de la métabolisation de lésions puriques et pyrimidiques dans l'ADN par la Formamidopyrimidine - ADN glycosylase. Thèse de doctorat Université d'Orléans. France ; 251p.

-Badri N et Necib T. (2016) : Etude de la stabilité aux antibiotiques des souches des entérobactéries isolée de Fromage Fraise artisanale «Jben .»Mémoire de Master. Université Larbi Tébessi – tébessa , Algérie ; 62p.

-Avril A. (2013) : isolement de fragments d'anticorps recombinants neutralisant des toxines à partir de primates non humains et localisation de l'epitope d'un anticorps. Thèse de doctorat. Université de Grenoble. France ; 206p.

-Fritz. H, Kayser , Erik .C. Bottger , Rolf .M. Zinkernagel , Otto .H , Johannes .E et Peter.D. Microbiologie médicale , 11eme edition , 2008 ,p : 213

-Paul .H. Roy. Dissémination de la résistance aux antibiotiques : la génie génétique à l'oeuvre chez les bactéries. médecine/sciences 1997; 13 : 927-33

-Bousseboua.H. Éléments de microbiologie : Programme de graduation : biologie, médecine, pharmacie, chirurgie dentaire, sciences vétérinaires, sciences alimentaires, gronomie. 2éme édition. Edition Campus-Club, 2005, 304p

-Debabsa .M .Emergence en milieu hospitalier des bacilles Gram négatifs multirésistants aux antibiotiques : étude bactériologique et moléculaire in uivertsitybadjimokhtar.Thése de doctorat , 2015 .p : 1 ,8-12

-Allen HK, Donato J, Wang HH, et al (2010) Call of the wild: antibiotic resistance genes in natural environments. Nat RevMicrobiol 8:251–9

-Doyle MP (2006). Antimicrobial resistance: implications for the food system. Compr Rev Food Sci Food Saf 5:71–137

-Springman AC, Lacher DW, Milton GWN, et al (2009) Selection, recombination, and virulence gene diversity among group B streptococcalgenotypes. J Bacteriol 191:5419–27

-Weiss K, De Azavedo J, Restieri C, Galarneau LA, Gourdeau M, Harvey P, Paradis JF, et al. Phenotypic and genotypic characterizationof macrolide-resistant group A streptococcus in the provinceof Quebec, Canada. *J AntimicrobChemother*2001 ; 47 : 345-8.

-Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998 ; 26 : 1-10.

-Sorensen TL, Blom M, Monnet D, Moller N, Poulsen RL, Espersen F. Transient intestinal carriage after ingestion of antibiotic resistant Enterococcus faecium from chicken and pork. *N Eng J Med* 2001 ; 345 : 1161-6.

-White DG, Zhao S, Sudler MS, Ayers S, Friedman S, Chen S, McDermott PF, et al. The isolation of antibiotic-resistant salmonella from retail ground meats. *N Eng J Med* 2001; 345 : 1147-54.

-Dagan R, Klugman KP, Craig WA, Baquero F. Evidence to support the rationale that bacterial eradication in respiratory tract infection is an important aim of antimicrobial therapy. *J AntimicrobChemother*2001 ; 47 : 129-40.

-Levy SB. Antibacterial household products: cause for concern.

-Simonsen GS, Tapsall JW, Allegranzi B, Talbot EA, Lazzari S. The antimicrobialresistancecontainment and surveillance approach – a public healthtool. Bulletin of World HealthOrganization2004;82:928-34.

-Murthy .R. Implementation of strategies to control antimicrobialresistance. Chest2001;119(suppl 2):405-11

-Rybak.MJ.Resistance to antimicrobialagents: an update. Pharmacotherapy2004;24(suppl 12):203-15.

-Lewis R., 2014.The rise of antibiotiotic-resistant infections. US Food and Drug Administration.(http://www.fda.gov/fdac/features/795-antibio.html)

57-M.Archambaud., 2009.la boratoire bactériologie-Hygiène CHU rangueil Toulouse.p55. Davies, J., 1994. Inactivation of antibiotics and the dissemination of résistance genes. Science 264:375-82.

-Sanders CC, sanders WE Jr .,2012.B-lactam resistance in gram-negativebacteria: global trends and clinical impact. Clin Infect Dis;15:824-39.

-Yamashita SK, Louie M, Simor AE, Rachlis A., 2011 Microbiological surveillance and parenteralantbiotic use in a critical care unit. Can J Infect Dis;11:107-11.

-White DG, Alekshun MN, McDermott PF (2005) Frontiers inantimicrobial resistance: a tribute to Stuart B Levy. ASM Press,Washington, DC

-Hooper DC (1999) Mechanisms of fluoroquinolone resistance.Drug Resist Updat 2:38–55

-Adewoye L, Sutherland A, Srikumar R, et al (2002) ThemexRrepressor of the mexAB-oprM multidrug efflux operon in Pseudomonasaeruginosa: characterization of mutations compromisingactivity. J Bacteriol 184:4308–12

-Blazquez J (2003) Hypermutation as a factor contributing to theacquisition of antimicrobial resistance. Clin Infect Dis 37:1201–09

-Sommer MOA, Dantas G, Church GM (2009) Functional characterizationof the antibiotic resistance reservoir in the humanmicroflora. Science 325:1128–31

-Courvalin P (1994) Transfer of antibiotic resistance genes betweenGram-positive and Gram negative bacteria. AntimicrobAgents Chemother 38:1447–51

-Nordmann P, Poirel L (2002) Emerging carbapenemases inGram-negative aerobes. Clin and Microbiol Infect 8:321–31

-Liebert CA, Hall RM, Summers AO (1999) Transposon Tn21,flagship of the floating genome. Microbiol Mol BiolRev63:507–22

-Holmes AJ, Gillings MR, Nield BS, et al (2003) The gene cassettemetagenome is a basic resource for bacterial genome evolution.Environ Microbiol 5:383–9

-Giedraitiene A, Vitkauskiene A, Naginiene R, et al (2011) Antibioticresistance mechanisms of clinically important bacteria.Medicina 47:137–46

-Dzidic S, Suskovic J, Kos B (2008) Antibiotic resistance mechanismsin bacteria: biochemical and genetic aspects. Food TechnolBiotechnol 46:11–21

-Allaouchiche .B, Geissler .A. Infections nosocomiales en réanimation : le point de vue duclinicien. In Freney .Précis de bactériologie clinique, Édition Eska, 2000, P :450-458.

-Kooli. I, Kadri. Y, Ben Abdallah. H ,Mhalla. S , Haddad . O, Noomen. S et Mastouri.M. Épidémiologie des bactéries multi résistantes dans une unité néonatale tunisienne, science direct journal de pédiatrie et de puériculture, 2014 ;27 :236-242

-Matagne .A, Lamotte-Brasseur .J, Frère. JM. Catalyticproperties of class A ß-lactamases:efficiency and diversity. *Biochem J* 1998; 330: 581-598

-Boyce .JM, Potter-Bynoe .G, Chenevert .C, King .T. Environmental contamination due to methicillin-resistant*Staphylococcus aureus* : possible infection control implications. Infect Control HospEpidemiol ,1997; 18: 622-9

-Fauchère .JL. Bactériofiches. Techniques en Bactériologie Clinique. Edition Ellipses, 1997, 174p

-Bush. K, Jacoby .GA, Medeiros .AA. A functional classification scheme for betalactamasesand itscorrelationwithmolecular structure. Antimicrob Agents Chemother1995;39:1211–1233.

-Gerard .J,Tortora.Introduction à la microbiologie .2eme Edition .Québec.Pearson .Edition du renouveau pédagogique INC, 2011.420-421. P30-

-Gerard .J,Tortora.Introduction à la microbiologie .2eme Edition .Québec.Pearson .Edition du renouveau pédagogique INC, 2011.420-421. P30-

-Davey P, Parker S. Cost-effectiveness of once-daily oral antimicrobialtherapy. *J Clin Pharmacol*1992 ; 32 : 706-10.

-Girard R. *Guide technique d'hygiène hospitalière*. Alger,Institut de la Sante publique et Lyon, Fondation Marcel Merieux, 1990.

-Global framework for development and stewardship to combat antimicrobialresistance:draftroadmap. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2017.

-McGowan JE, Gerding DN. Doesantibiotic restriction preventresistance? New Horiz. 1996;4:370–6.

-Towardsbetterstewardship: concepts and critical issues. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2002.

-Gachot B, Coriat P. Le risque médico-judiciaire des infections nosocomiales. Méd droit (Paris) (2019), https://doi.org/10.1016/j.meddro.2019.04.001

-Courrier DGS-DHOS no 4436 du 13/9/2004

-GAYNES, R, et al. «Feeding Back Surveillance Data To PreventHospital-AcquiredInfections.» *EmergingInfectiousDiseases*, 2001: 295-298.

-Figarella. J, Leyral .G, Terret .M. Microbiologie générale et appliquée. Collection Sciences et techniques biologiques. Editions Delagrave, 2007, 285p.

-Bergogne-Bérézin .E. Les infections nosocomiales : nouveaux agents, incidence, prévention. La Presse Médicale du 14 janvier 1995, 24 (2), 89-97.

-Avril .J.L, Carlet .J. Les infections nosocomiales et leur prévention. Édition Ellipses, 1998, Pp :679-687 .

-Diakite.M. Complications postopératoires en chirurgie urologique réglée. Thèse de médecine, Bamako, 1996 ; N°19

-Timbine.L.Etude bactériologique des infections nosocomiales dans les services de chirurgie générales, gynécologique, traumatologie, urologie et urgence et réanimation. Thèse de médecine, Bamako, 1998 ; N°6

-Brun-Buisson .Ch. Les infections nosocomiales. Méd. Mal Infect. 1996 ; 26, 53-62

Hajjar .H, Hartemann .P, Luu-Duc .D, Nicolle .MC, Perraud. M, Bertrou .A, Cetre .JC, Chapuis .C, Guignement .S et Fabry .J. Vigilance environnementale : Contrôles

-CTIN : Comité Technique national des Infections Nosocomiales. Surveillance microbiologique de l'environnement dans les établissements de santé : air, eaux et surfaces. Ministère chargé de la santé, 2002; 78p

-Ministère chargé de la Santé, Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016.

-Delorme C, Duchesne J, Lussier N MD, Guide d'utilisation des antibiotiques
Hôpital Charles LeMoyne 5eme édition, septembre 2011 (Mise à jour de plusieurs Chapitres en octobre 2013).

-Guirou M.S. Etude de la prescription des antibiotiques dans le CSRéf de Bandiagara, Faculté de Médecine de Pharmacie et d'OdontoStomatologie de l'Université de Bamako, 2010 : 73-77

-Zoumahoun, C.I.N.P. (2005). Evaluation de la stabilité aux antibiotiques des bactéries isolées desinfections urinaires au laboratoire de bactériologie du centre national hospitalier universitaire-HubertKoutoukouMaga(C.N.H.U.H.K.M).Thèsededoctoratd'état,UnivercitéduMali.

Euzèby,P.(2007).AbrégédebactériologieGénéraleetMédicale.http://www.bactériologie.net/generale/resistancenaturelle.html.

-Biographie de Louis Pasteur [En ligne]. Inst. Pasteur. [Consulté le 2016 Sep 25]; Disponible à partir de l'URL : http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/l-histoire/louis-pasteur/biographie-louis-pasteur

-Encyclopédie Universalis. ROBERT KOCH [En ligne]. Encycl. Universalis. [Consulté le 2016 Sep 25] Disponible à partir de l'URL : http://www.universalis.fr/encyclopedie/robert-koch/

-The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1908 [En ligne]. [Consulté le 2016 Sep 25] ; Disponible à partir de l'URL : http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1908/

-Sir Alexander Fleming - Facts [En ligne]. [Consulté le 2016 Sep 25]; Disponible à partir de l'URL : http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1945/fleming-facts.html

-The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1952 [En ligne]. [Consulté le 2016 Sep 25]; Disponible à partir de l'URL : http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1952/

-Livingood CS, Head ES, Johnson EA, Nilasena S. Erythromycin in local treatment of cutaneousbacterial infections. J Am Med Assoc1953;153(14):1266–70.

-McDermott W, Rogers DE. Social ramifications of control of microbial disease. Johns Hopkins Med J 1982;151(6):302–12.

-"La résistance aux antibiotiques | Planet-Vie." https://planetvie. ens.fr/thematiques/microbiologie/bacteriologie/la-resistance-auxantibiotiques (accessed Jun. 02, 2020).

-www.sante.gouv.fr.

-ORDRE NATIONAL DES PHARMACIENS, « Code de déontologie - Communications - Ordre National des Pharmaciens », 2009. [En ligne].Disponible sur : http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/ Publications-ordinales/Code-de-deontologie. [Consulté le 08 juillet 2015].

-LEGIFRANCE.GOUV.FR, « Code de la santé publique, Chapitre V : Pharmacie d'officine » [En ligne]. Disponible sur:http://legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=846F840782C23E0BF7841EDC49B9E0E5.tpdila22v_3?idSectionTA=LEGISCTA000020890194&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20150708. [Consulté le 08 juillet 2015].

-LEGIFRANCE.GOUV.FR, « LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires.» 2009. [En ligne]. Disponible sur : http://legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020879475&categorieLien=id. [Consulté le 08 juillet 2015].

-ORGANISME GESTIONNAIRE DU DEVELOPPEMENT PROFESSIONNEL CONTINU, « Le DPC en pratique. » [En ligne]. Disponible sur :https://www.mondpc.fr/mondpc/le_dpc_en_pratique/19. [Consulté le 08 juillet 2015].

-Intérêt de l'étude de la consommation des antibiotiques : méthodologie. Journée de formation : Méthode d'étude de la consommation des antibiotiques. Présenté par H.Tali-Maamar. Consulté le 14/11/2020. Lien : http://www.sante.dz/aarn/ipa.pdf.

-Cavallo J-D, Garrabé E.Outils du diagnostic biologique des infections urinaires nosocomiales (IUN) : analyse critique, France.Med Mal Infect. 2002 ; 33(2002) : P 447_456.

-Denis F, Poly C.M, Binger E. et Quentin R. Bactériologie médical : Technique usuelles. Ed. Elsevier Masson SAS. 2007 ; p 335-401.

-Djennane. F al. (2009). Examen cytobactériologique des urines. Techniques Microbiologique. Institut Pasteur d'Algérie.76P

-Cavallo JD, Garrabé E. Outils du diagnostic biologique des infections urinaires nosocomiales (IUN) : analyse critique, France Med Mal Infect. 2002 ; 33 (2003) : P 447_456.

Annexe 1 : principales classes d'antibiotiques et leurs spectres d'activité (Zomahoun,2005 ; Ezéby, 2007).

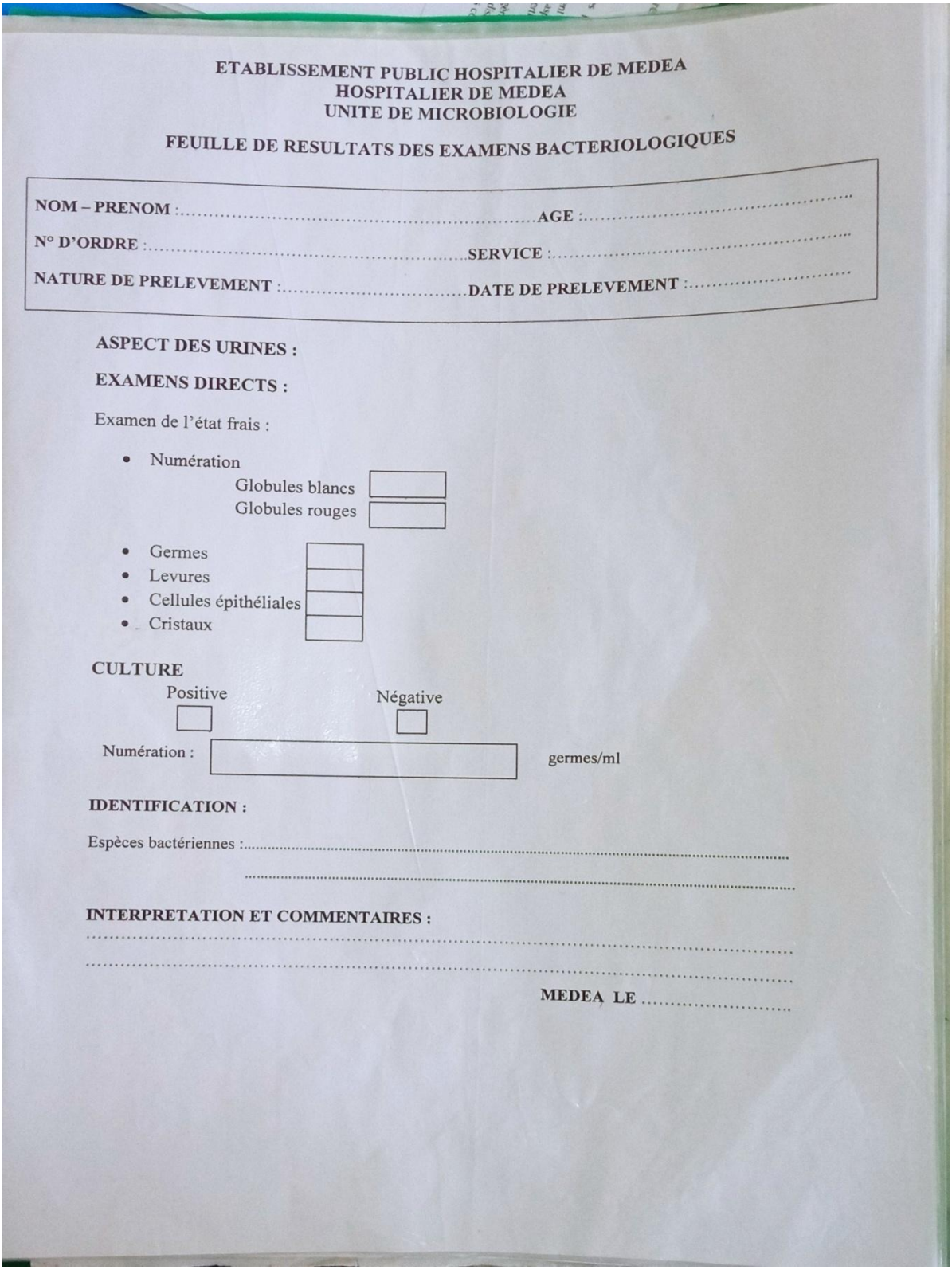
Familles ou molécules non classées (Modes d'action)	**Principales groupes ou molécules**	**Spectre**
Acide fusidique (Inhibition de la synthèse des protéines)	Acide fusidique	Étroit (coques et bacilles à Gram positif, coques à Gram négatif,)
Aminosides ou aminoglycosides (Inhibition de la synthèse des protéines)	Amikacine, Apramycine Dibékacine, Dihydrostreptomycine,Framycétine, Gentamicine, Isépamicine, Kanamycine Néomycine, Nétilmicine, Paromomycine, Sisomicine Spectinomycine, Streptomycine, Tobramycine.	Large (sauf bactéries anaérobies).
Bêta-lactamines (Inhibition de la synthèse du peptidoglycane)	**groupe de la pénicilline G** Clométocilline, Pénicilline G Pénicilline V	Étroit (coques et bacilles à Gram positif et à Gram négatif)
	Pénicillines antistaphylococciques Cloxacilline, Dicloxacilline, Méticilline, Nafcilline, Oxacilline	Étroit (identique à pénicilline G).
	aminopénicillines Amoxicilline Ampicilline et molécules libérant de l'ampicilline *in vivo* (bacampicilline, pivampicilline, métampicilline, hétacilline) Epicilline	Large.
	Carboxypénicillines Carbénicilline, Carfécilline Ticarcilline	Large.
	Uréido-pénicillines Azlocilline,Mezlocilline Pipéracilline	Large.
	Pénicillines-sulfones Sulbactam, Tazobactam.	Inhibiteurs des bêta-lactamases.
	Carbapenems Imipenème	Large (grande stabilité vis-à- vis de diverses bêta- lactamases).
	Clavams ou oxapenams Acide clavulanique	Inhibiteur des bêta-lacatamases (utilisé en association avec une autre bêta-lactamine).
	Monobactams Aztréonam.	Étroit (bacilles à Gram négatif aérobies

Bêta-lactamines (Inhibition de la synthèse du peptidoglycane)	**Céphalosporines de la 1 ère génération** Céfalexine, Céfaloridine, Céfalotine, Céfapirine Céfazoline	Large.
	Céphalosporines de la 2 ème génération Céfamandole, Céfotétan, Céfoxitine, Céfuroxime, Céfuroxime	Large.
	Céphalosporines de la 3 ème génération Céfopérazone, Céfotaxime Ceftazidime, Ceftizoxime Ceftriaxone, Céfixime, Latamoxef	Large.
	Autres céphalosporines Céfixime, Céfopérazone, Cefsulodine	Large.
Diaminopyrimidines (Inhibition de la dihydrofolate réductase).	Baquiloprim, Triméthoprime.	Large.
Fosfomycine (Inhibition de la synthèse du peptidoglycane)	Fosfomycine	Large
Glycopeptides (Inhibition de la synthèse du peptidoglycane)	Teicoplanine, Vancomycine	Etroit : bactéries à Gram positif.
Imidazolés (Coupure des brins d'ADN et déroulement de l'ADN)	Métronidazole, Ornidazole, Secnidazole, Tinidazole	Étroit (bactéries anaérobies strictes)
Lincosamides (Inhibition de la synthèse des protéines)	Clindamycine, Lincomycine	Étroit (essentiellement coques et bacilles à Gram positif, coques à Gramnégatif)
Macrolides (Inhibition de la synthèse des protéines)	Azithromycine, Clarithromycine Dirithromycine, Érythromycine, Josamycine, Midécamycine, Miokamycine, Oléandomycine, Roxithromycine, Spiramycine, Tilmicosine, Tylosine.	Étroit (essentiellement coques à Gram positif, coques à Gram négatif, bacilles à Gram positif)
Nitrofuranes (Inhibition de la synthèse de l'ADN)	Furaltadone, Furazolidone, Nifuroxazide, Nitrofurantoïne Nitrofurazone.	Large.
Novobiocine (Inhibition de la réplication de l'ADN)	Novobiocine.	Étroit (coques et bacilles à Gram positif, coques à Gram négatif).
Phénicolés (Inhibition de la synthèse des protéines)	Chloramphénicol, Florfénicol Thiamphénicol.	Large
Diaminopyrimidines (Inhibition de la dihydrofolate réductase).	Baquiloprim, Triméthoprime.	Large.

Fosfomycine (Inhibition de la synthèse du peptidoglycane)	Fosfomycine	Large
Glycopeptides (Inhibition de la synthèse du peptidoglycane)	Teicoplanine, Vancomycine	Etroit : bactéries à Gram positif.
Imidazolés (Coupure des brins d'ADN et déroulement de l'ADN)	Métronidazole, Ornidazole, Secnidazole, Tinidazole	Étroit (bactéries anaérobies strictes)
Lincosamides (Inhibition de la synthèse des protéines)	Clindamycine, Lincomycine	Étroit (essentiellement coques et bacilles à Gram positif, coques à Gramnégatif)
Macrolides (Inhibition de la synthèse des protéines)	Azithromycine, Clarithromycine Dirithromycine, Érythromycine, Josamycine, Midécamycine, Miokamycine, Oléandomycine, Roxithromycine, Spiramycine, Tilmicosine, Tylosine.	Étroit (essentiellement coques à Gram positif, coques à Gram négatif, bacilles à Gram positif)
Nitrofuranes (Inhibition de la synthèse de l'ADN)	Furaltadone, Furazolidone, Nifuroxazide, Nitrofurantoïne Nitrofurazone.	Large.
Novobiocine (Inhibition de la réplication de l'ADN)	Novobiocine.	Étroit (coques et bacilles à Gram positif, coques à Gram négatif).
Phénicolés (Inhibition de la synthèse des protéines)	Chloramphénicol, Florfénicol Thiamphénicol.	Large
Pleuromulines (pleuromutilines)	Tiamuline, Valnémuline	Large
Polypeptides (Action sur la membrane externe des bactéries à Gram négatif et/ou sur la membrane cytoplasmique)	Polymyxine B et colistine	Étroit (bactéries à Gram négatif)
	Bacitracine, Gramicidine, Tyrocidine	Étroit (bactéries à Gram positif et à Gram négatif)
Quinolones et fluoroquinolones (Inhibition de la synthèse de l'ADN par blocage de l'ADN gyrase et de la topoisomérase IV)	**Quinolones de 1ère génération :** Acide nalidixique, Acide oxolinique, Acide pipémidique, Acide piromidique, Fluméquine	Étroit (bacilles à Gram négatif)
	Nouvelles quinolones Ciprofloxacine, Danofloxacine Difloxacine, Énoxacine, Enrofloxacine, Fléroxacine, Levofloxacine, Loméfloxacine Marbofloxacine, Norfloxacine Ofloxacine, Orbifloxacine ,	Large

	Péfloxacine, Rosoxacine, Sparfloxacine	
Rifamycines (ansamycines) (Blocage de la synthèse des ARN-messagers)	Rifamycine SV, Rifaximine,	Étroit
	Rifampicine	Large
Sulfamides (Blocage de la synthèse de l'acide dihydrofolique par inhibition compétitive de la dihydroptéroate synthétase)	Sulfadiazine, Sulfadimérazine Sulfadiméthoxine, Sulfadoxine Sulfaguanidine, Sulfaméthoxazole, Sulfaméthoxydiazine Sulfaméthoxypyridazine Sulfamoxole, Sulfisoxazole.	Large sauf certains entérocoques et les lactobacilles
Streptogramines ou synergistines (Inhibition de la synthèse des protéines)	Pristinamycine Virginiamycine	Étroit
Tétracyclines (Inhibition de la synthèse des protéines)	Chlortétracycline, Déméthyl- chlortétracycline, Doxycycline, Lymécycline, Méthylènecycline, Minocycline Oxytétracycline, Rolitétracycline Tétracycline.	Large

Annexe 02 :



ETABLISSEMENT PUBLIC HOSPITALIER DE MEDEA
HOSPITALIER DE MEDEA
UNITE DE MICROBIOLOGIE

FEUILLE DE RESULTATS DES EXAMENS BACTERIOLOGIQUES

NOM – PRENOM :.....AGE :.....

N° D'ORDRE :.....SERVICE :.....

NATURE DE PRELEVEMENT :.....DATE DE PRELEVEMENT :.....

ASPECT DES URINES :

EXAMENS DIRECTS :

Examen de l'état frais :

- Numération
  - Globules blancs
  - Globules rouges
- Germes
- Levures
- Cellules épithéliales
- Cristaux

CULTURE

Positive ☐ Négative ☐

Numération : ☐ germes/ml

IDENTIFICATION :

Espèces bactériennes :.....

.....

INTERPRETATION ET COMMENTAIRES :

.....

.....

MEDEA LE .....

Figure : Feuille de résultats des examens bactériologiques**. (Prise personnelle, 2022)**

Annexe 03 :



Figure : Teste rapide indirect qualitative par blondelettes urinaires.

(Prise personnelle, 2022)

Annexe 04 :



Figure : Déposition des gouttes d'urines sur une lame Malassez. **(Prise personnelle, 2022)**

Annexe 05 :

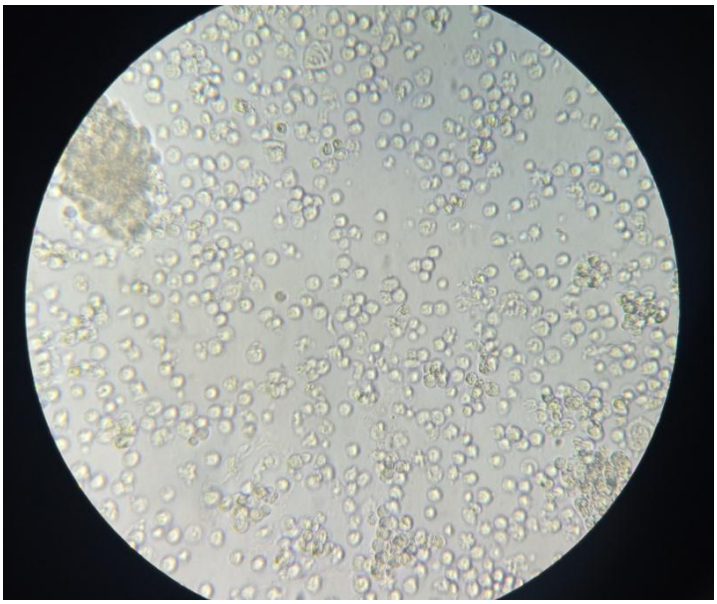


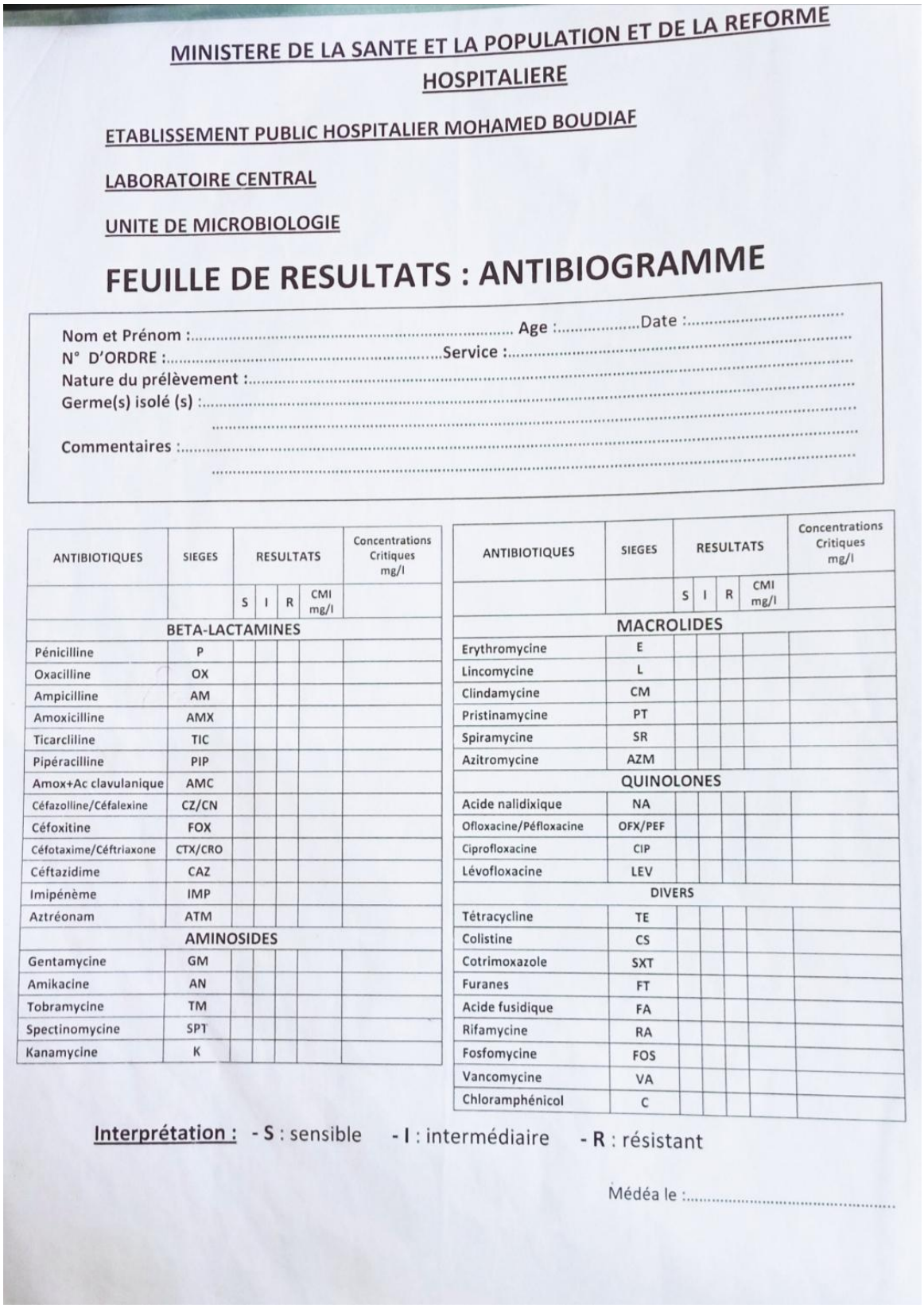
Figure : Observation microscopiques à des leucocytes ≥ 10^4 à l'état frais. **(Price personnelle, 2022)**

Annexe 06



Figure : L'antibiogramme de *Klebsiella.* **(Price personnelle)**

Annexe 07 :



MINISTERE DE LA SANTE ET LA POPULATION ET DE LA REFORME HOSPITALIERE

ETABLISSEMENT PUBLIC HOSPITALIER MOHAMED BOUDIAF

LABORATOIRE CENTRAL

UNITE DE MICROBIOLOGIE

FEUILLE DE RESULTATS : ANTIBIOGRAMME

Nom et Prénom :..... Age :.....Date :.....
N° D'ORDRE :.....Service :.....
Nature du prélèvement :.....
Germe(s) isolé (s) :.....
.....
Commentaires :.....
.....

ANTIBIOTIQUES	SIEGES	RESULTATS				Concentrations Critiques mg/l
		S	I	R	CMI mg/l	
BETA-LACTAMINES						
Pénicilline	P					
Oxacilline	OX					
Ampicilline	AM					
Amoxicilline	AMX					
Ticarcliline	TIC					
Pipéracilline	PIP					
Amox+Ac clavulanique	AMC					
Céfazolline/Céfalexine	CZ/CN					
Céfoxitine	FOX					
Céfotaxime/Céftriaxone	CTX/CRO					
Céftazidime	CAZ					
Imipénème	IMP					
Aztréonam	ATM					
AMINOSIDES						
Gentamycine	GM					
Amikacine	AN					
Tobramycine	TM					
Spectinomycine	SPT					
Kanamycine	K					

ANTIBIOTIQUES	SIEGES	RESULTATS				Concentrations Critiques mg/l
		S	I	R	CMI mg/l	
MACROLIDES						
Erythromycine	E					
Lincomycine	L					
Clindamycine	CM					
Pristinamycine	PT					
Spiramycine	SR					
Azitromycine	AZM					
QUINOLONES						
Acide nalidixique	NA					
Ofloxacine/Péfloxacine	OFX/PEF					
Ciprofloxacine	CIP					
Lévofloxacine	LEV					
DIVERS						
Tétracycline	TE					
Colistine	CS					
Cotrimoxazole	SXT					
Furanes	FT					
Acide fusidique	FA					
Rifamycine	RA					
Fosfomycine	FOS					
Vancomycine	VA					
Chloramphénicol	C					

Interprétation : - S : sensible - I : intermédiaire - R : résistant

Médéa le :.....

Figure : Feuille de résultats de l'antibiogramme**. (Prise personnelle, 2022)**