- **REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE

SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE DE MEDEA
FACULTE DES SCIENCES



Mémoire

Présenté pour obtenir le diplôme de **Master**
En Sciences de la nature et de la vie
Spécialité : Microbiologie appliqué

Par :

KECHAD Sara RABAHI Chaimaa Mebarka Kechad Khadidja

Thème :

Evaluation de la prévalence de la résistance aux antibiotiques au niveau de la communauté de la wilaya de Médéa.

Soutenue publiquement le : 22 /06 /2023., Devant le jury composé de :

Ghalem Naima	MCB	Univ de Médéa	Président
Hoceini Amina	MCB	Univ de Médéa	Examinatrice
Hamza Imane	MCB	Univ de Médéa	Encadreur
Mokhtari Maamar	Médecin	(EPH, Médéa)	Co-Encadreur

Année universitaire 2022/2023

Remerciements

Nous remercions en premier lieu Dieu le tout puissant, qui nous a donné le courage et la volonté pour la réalisation de ce travail.

Au terme de ce travail, nous tenons à exprimer nos remerciements et notre profonde gratitude particulièrement à ***Mme Hamza Imane, maitre de conférence B*** *à l'université Yahia Farés Médéa, notre promotrice d'avoir accepté d'encadrer, sa confiance, sa grande disponibilité, ses efforts, et son savoir dans le suivi tout le long de la réalisation de ce travail.*

Nous adressons notre sincères remerciements à ***Docteur Mokhtari Maamar ,*** *Co-promoteur de notre mémoire d'avoir accepté de diriger le travail, veuillez trouver ici l'expression de nous vive reconnaissance.*

Nous tenons à remercier aussi ***Dr Ghalem Naima maitre de conférence B*** *à l'université Yahia Farés Médéa, d'avoir accepté de présider notre jury, et un très grand merci à* ***Mme Hoceini Amina maitre de conférence B*** *à l'université Yahia Farés Médéa, d'avoir accepté d'évaluer ce travail.*

Un grand remerciement à notre collègue ***kerrouche khaled*** *qui nous a aidé et apporté son soutien pour la réalisation de ce travail.*

Au personnel des laboratoires d'analyse médicale dans les régions de Médéa qui nous ont aidés tout le long de la période de stage, veuillez trouver ici l'expression de nos sentiments.

Nous plus grande reconnaissance s'adresse à nos parents qui nous encourageons a soutenu sans relâche tout au long de nos études.

Nous remerciements s'adressent également à tous ceux et celles qui de près ou de loin se sont associé pour l'élaboration de ce travail, merci du fond du cœur.

Dédicace

Je tiens à dédier cet humble travail à :

♥ *À mon cher père BRAHIM* ♥

Tu m'as inculqué les principes de l'honneur, de droiture et du dévouement. Je souhaite que ce mémoire t'apporte la joie et la fierté de voir aboutir tes sacrifices et j'espère a voir été digne de ta confiance. Puisse Dieu te procurer santé, bonheur et longue vie.

♥ *À ma chère maman AIDDA* ♥

Aucun mot ne saurait exprimer tout ce que je ressens pour toi. Tes encouragements ont été pour moi une source de motivation tout au long de mes études. Merci pour tes sacrifices, ta bonté, ta tendresse et ton grand amour.

À mes chers frères *TAYEB. ABDELKADER et IMAD ELDDINE source de joie et de bonheur ceux qui ont partage avec moi tous les moments d'émotions lors de la réalisation de ce travail ils m'ont supporté et encouragé tout au long de mon parcours .*

À Mes amis *qui m'ont toujours encouragé et à qui je souhaite plus de succès*

A tous ceux que j'aime

CHAIMAA

Dédicaces

Je dédie cet humble travail à……..

♥ A ma très chère mère YAMINA ♥

Qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder

santé, longue vie et bonheur.
♥ A mon très cher père SLIMENE ♥

Qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices pour m'aider à avancer dans la vie. Merci pour le soutient permanent venu de toi. Dieu tout puissant te

garde et te procure santé, bonheur et longue vie.
♥ A mes très chers frères YOUSSEF, ALI, MOUHAMMED,

ISMAILE et AZZEDINE. ♥

En témoignage de l'attachement de l'amour et de l'affection que je porte pour vous tous.
Que Je te dédicace travail avec tous mes vœux de bonheur et de santé.
♥ A chers femmes de mes frères HALIMA, KHELODE, ILHAME et HANANE ♥
Que Je te dédicace travail avec tous mes vœux de bonheur et de santé.
♥ A mes bien-aimée et aux bijoux de mon cœur ALAA, NESAIBA,
HIND, ACHWAK, SILIN, MOUHAMMED MAHDI et AHMED ♥

À qui j'exprime mes plus profonds sentiments d'amour.

♥ A toute ma famille: ma grand-mère MASOUDA mes oncles, tantes, cousins et

cousines♥

♥À toute la famille KECHAD petits et grands ♥

♥ A mes chères ami(e)s ♥
♥ A mes chers collègues ♥

Qui m'ont aidé durant toute ma vie estudiantine, et à ceux qui m'ont aidé de prés ou de

loin.

Khadîdja

dédicace

ce travail modeste est dédié. 

À ma chère mère **Louzi El Yakout** , la lumière de ma vie, qui me donne toujours l'espoir dans la vie et qui n'a jamais cessé de me motiver et de prier pour moi tout au long de ma vie.

À mon cher père **Slimen** et à mon héros de vie, celui qui a été et qui reste mon épaule ferme , celui qui n'a jamais manqué de me soutenir moralement et financièrement tout au long de mon parcours scolaire.

À mes belles sœurs **Meriem , Amina , Khadidja , Fatima El Zohra** et à mon autre moitié, ma jumelle **Hadjer** vous êtes ma joie, mon refuge,je vous sohaite le meilleur.

À mes beaux frères, **Mohamed** et **Abd Ellah** vous êtes mon soutien et ma fierté. Vous avez rendu les choses difficiles faciles et vous avez été et continuez d'être à mes côtés.

À mes neveux et nièces, les princes **Redouane , Aniss , Ayoub , Mohamed Chokri , monssif , Yasser , Rayane , Lokmane** et **Islam** les princesses, **Aya , Tassnim** et **Ayla Taleen** .je vous aime profondément .vous êtes les étoiles de ma vie.

À tous mes familles **KECHAD** et **LOUZI** et mes chères amies **Vous avez** tout tous l 'amour ,l'appréciatione et la gratitudes , la chose la plus précieuse de mon monde.

Je prie **Dieu** Tout-Puissant de vous protéger de tout mal et de vous éloigner de tout mal et de vous accorder les plus douces bénédiction.

...sara ♥

Résumé

L'usage non maîtrisé des antibiotiques au cours des dernières années a conduit à une augmentation importante de l'antibiorésistance, rendant les infections plus difficiles à traiter, ce qui nous a amené à évaluer la situation de la résistance aux antibiotiques dans la région de Médéa. Au cours de cette étude réalisée auprès de quinze laboratoires de la wilaya de Médéa, en s'est intéressé aux cinq souches à partir à partir de 39543 prélèvements de isolées essentiellement du sang, urine, pus et selles. L'étude de la sensibilité de ces souches vis-à-vis du Méticilline (SARM) et Vancomycine (ERV) a permis de sélectionner 2 souches résistantes à ces molécules qui sont : *Staphylococcus aureus* et les entérocoques. Les techniques utilisées pour détecter les bactéries résistantes aux antibiotiques, indiquent que la wilaya de Médéa est encore loin de la menace de la résistance bactérienne, en raison du faible taux estimé à 21% que nous avons obtenu sur une période de trois mois. Nous pouvons maintenir cette situation par la sensibilisation du grand public, car les causes de cette résistance sont nombreuses, mais le principal facteur déterminant est l'utilisation excessive et/ou inappropriée des antibiotiques, leur vente en pharmacie sans ordonnance médicale ou un diagnostic approprié, ce qui peut expliquer leur mauvais usage et l'automédication croissante. Ces mauvaises habitudes produisent des schémas de résistance différents pour les types de bactéries et la propagation de bactéries multi-résistantes. Il est temps que toutes les parties prenantes prennent conscience de la gravité de ce problème.

Mots clés : résistance bactérienne, multirésistance bactérienne, antibiotique, Médéa.

الملخص

أدى الاستخدام غير المنضبط للمضادات الحيوية في السنوات الأخيرة إلى زيادة كبيرة في مقاومة المضادات الحيوية، مما جعل علاج العدوى أكثر صعوبة، مما دفعنا إلى تقييم حالة مقاومة المضادات الحيوية في منطقة المدية. خلال هذه الدراسة التي أجريت مع خمسة عشر مختبرا في ولاية المدية ، كنا مهتمين بالسلالات الخمس من 39543 عينة معزولة بشكل رئيسي من الدم والبول والقيح والبراز. أتاحت دراسة حساسية هذه السلالات(Méticilline (SARMو Vancomycine (ERV) اختيار سلالتين مقاومتين لهذه الجزيئات وهما: المكورات العنقودية الذهبية والمكورات المعوية. تشير التقنيات المستخدمة في الكشف عن البكتيريا المقاومة للمضادات الحيوية إلى أن ولاية المدية لا تزال بعيدة عن خطر المقاومة البكتيرية، بسبب النسبة المنخفضة المقدرة بـ 21٪ والتي حصلنا عليها خلال فترة ثلاثة أشهر. يمكننا الحفاظ على هذا الوضع من خلال زيادة الوعي العام، لأن أسباب هذه المقاومة كثيرة، ولكن العامل المحدد الرئيسي هو الاستخدام المفرط و / أو غير المناسب للمضادات الحيوية، وبيعها في الصيدليات دون وصفة طبية أو تشخيص مناسب، الأمر الذي قد شرح سوء استخدامهم وزيادة العلاج الذاتي. تنتج هذه العادات السيئة أنماط مقاومة مختلفة لأنواع مختلفة من البكتيريا وانتشار البكتيريا المتعددة المقاومة. لقد حان الوقت لكي يدرك جميع أصحاب المصلحة خطورة هذه المشكلة.

الكلمات المفتاحية: البكتيريا متعددة المقاومة ، مضاد حيوي، المدية .

Abstract

The uncontrolled use of antibiotics in last years has led to a significant increase in antibiotic resistance, making infections more difficult to treat, prompting us to assess the antibiotic resistance situation in the Medea region. In this study, carried out in fifteen laboratories, we looked for five strains from 39543 samples, isolated mainly from blood, urine, pus and stools. A study of the sensitivity of these strains to methicillin (MRSA) and vancomycin (VRE) led to the selection of 2 strains resistant to these molecules: Staphylococcus aureus and enterococci. The techniques used to detect antibiotic-resistant bacteria indicate that the Medea city is still far from the threat of bacterial resistance, given the low rate of 21% we obtained over a three-month period. We can maintain this situation by raising public awareness, as the causes of this resistance are many, but the main determining factor is the excessive and/or inappropriate use of antibiotics, their sale in pharmacies without a medical prescription or proper diagnosis, which may explain their misuse and increasing self-medication. These bad habits produce different resistance patterns for different types of bacteria, and the spread of multi-resistant bacteria. It's time for all stakeholders to realize the seriousness of this problem.

Key words: bacterial resistance, bacterial multi-resistance, antibiotics, Medea

LISTE DES ABRLEVIATIONS

ADN :Acide désoxyribonucléique

AFNOR : Association française de normalisation

AMM : Autorisation de mise sur le marché

API 20 : Indice de profil analytique

ARN : Acide ribonucléique

ARNr : Acide ribonucléique ribosomique

ARNt : Acide ribonucléique de transfert

ATCC : L'American Type Culture Collection

BHR : Bactéries hautement résistantes

BMR : Bactéries multi résistantes aux antibiotiques

BPR ou BTR : Pan-résistance ou toto-résistance

CLSI : Clinical and laboratory standard institute

CMB : Concentration minimale bactéricide

CMI : Concentration minimale inhibitrice

EBLSE : Entérobactéries productrices de β-lactamases à spectre étendu

ERV : Entérocoques résistants à la vancomycine

EUCAST : Comité européen des tests de sensibilité aux antimicrobiens

NCTC : Collection Nationale de Cultures Types

OMS : Organisation mondiale de la santé

PLP : Protéine de liaison à la pénicilline

PSDP : pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline.

QRDR : Région déterminant la résistance aux quinolones

SARM : *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline

SIDA : Syndrome immunodéficience acquise

VRE : *l'entérocoque Enterococcus* faecium vancomycine-résistant

Nb Ech : Nombre d'échantillon

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : La localisation régionale des laboratoires d'analyse dans la wilaya de Médéa……35

Tableau 2 : Type d'établissement de soins ……...……39

Tableau 3 : Utilisation d'antibiogramme et identification des germes……...…….40

Tableau 4 : les différentes techniques utilisé pour l'identification des *staphylococcus aureus*…..*41*

Tableau 5 : les différentes techniques utilisé pour l'identification des *Enterococcus spp* ……..... 42

Tableau 6 :les différentes techniques utilisé pour l'identification des *Enterobacteriaceae spp*….*43*

Tableau 7 : Milieux et contrôle de qualité des laboratoires……44

Tableau 8 : Résistance des *Staphylococcus aureus* à la méticilline……49

Tableau 9 : Résistance des *Entérocoques résistants* à la vancomycine……50

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Test d'antibiogramme ……...……..….05

Figure 2 : Chronologie de la découverte de certains antibiotiques (de 1930 à 2010) ……... 06

Figure 3 : La méthode des disques (boite de Pétri)…… …09

Figure 4 : Les méthodes des galeries ou des automates ……09

Figure 5 : Squelette d'une lactamine ……..…. ….12

Figure 6 : Erythromycine, chef des macrolides……..14

Figure 7 : Structure de base des cyclines……15

Figure 8 : Mécanisme d'action des antibiotiques……. 17

Figure 9 : Schéma général des mécanismes de résistance aux antibiotiques…… ….23

Figure 10 : superbactéries résistantes…….32

Figure 11 : Localisation des régionale des laboratoires d'analyse dans la wilaya de Médéa..36

Figure 12 : Population couverte par notre enquête……..37

Figure 13 : Taux de participation par secteur……..38

Figure 14 : Nombre et résultat des échantillons d'urine dans chaque laboratoire……45

Figure 15 : Nombre et résultat des échantillons de pus dans chaque laboratoire……45

Figure 16 : Nombre et résultat des échantillons des coprocultures dans chaque laboratoire...46

Figure 17 : Nombre de bactéries résistante dans l'urine……..46

Figure 18 : Nombre de bactéries résistante dans l'urine……..47

Figure 19 : Nombre de bactéries résistante dans le pus…….....47

Figure 20 : Nombre de bactéries résistante dans les selles…….48

Figure21 : Nombre de bactéries résistante dans le sang…….48

Figure 22 : Taux de la résistance bactérienne. ……51

TABLE DES MATIÈRES

Introduction…… 02

Synthèse bibliographique

Chapitre 01: Les antibiotiques

I.1.Historique……05

I. 2.Etymologie : ……..……..…… 06

I.3.Définitions ……..06

I.3.1.Antibiotiques ……..06

I. 3.2Antiseptiques ……...……..07

I.4.Critères d'efficacité d'un antibiotique……..07

I.4.1. Activités des antibiotiques ……..……....07

I. 4.2. Mesures de base de l'activité antibiotique ……08

I. 4.3. Antibiogramme…….……..08

I.5. Critères de Classification……..10

I.5.1.Origine……10

I. 5.2.Mode d'action ……...10

I.5.3.Spectre d'activité …….. 10

I.5.4.Nature chimique ……10

I. 6. Principales classes et familles d'antibiotiques……..11

I.6.1.B-lactamin ……12

I.6.1.1. Pénicillines……13

I.6.1.2. Céphalosporines……13

I.6.2. Les aminosides……..13

I. 6.3. Macrolides et apparentés ……..14

I.6.4. Les quinolones et fluoroquinolones ……15

I. 6 .5.Les cyclines ……15

I. 6.6. Autres groupes d'antibiotiques ……..……16

I. 7. Mécanisme d'action des antibiotiques ……17

Chapitre 02 : La Résistance Bactérienne

I.1.Définition ……..……..19

I.2.Types de résistance ……..…….……19

I.2.1Résistance naturelle …….…….19

I.2.2Résistance acquise ……19

I.2.3.Résistance croisée ……..……..20

I.2.4.la co-résistance……...…….. .20

I.3.Mécanismes de résistance aux antibiotiques ……..……..20

I.3.1Activation des pompes d'efflux……/……..20

I.3.2Modification des sites cibles…….……..21

I.3.3Modification ou dégradation des médicaments…….……..21

I.3.4Diminution de la perméabilité des cellules bactériennes aux médicaments……...22

I4.Autre mécanisme …….……24

Chapitre03 : La résistance bactérienne aux antibiotiques

1.La résistance bactérienne…….26

1.1 Définition…….26

2.La Multirésistance …….26

1.1. Définition……..26

2. Bactéries multirésistantes BMR…….27

2.1. Définition …….27

2.2. Types de BMR …….28
2.2.1. Hospitaliers…….....28
3.2.1.1.SARM ……28
3.2.1.2.ESBL……...29
3.2.1.3.Entérocoque résistante à la vancomycine(ERV) ……29
3.2.1.3.1. Acinetobacter baumannii …….29
3.2.1.3.2. Pseudomonas aeruginosa…….30
2.2.2. Communautaire……30
3.2.2.1.*Streptococcus pneumoniae*……...30
3.2.2.2.Bacille de la tuberculose……..31
4. Superbactéries ……31
5 . Réservoir de la résistance aux antibiotiques……..32
II. Matériel et Méthodes ……..33
II. 1. Objectif général……...……33
II.2. Méthodologie…….……..33
II.2.1. Type d'étude……..33
II.2.2. Période et lieu de l'étude…….……..34
II.2.3. Éthique…….…34
II.2.4. La localisation régionale des laboratoires d'analyse dans la wilaya de Médéa…..….35

III. Résultats et discussion

III.1. Résultats……..……37
III.1.1. Taux de participation des laboratoires…….……..37
III.1.2. Type d'établissement de soins…….……..38
III.1.3. Identification en laboratoires des micro-organismes multirésistantes ….……..…41
III.1.3.1. Identification de *Staphylococcus aureus*…… …….. 41
III.1.3.2. Identification des *Enterococcus spp* …….……... 42
III.1.3.3. Identification des *Enterobacteriacea spp*…….....…… …… 43

III.1.4. Contrôle qualité au laboratoire …… ……43
III.1.5. Le nombre et le résultat des échantillons dans chaque laboratoire……..…… ……..44
III.1.6. Résistance des micro-organismes aux antibiotiques pour chaque prélèvement…..…47
III.1.7. Confirmation en laboratoire de la résistance :……...….49
III.1.8. Taux de la résistance bactérienne……51

III.2. Discussion…….……52

Conclusion …….55

Introduction

L'antibiorésistance est une des principales menaces pour la santé mondiale, tant chez l'homme que chez l'animal. En santé humaine, elle restreint non seulement les possibilités de traitement des infections bactériennes communautaires, mais est aussi de nature à faire régresser les progrès de la médecine moderne (réanimation néonatale, chirurgie prothétique, transplantation d'organes, traitement des cancers, etc.) rendus possibles par la prévention (antibioprophylaxie) et le traitement des infections associées aux soins (**Coignard, 2019**).

Il faut reconnaître que la capacité continue des bactéries à s'adapter à différentes niches est alarmante, car ce phénomène ne peut être empêché de se multiplier chez les humains, les animaux, les environnements, ainsi que dans les milieux hospitaliers. En effet, il suffit de jeter un œil sur les rapports des enquêtes mondiale sur la résistance aux antimicrobiens de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) révèle que nous sommes confrontés à une véritable crise mondiale qui doit être résolue de toute urgence (**Meunier et Deboscker, 2021)**.

D'après **ChapElAin (2023**), un rapport de l'OMS paru en 2019 a estimé que 700 000 personnes décédaient chaque année des suites d'une infection résistante aux antimicrobiens. Et si aucune mesure sera prise, la résistance aux agents antimicrobiens pourrait entraîner dix millions de décès annuels d'ici à 2050.

La surveillance des consommations d'antibiotiques et des résistances bactériennes fait partie des mesures clés des stratégies de bon usage des antibiotiques et de lutte contre l'antibiorésistance dans les établissements de santé **(Burger et *al.*, 2019).** Etant donné que la pression de sélection, induite par l'usage répété d'antibiotique est responsable de l'augmentation des résistances bactériennes à ces molécules **(Deboscker et Meunier, 2021).**

Pour mieux comprendre ce phénomène, nous avons jugés qu'il est important qu'on dispose de connaissances sur les résistances, les multirésistances bactériennes au niveau de la communauté de la wilaya de Médéa que nous allons aborder dans ce mémoire, divisé en trois grandes parties. La premier est essentiellement bibliographique et traite les antibiotiques, la résistance bactérienne aux antibiotiques, et des bactéries multirésistantes. La deuxième partie appelé « matériel et méthodes », englobe la présentation de la zone d'étude y compris les quinze laboratoires visités, et la période de l'enquête, puis les techniques d'analyse utilisées au laboratoire de microbiologie pour atteindre les objectifs visés. La troisième partie regroupe les résultats et la discussion, avec leurs interprétations statistiques.

Chapitre 01 :

Les antibiotiques

I.1.Historique :

Dans l'Antiquité, on utilisait des moisissures et des plantes qui produisaient des substances antibiotiques. En 1903 c'été la découverte du Trypan Röd (premier antibiotique anti-parasitaire) par Paul Ehrlich (1854-1915). Alors qu'en 1909 que Paul Ehrlich a commencé à utiliser le Salvarsan, un médicament dérivé de l'arsenic qui était efficace pour traiter la syphilis, mais les premiers antibiotiques à usage clinique étaient peu efficaces et peu sûrs **(Hutchings et *al.*, 2019**).

En1928, d'après **Veyssiere (2019),** Le médecin, britannique Alexander Fleming, a découvert les antibiotiques par hasard, il a commencé à trier ses boîtes de Pétri contenant des colonies de staphylocoques, bactéries responsables des furoncles, des maux de gorge et d'abcès. Il a remarqué que, sur l'une d'entre elles, une zone de moisissure se développait et que la zone autour de la moisissure ne contenait aucune bactérie, comme si que la moisissure avait libéré quelque chose qui empêchait les bactéries de se développer (figure 1). Cela a conduit à la découverte de la pénicilline, qui est le premier antibiotique.

Avant la découverte des antibiotiques, trois décès sur dix étaient causés par des infections bactériennes, mais grâce aux antibiotiques, des infections autrefois mortelles sont aujourd'hui guérissables **(Kirstie et *al*., 2021).**

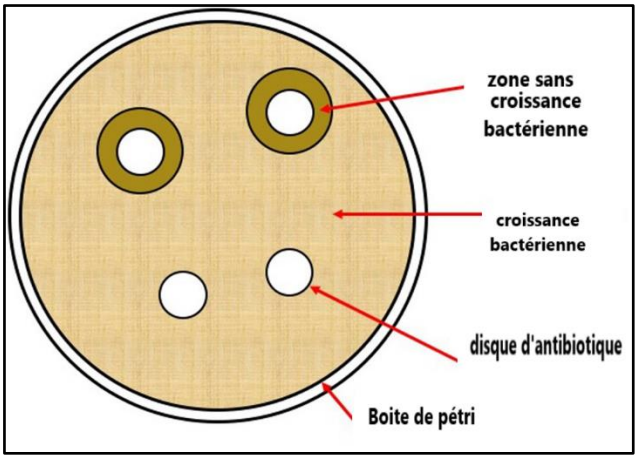


Figure 1 : Test d'antibiogramme **(Kirstie et al., 2021)**.

Cependant, ce n'est qu'à partir de la seconde guerre mondiale que l'on a commencé à produire de la pénicilline en grandes quantités pour pouvoir traiter des maladies.

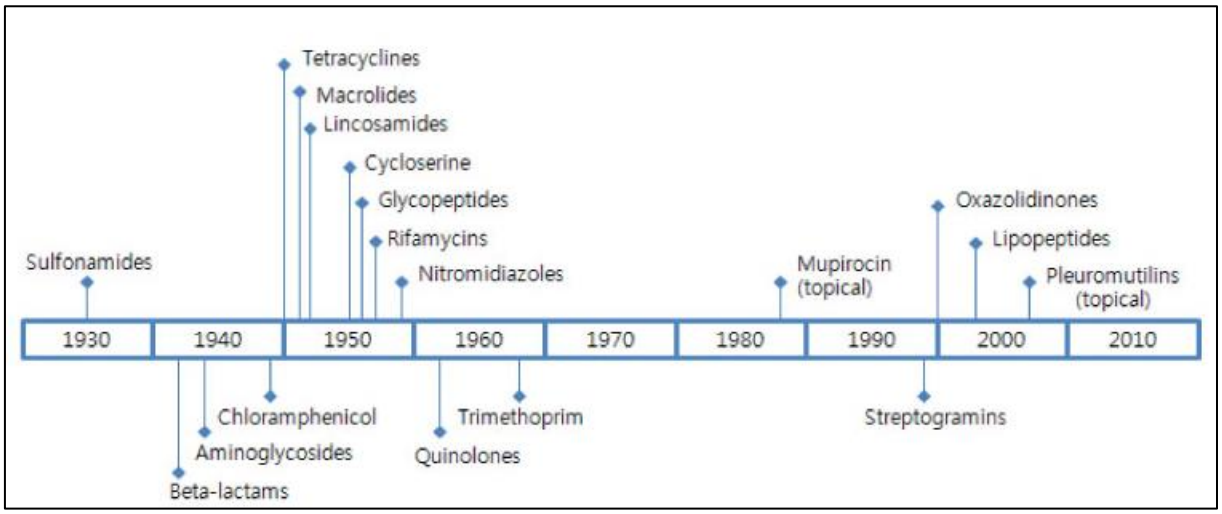


Figure2. Chronologie de la découverte de certains antibiotiques (de 1930 à 2010) (**Song, 2012**)

L'âge d'or des antibiotiques remonte aux années 1940, de nombreux types d'antibiotiques ont été découverts et mal utilisés en peu de temps**.** Cette utilisation incontrôlée a favorisé le développement de résistances et réduit son efficacité. Après la découverte de la pénicilline, la recherche et l'utilisation de nouvelles substances ont augmenté rapidement. Plusieurs décennies se sont écoulées depuis le développement de nouveaux antibiotiques. Le résultat est la multiplication de bactéries multi-résistantes avec de plus en plus de morts (**Song, 2012**).

I.2.Etymologie :

Le mot antibiotique (du grec *anti* : contre, *biotikos* : concernant la vie) (**Muylaert et Mainil, 2012)**, fut créé en 1889 par Paul Vuillemin, sur la base de l'étymologie du mot «antimicrobien» (du grec *anti* : contre, *mikros* : petit et *bios* : vie) **(Bryskier, 1999).**

I.3.Définitions :

I.3.1. Antibiotiques :

Un antibiotique inhibe sélectivement différentes cibles ou voies métaboliques vitales caractéristiques des bactéries : le but est en effet d'être le plus toxique possible pour ces dernières et le moins possible pour l'hôte infecté. Cette action ciblée explique que les antibiotiques ne sont pas actifs sur les virus et les champignons dont les voies métaboliques se rapprochent de celles des organismes supérieurs. Enfin un antibiotique est défini comme

bactéricide ou bactériostatique selon qu'il lyse (détruit) la bactérie ou qu'il inhibe seulement sa croissance **(Bargoin, 2023).**

I.3.2. Antiseptiques :

Les antiseptiques sont des préparations ayant la propriété d'éliminer, de tuer les micro-organismes ou d'inactiver les virus sur des tissus vivants (peau saine, muqueuses, plaies). Ils présentent une activité antibactérienne, antifongique, antivirale locale (**AFNOR, 1981 ; ANSM, 1990**) limitée à la zone d'application. Les antiseptiques ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) (**Chabaud et al., 2023)**.

I.4. Critères d'efficacité d'un antibiotique

Pour que l'antibiotique choisi puisse être actif sur la ou les bactéries à l'origine de l'infection, selon **(Legrand, 2017**) il faut :

- Posséder une activité antibactérienne.
- Diffuser au niveau du site de l'infection, et le pénétrer.
- Présenter une toxicité tolérable aux concentrations nécessaires.

L'objectif usuel de l'antibiothérapie est de diminuer suffisamment le nombre de bactéries présentes pour que le système immunitaire puisse éliminer les bactéries restantes. Cependant, si le système immunitaire est altéré (exemples : maladies auto-immune, infection par le virus du SIDA, immunodépression suite à une chimiothérapie…) ou si l'infection fait courir un risque vital, il devient nécessaire que l'antibiotique détruise toutes les bactéries. Dans les conditions qui permettent d'obtenir l'effet antibactérien, l'antibiotique n'induise pas ou peu d'effets indésirables inacceptables voire toxiques à d'autres niveaux et dégrade les autres organes sains (**Veyssiere, 2019**).

I.4.1. Activités des antibiotiques :

La détermination de la sensibilité d'une bactérie à différents antibiotiques est réalisée par l'antibiogramme qui évalue l'inhibition de la croissance bactérienne. L'antibiogramme est classiquement réalisé par la méthode de diffusion en milieu gélosé utilisant des disques (en dehors de certaines bactéries, comme les bactéries intracellulaires strictes), mais aussi de plus

en plus en milieu liquide, en utilisant des automates (par exemple le Système Vitek 2, BioMérieux) (**Veyssiere, 2019**).

I.4.2. Mesures de base de l'activité antibiotique

- La CMI ou concentration minimale inhibitrice est la plus petite concentration d'antibiotique qui inhibe toute croissance visible d'une souche bactérienne après 20 ± 4 heures de culture à 35°C ± 2°C. Cette valeur caractérise l'effet bactériostatique d'un antibiotique et permet de déterminer si une souche est sensible ou résistante à l'antibiotique testé **(Veyssiere, 2019)**.

- La CMB ou concentration minimale bactéricide est la plus petite concentration d'antibiotique laissant 0,01% ou moins de survivants de l'inoculum initial après 20 ± 4 heures de culture à 35°C ± 2°C. Cette valeur caractérise l'effet bactéricide d'un antibiotique (**Veyssiere, 2019**).

- Selon **Mangin (2016),** la détermination de l'activité intrinsèque d'un antibiotique se faite selon le rapport CMB/CMI :
  - CMB/CMI ≤ 2 Antibiotique bactéricide
  - CMB/CMI = 4 à 16 Antibiotique bactériostatique
  - CMB/CMI > 16 Bactérie "tolérante" à l'antibiotique

I. 4.3. Antibiogramme

L'antibiogramme est un outil d'aide à la décision thérapeutique. C'est un test biologique de laboratoire qui permet de mesurer la résistance bactérienne *in vitro*. En pratique, il permet de classer les bactéries, ce qui guide le médecin dans le choix de l'antibiotique, et peut aider au diagnostic. Et c'est aussi un outil d'aide aux études épidémiologiques permettant de suivre l'évolution des résistances bactériennes, et de faire évoluer les recommandations en **(Caron, 2012).**

- **Comment réalise-t-on un antibiogramme ?**Un prélèvement bactériologique est indispensable pour la réalisation d'un antibiogramme. La méthode classique est le test d'inhibition de la croissance bactérienne avec une série d'antibiotiques et la lecture du

résultat après une incubation de 18 à 24 heures. Il existe plusieurs méthodes, deux sont utilisées en routine **(Marcel, 2005)** :

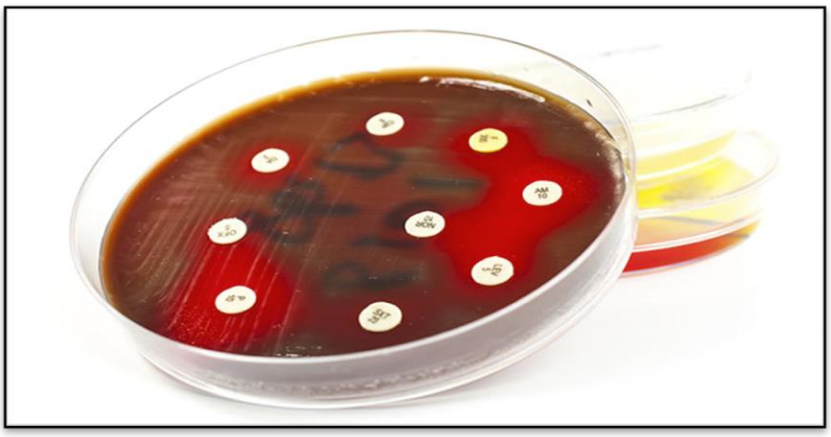


Figure 3: Méthode des disques (boite de Pétri) **(Marcel, 2005).**

La technique des disques de la figure 3 consiste en une diffusion sur milieu solide. Sur une gélose qui aura été préalablement ensemencée avec la bactérie à étudier, un support (disque de papier buvard) contenant les antibiotiques (à différentes concentrations) à tester, sera déposé par-dessus.

Cette méthode permet de réaliser un classement en utilisant la relation entre la concentration minimale inhibitrice (CMI) et le diamètre d'inhibition. Pour une bactérie et un antibiotique donné, le diamètre mesuré sera comparé aux diamètres critiques, ce qui permettra de classer la bactérie par rapport à un antibiotique précis (**Marcel, 2005 ; Caron, 2012).**

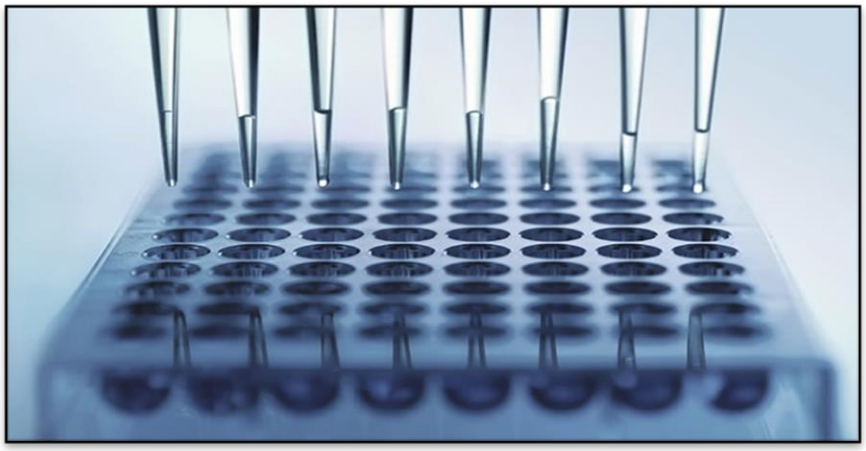


Figure 4 : Méthodes des galeries ou des automates **(Flandrois, 2000).**

Selon **Flandrois (2000),** la méthode des galeries ou des automates (figure 4) consiste en une dilution en milieu liquide ou semi liquide.

- Les galeries permettent la catégorisation par rapport à plusieurs antibiotiques, sur des CMI déjà fixées.
- Les automates fonctionnent de la même manière mais permettent de tester plusieurs concentrations d'antibiotiques sur une bactérie.

D'autres méthodes ont été développées mais ne sont utilisées que dans des cas très particuliers (test au latex, test de synergie…).

D'après **(Marcel, 2005 et Flandrois, 2000),** L'antibiogramme est réalisé *in vitro*, tandis qu'une infection a plusieurs composantes : sa localisation, le patient, les concentrations d'antibiotiques et de bactéries qui varient au cours du temps… Le résultat de l'antibiogramme ne garantit pas une efficacité *in vivo*, mais s'intègre à la décision médicale.

I.5. Critères de Classification

La classification des antibiotiques peut se faire selon **Yala et *al*. (2001) :**

I.5.1. Origine : élaboré par un organisme (naturel) ou produit par synthèse (synthétique ou semi synthétique)

I.5.2. Mode d'action : paroi, membrane cytoplasmique, synthèse des protéines, synthèse des acides nucléiques.

I.5.3. Spectre d'activité : liste des espèces sur lesquelles les antibiotiques sont actifs (spectre étroit ou large).

I.5.4. Nature chimique : très variable, elle est basée souvent sur une structure de base (ex : cycle βlactame) Sur laquelle il y a hémisynthèse.
La classification selon la nature chimique nous permet de classer les antibiotiques en familles (βlactamines, aminosides, tétracyclines.....etc.)

I.6. Principales classes et familles d'antibiotiques

Il existe plusieurs familles d'antibiotiques, les principales sont (**Cavallo, 2004**) :

- Les bêtalactamines (pénicillines et céphalosporines).
- Les macrolides.
- Les aminosides.
- Les cyclines.
- Les quinolones.

En dehors de ces cinq classes on retrouve aussi(Annexe 01) les glycopeptides ou lipoglycopeptides (vancomycine, teicoplanine, dalbavancine), la fosfomycine, un lipopeptide (daptomycine), les polymyxines, les phénicols, l'acide fusidique, les oxazolidinones, les quinoléines, la mupirocine, les sulfamides et triméthoprine, les produits nitrés et les antituberculeux. Le spectre d'activité antibactérien regroupe l'ensemble des bactéries sur lesquelles l'antibiotique est habituellement actif. Leurs indications sont liées au spectre d'activité et aux caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Ces paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques conditionnent leur mode d'emploi et leur fréquence d'utilisation. Par exemple Il existe pour certaines infections des traitements monodoses **(Veyssiere, 2019)**

- **Le choix de l'antibiotique à utiliser repose sur plusieurs critères :**

Le choix de l'antibiotique repose sur : la ou les bactéries dont le spectre d'activité a été documenté ou suspecté. De plus, Le foyer infectieux avec la nécessité d'obtenir une concentration efficace à ce niveau, la connaissance des propriétés pharmacocinétiques de chaque antibiotique est indispensable et notamment la diffusion tissulaire. Certains antibiotiques se concentrent dans les urines et sont particulièrement intéressants en cas d'infection urinaire. Cela conditionne leur voie d'utilisation. Par exemple, les aminosides ne sont pas absorbés au niveau de l'intestin et ne peuvent pas être pris par voie orale. Il existe également des collyres, des solutions auriculaires ou nasales et des pommades contenant des antibiotiques. Ces formes locales sont parfois suffisantes pour combattre des certaines infections **(Benouda et Tagajdid, 2008)**.

Enfin leurs contre-indications et leurs effets indésirables tels que réaction allergique, diarrhée, photosensibilisation, tendinite, toxicité rénale caractérisent aussi certaines familles d'antibiotiques. A noter que l'apparition d'un effet indésirable grave limite l'utilisation ultérieure des médicaments appartenant à la même famille **(Benouda et Tagajdid, 2008)**.

Au fil des années et des recherches de nouvelles classes d'antibiotiques apparaissent dans un souci constant de lutte contre les mécanismes de résistance mis en place par les bactéries. Des inhibiteurs de mécanisme de résistance sont aussi développés. C'est le cas des inhibiteurs de bêta-lactamases qui ne sont pas à proprement parlé des antibiotiques mais agissent en association avec une bêtalactamine dans le but de lutter contre la production de bêta-lactamases par certaines bactéries qui tendent à rendre l'antibiotique moins ou plus du tout efficace **(Veyssiere, 2019).**

I.6.1. B-lactamine

Les B-lactamines sont des antibiotiques qui agissent comme bactériostatiques en inhibant la synthèse bactérienne de la paroi cellulaire des peptidoglycanes. Les B-lactamines comprend les pénicillines et les céphalosporines, sont étroits antibiotiques à spectre très efficace contre le Gram positive *genre Streptococcus*, *Gonococus*, et *Staphylocoque*, et *Staphylocoque* **(Odonkor et Addo, 2010).**

Certains inhibiteurs de bêta-lactamases (acide clavulanique, sulbactam,tazobactam) possèdent également un noyau bêta-lactame. Ces inhibiteurs sont toujours utilisés en association. L'avibactam est également un inhibiteur des bêta-lactamases mais ne possède pas de noyau bêta lactame comme les précédents (**Veyssiere, 2019).**

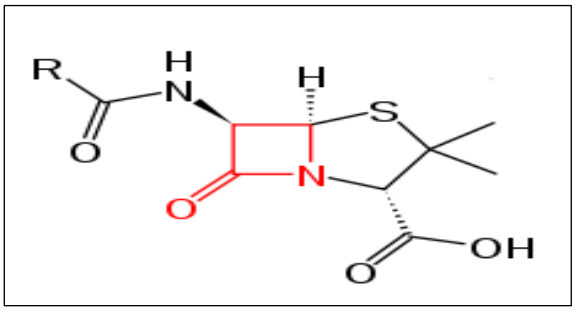


Figure 5. Squelette d'une lactamine **(Moreau, 2003).**

➢ I.6.1.1. Pénicillines

La cloxacilline et la flucloxacilline sont des antibiotiques β-lactamines à spectre étroit de la classe des pénicillines. Ils sont utilisés pour traiter les infections causées par des bactéries hautement Gram-positives. Contrairement aux autres pénicillines, la cloxacilline et la flucloxacilline ont une activité contre les organismes producteurs de β-lactamase tels que *S. aureus* car elles sont stables aux β-lactamases. Cependant Les céphalosporines, les deux sont inefficaces contre le SARM **(Peramo, 2019).**

➢ I.6.1.2. Céphalosporines

Les céphalosporines sont l'une des principales classes d'antibiotiques β-lactamines. Ils sont fréquemment définis par leurs générations, de la première à la cinquième, pour suggérer un spectre général d'activité de chaque génération. Par exemple, dans cette classification, la céfazoline est une céphalosporine de première génération, elle a une activité contre les coques Gram-positifs, mais a une activité limitée contre les pathogènes $Gram^-$ **(Peramo, 2019).**

I.6.2. Les aminosides

Dans cette famille, on distingue des sous-groupes en fonction de la substitution sur l'aminocyclitol (génine). L'amikacine et la tobramycine (dérivés de la kanamycine), ainsi que la gentamicine et ses dérivés (nétilmicine) appartiennent au sous-groupe des désoxystreptamines substitués en 4,6. La néomycine appartient au sous-groupe des désoxystreptamines substitués en 4,5. La streptomycine est un dérivé non substitué de la streptamine.

Cette famille d'antibiotique n'est jamais utilisée seule en thérapeutique mais toujours associée à au moins une autre famille d'antibiotiques (bêtalactamines par exemple), sauf en cas d'infection urinaire.

Le traitement par aminoside ne doit pas excéder 7 jours et la dose journalière doit être unique (**Veyssiere, 2019).**

I.6.3. Macrolides et apparentés :

Les macrolides sont un groupe de médicaments (généralement des antibiotiques) dont l'activité provient de la présence d'un anneau macrolide, un grand cycle lactone macrocyclique auquel sont associés un ou plusieurs sucres désoxysucres, généralement du cladinose et de la désosamine, peuvent être attachés. Les macrolides appartiennent à la classe des polykétides de produits naturels. Antibiotiques macrolides, comme l'érythromycine, sont actifs contre la plupart des Gram-positifs bactéries en se liant de manière réversible aux sous-unités ribosomiques 50s et inhibant la synthèse des protéines chez les micro-organismes **(Odonkor et Addo, 2010).**

Dans la catégorie des apparentés, on retrouve des molécules de structures chimiques différentes, mais dont l'activité antibactérienne est proche, que sont les lincosamides (clindamycine, lincomycine) et les synergistines (dalfopristine, quinupristine et pristinamycine étant la seule disponible actuellement) (**Veyssiere, 2019).**

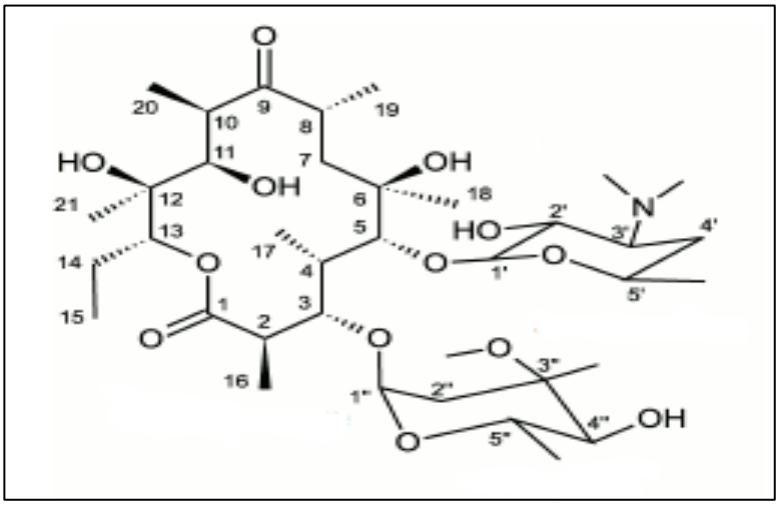


Figure 6 : Structure de l'érythromycine **(Veyssiere, 2019).**

I.6.4. Les quinolones et fluoroquinolones :

Dans cette famille, plusieurs sous divisions sont acceptées, ici nous les subdiviserons en quinolones urinaires avec les quinolones de 1ère génération (acide pipémidique, fluméquine) déremboursées en 2018 et dont l'arrêt de commercialisation date du début d'année 2019 et fluoroquinolones (énoxacine, loméfloxacine, norfloxacine qui est à visée urinaire), les fluoroquinolones à visée systémique (ciprofloxacine, ofloxacine, péfloxacine qui a été supprimé) et enfin les fluoroquinolones dites anti-pneumococciques qui vont agir essentiellement sur le pneumocoque (lévofloxacine, moxifloxacine) (**Veyssiere, 2019).** Cette famille d'antibiotique est à utiliser avec précaution car elle présente de nombreuses résistances et sera donc à éviter en première intention**.** Ces les antibiotiques agissent en inhibant la fonction enzymatique essentielle pour l'ADN fabrication **(Odonkor et Addo, 2010).**

I. 6.5. Les cyclines :

Ou tétracyclines sont appelées ainsi à cause de leurs quatre cycles accolés. Dans cette famille on retrouve la doxycycline, lymécycline, minocycline et tigécycline (disponible seulement à l'hôpital) (**Veyssiere, 2019).** La Tétracycline produit par le genre *Streptomyces d'Actinobacteria*, indiqué pour une utilisation contre de nombreuses infections bactériennes. C'est une synthèse de protéines inhibiteur. Ils inhibent la synthèse des protéines en bloquant la fixation de l'aminoacyl-ARNt chargé. Ainsi ils empêcher l'introduction de nouveaux acides aminés dans le peptide naissant chaîne**,** Ils sont bactériostatiques **(Olivier, 2017)**

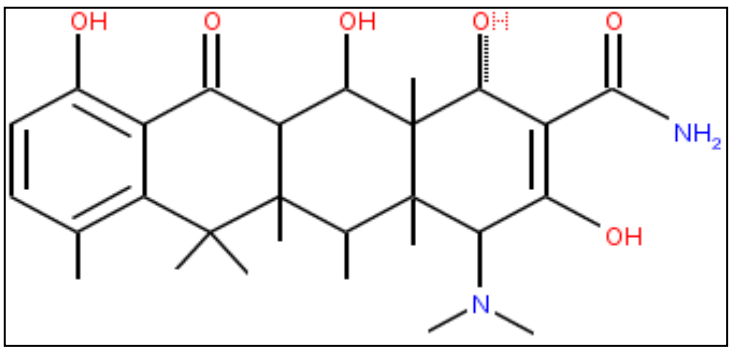


Figure 7 : Structure de base des cyclines **(Abbara, 2020).**

I.6.6. Autres groupes d'antibiotiques

Les aminoglycosides et les ionophores sont d'autres classes d'antibiotiques d'intérêt. Les antibiotiques aminoglycosides sont largement utilisés dans les hôpitaux pour le traitement de l'infection humaine très grave par Gram-négatif et gram-positif des bactéries et en médecine vétérinaire. Leur action antimicrobienne se fait par l'inhibition des micro-organismes synthèse des protéines **(Odonkor et *al.*, 2010).**

D'après **Vidal (2022)**, ces grandes familles d'antibiotiques se différencient par :

- ✓ Leur spectre d'activité, c'est-à-dire l'ensemble des germes sensibles à chaque famille d'antibiotiques
- ✓ Leurs indications, directement liées au spectre d'activité et à la diffusion de l'antibiotique dans les différents organes : par exemple, certains antibiotiques se concentrent dans les urines et sont particulièrement intéressants en cas d'infection urinaire.
- ✓ Leur voie d'utilisation : les antibiotiques peuvent être pris par voie orale, à l'exception des aminosides qui sont détruits dans l'intestin. Il existe également des collyres, des solutions auriculaires ou nasales et des pommades contenant des antibiotiques. Ces formes locales sont parfois suffisantes pour combattre certaines infections.
- ✓ Leur mode d'emploi et leur fréquence d'utilisation : il existe, pour certaines infections, des traitements monodoses, par exemple.
- ✓ Leurs contre-indications et leurs effets indésirables : réaction allergique, diarrhée, photosensibilisation, tendinite, toxicité rénale sont des effets indésirables qui caractérisent certaines familles d'antibiotiques. L'apparition d'un effet indésirable grave limite l'utilisation ultérieure des médicaments appartenant à la même famille.

I.7. Mécanisme d'action des antibiotiques

On peut schématiquement regrouper les différentes familles d'antibiotiques autour de quatre mécanismes d'action principaux.

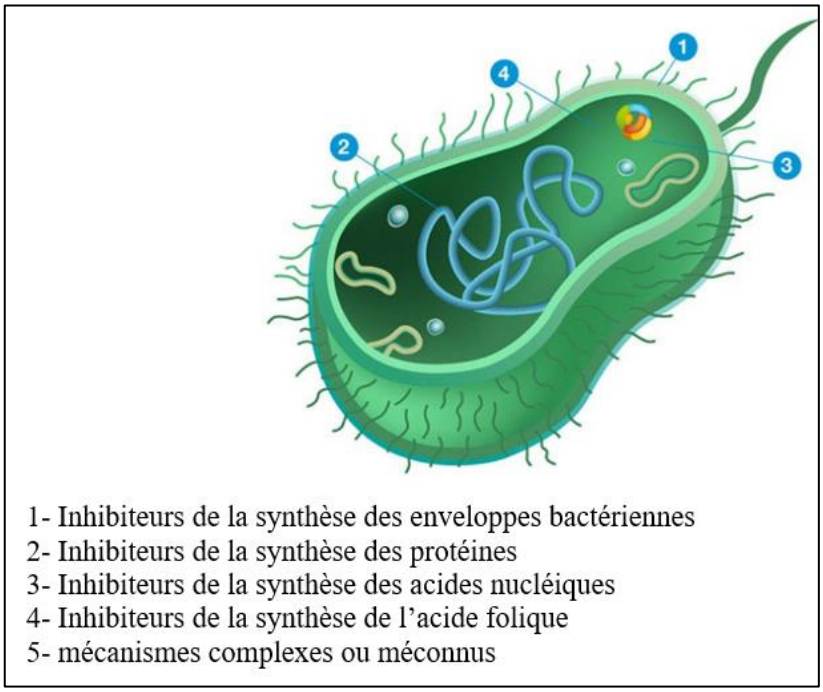


Figure 8 : Mécanisme d'action des antibiotiques **(Flandrois, 2000 ; Heart et Shears, 2006).**

Selon **Flandrois (2000) ; Heart et Shears (2006) ; CMIT (2014), Mécanisme d'action des antibiotiques et principale familles :**

- Inhibiteurs de la synthèse des enveloppes bactériennes comme les bêtalactamines
- Inhibiteurs de la synthèse des protéines tel que les Aminosides : Macrolides Apparentés ; Phénicoles ; Cyclines ; Acidesfusidiques ; Oxazolidinones
- Inhibiteurs de la synthèse des acides nucléiques comme les Quinolones : Quinoleines ; Mupirocine ; Autres.
- Inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique tel que les Sulfamides
- Mécanismes complexes ou méconnus, par exemple les produits nitrés : Antituberculeux.

Chapitre 02

La Résistance Bactérienne

I.1. Définition

La résistance bactérienne aux médicaments est l'une des plus grandes menaces pour la santé humaine. Ces dernières années, on constate que de nouveaux mécanismes de résistance aux antibiotiques évoluent constamment, y compris la protection de la cible protéines, changements dans la morphologie cellulaire, et ainsi de suite, les dotant de systèmes de défense multiples contre antibiotiques, conduisant à l'émergence de bactéries multirésistantes et l'indisponibilité de médicaments dans les cliniques **(Fusheng , Wei Cheng 2022)**

Pour **Lozniewski A. et *al.* (2010)**, la résistance naturelle est stable, transmise à la descendance verticalement mais elle n'est pas ou peu transmissible sur un mode horizontal. A titre de rappel, connaitre les résistances naturelles doivent faciliter la définition d'un spectre clinique d'un antibiotique.

I.2. Types de résistance

On distingue deux grandes situations, à savoir la résistance naturelle (ou intrinsèque) d'une part et la résistance acquise d'autre part (ou extrinsèque), de plus une résistance croisée et une co-résistance.

I.2.1. Résistance naturelle

C'est une résistance intrinsèque, commune à une population, due essentiellement à la présence de gènes spécifiques, 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 (**Bakri et *al.*, 2017**).

I.2.2. 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 (**Bakri et *al.*, 2017**).

I.2.3. Résistance croisée :

Correspond à un seul mécanisme de résistance et entraîne la résistance à tous les antibiotiques d'une même famille. Parmi les nombreux cas de résistances *Etude bibliographique* croisées, des mutations dans les topoisomérases type II, gyrase ou topoisomérases IV induisent la résistance à l'ensemble des fluoroquinolones. Un autre exemple de résistance croisée est celui de la résistance à la méticilline des staphylocoques par la production d'une nouvelle PLP2a qui procure également la résistance aux autres molécules de la famille des β-lactamines. La conséquence majeure de la résistance croisée est la sélection croisée **(Faure, 2010).**

I.2.4.la co-résistance :

Plusieurs mécanismes de résistance sont associés chez la même bactérie, parfois stabilisés par intégration dans le chromosome. Chacun des mécanismes confère par résistance croisée la résistance à un groupe d'antibiotique conférant à la bactérie un large spectre de résistance **(Faure, 2010).**

I.3. Mécanismes de résistance aux antibiotiques :

Les bactéries ont développé différents mécanismes afin de neutraliser l'action des agents antibactériens les plus répandus étant l'inactivation enzymatique de l'antibiotique, la modification ou le remplacement de la cible de l'antimicrobien, l'efflux actif ou encore la pénétration réduite de la molécule. D'autres mécanismes tels que la protection ou la sur-production de la cible de l'antibiotique sont également décrits. Ils sont, cependant, plus rares et surtout associés à certaines classes de composé **(Geisla et *al.*, 2011).**

I.3.1. Activation des pompes d'efflux

L'un des mécanismes de résistance aux médicaments les plus universels est l'efflux actif de médicaments à partir de l'intérieur des cellules bactériennes. Ces bactéries résistantes aux médicaments abritent des pompes d'efflux de médicaments fonctionnant à l'énergie qui extrudent les agents antimicrobiens, réduisant ainsi leurs concentrations intracellulaires à des

niveaux subinhibiteurs ou non inhibiteurs ou non inhibitrices. L'efflux actif d'antibiotiques s'applique aux antibiotiques qui agissent à l'intérieur des bactéries et se produit lorsque le microorganisme est capable d'augmenter un mécanisme de transport actif qui pompe les molécules d'antibiotiques qui ont pénétré dans la cellule vers le milieu extérieur jusqu'à ce qu'elles atteignent une concentration inférieure à celle pour que l'antibiotique ait une activité antimicrobienne. Cela signifie que le mécanisme de transport d'efflux doit être plus puissant que le mécanisme de transport d'influx pour qu'il soit efficace. L'efflux a été décrit pour la première fois pour la tétracycline et les macrolides **(Keerti et Joshi, 2018).**

I.3.2. Modification des sites cibles

Les bactéries ont développé de nombreux mécanismes pour l'inactivation antimicrobienne, tels que l'hydrolyse enzymatique des antibiotiques et la réaction d'oxydoréduction. Par exemple, la désactivation enzymatique de la pénicilline G chez certaines bactéries résistantes à la pénicilline par la production de bêta-lactamase. Certains micro-organismes pathogènes sont résistants à l'antibiotique bêta-lactame en modifiant les antibiotiques ou en laissant certaines enzymes. Par exemple, les transférases qui décomposent ou entravent la Composition chimique des antibiotiques. Le plasmide est un contenu chromosomique supplémentaire (extra) présent dans la bactérie et est un gène qui convertit la résistance contre certains types d'antibiotiques. La plupart des antibiotiques à cycle bêta-lactum comme l'ampicilline, la pénicilline, l'amoxicilline, pipéracilline, imipenème, ceftazidime, etc. En raison de la production de l'enzyme betalactum, celle-ci devient inefficace et agit comme une hydrolyse de la liaison amide dans l'anneau bêta-lactum **(Keerti et Joshi, 2018).**

I.3.3. Modification ou dégradation des médicaments

Selon **Kumar et Varela (2013),** les bactéries ont trouvé des moyens pour modifier les cibles moléculaires des agents antimicrobiens. Les cibles modifiées peuvent inclure, par exemple, l'ADN gyrase, une cible des antimicrobiens quinolones, l'ARN polymérase, une cible de la rifampicine. Un exemple classique de modification de la cible est le mécanisme staphylococcique de modification de la protéine de liaison à la pénicilline (PLP), qui est la cible des antibiotiques β-lactamines. Staphylococcus aureus, l'agent responsable de maladies infectieuses graves, devient résistant à ces antibiotiques par l'un ou l'autre des mécanismes suivants : mutation de la PLP ou acquisition d'une nouvelle PBP ayant une affinité réduite

pour les pénicillines., la surexpression de la PLP, etc. Un autre exemple de mécanisme cible modifié de la région déterminant la résistance aux quinolones (QRDR) de l'ADN gyrase et de la topoisomérase IV, ce qui entraîne une diminution de l'affinité de l'ADN gyrase. De ce fait, il entraîne une liaison moins efficace avec les antibiotiques quinolones. Ce mécanisme est à l'origine de la résistance généralisée aux quinolones chez les entérobactéries. La méthylation des cibles de liaison des médicaments sur l'ARNr 16S par les méthyltransférases de l'ARNr est responsable de la résistance aux aminoglycosides. Dans plusieurs espèces bactériennes. D'autre part, des mutations dans les gènes (RRS) codant pour les sous-unités ribosomiques Les protéines ribosomiques modifient leurs cibles et résistent à la liaison des aminoglycosides.

La méthylation du composant ARNr 23S de la sous-unité ribosomique 50S par des N-méthyltransférases spécifiques de l'adénine est un mécanisme commun de résistance aux macrolides chez *Mycobacterium tuberculosis*. Est un mécanisme commun de résistance aux macrolides chez de nombreuses bactéries Gram positives et négatives. En outre, des mutations autour des sites méthylés ont également été responsables d'une résistance supplémentaire aux macrolides. La modification du site cible du médicament qui implique une substitution de G en A en position 2 032 dans le centre de la peptidyl transférase de l'ARNr 23S entraîne une réduction de l'affinité du linézolide–pour la sous-unité 50S. Les entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) ont développé un mécanisme unique de synthèse du peptidoglycane en utilisant une voie alternative, produisant ainsi le peptidoglycane le plus résistant à la vancomycine. Ainsi, la voie alternative produit des précurseurs de peptidoglycane se terminant par l'acyl-D-Ala4-D-Lac5 au lieu de l'acyl cible de la vancomycine(**Kumar et Varela, 2013).**

I.3.4. Diminution de la perméabilité des cellules bactériennes aux médicaments

Ce type de résistance n'est observé que dans les organismes à Gram négatif en raison des différences trouvées dans la structure et la composition des Gram positifs et paroi cellulaire Gram négative. En Gram positif le polymère peptidoglycane des bactéries est très proche à la surface de la cellule, permettant à l'antibiotique de facilement pénétrer dans la cellule. La situation est différente avec les bactéries à Gram négatives, puisqu'elles contiennent une membrane constituée de lipopolysaccharide qui agit comme barrière aux composés hydrophobes en général, et aux composés hydrophiles qui dépassent une certaine masse

moléculaire. La membrane externe fonctionne comme barrière impénétrable à certains antibiotiques. Cependant, certains petits antibiotiques hydrophiles diffusent à travers les canaux aqueux de la membrane externe formé par des protéines appelées porines, et c'est la principale raison de la différence de sensibilité des bactéries Gram négatives et Gram positives pour antibiotiques hydrophobes tels que certaines pénicillines. Les pénicillines à large spectre, telles que l'ampicilline et l'amoxicilline, diffusent à travers les pores des porines Le nombre et la taille des pores la membrane externe sont variables entre différentes bactéries à Gram négatif. Par exemple, *Haemophilus influenzae* est considéré comme beaucoup plus sensible aux antibiotiques β-lactamines qu'*Escherichia coli* en raison de la présence de canaux poreux plus grands **(Geisla et *al.*, 2011).**

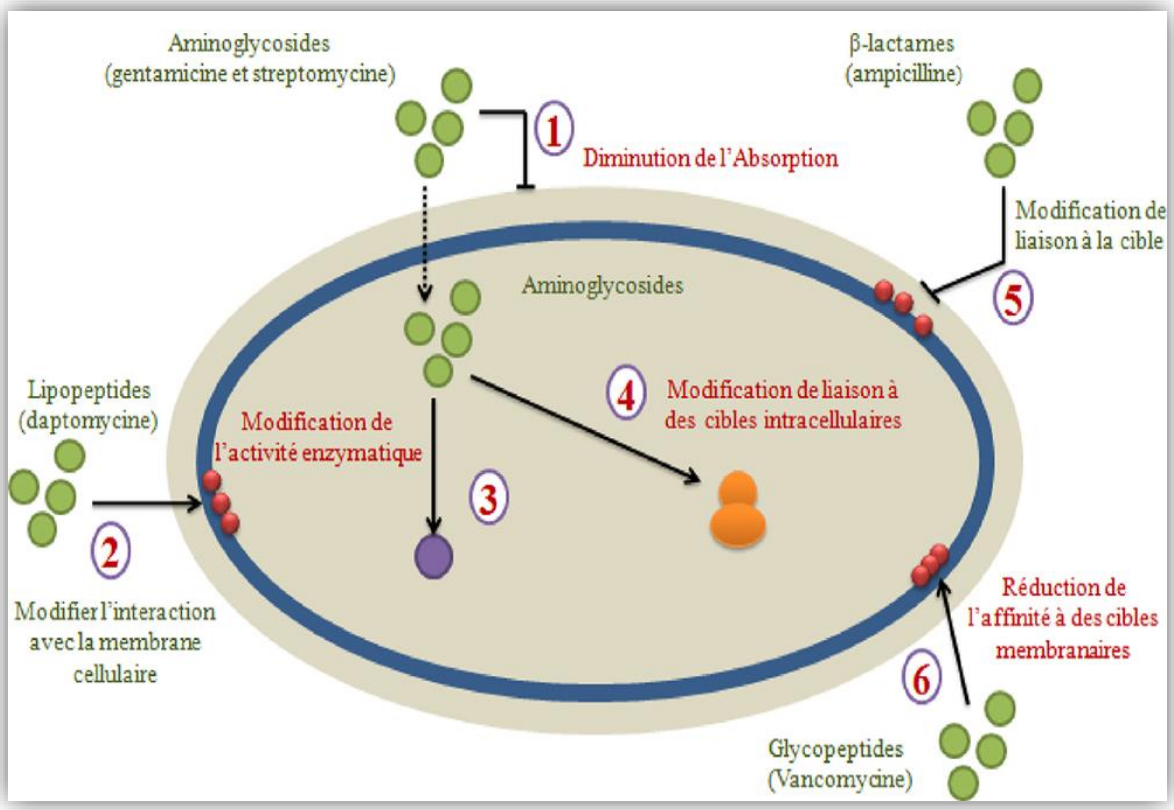


Figure 9 : Schéma général des mécanismes de résistance aux antibiotiques **(Bouyahya et *al.*, 2017)**

I.4.Autre mécanisme :

Formation de biofilms

Le biofilm se produit dans de nombreux lieux, y compris la plaque dentaire, les environnements d'eau, les cathéters médicaux, les blessures traumatiques. Par conséquent, les microorganismes présents dans les biofilms sont protégés contre l'entrée de multiples d'agents antimicrobiens. Ainsi, les biofilms deviennent de plus en plus un défi dans le domaine de la médecine clinique humaine lorsque la prise en compte de chimiothérapies possibles avec des agents antibactériens (**Kumar et Varela (2013).**

Chapitre03

La résistance bactérienne aux antibiotiques

I.1.Résistance bactérienne

I.1.1. Définition :

Les antibiotiques sont des médicaments utilisés pour traiter et prévenir les infections dues à des bactéries telles que les pneumonies, bronchites, otites, méningites, infections urinaires, septicémies, maladies sexuellement transmissibles…. C'est une des découvertes les plus importantes de la médecine qui a sauvé et qui sauve des millions de vies chaque année, mais leur efficacité est menacée car les bactéries peuvent s'adapter et résister aux traitements. Ce sont les bactéries, et non les êtres humains ou les animaux, qui deviennent résistantes. C'est donc lorsque les bactéries sont devenues insensibles aux antibiotiques que l'on parle de résistance, tandis que celles répondant aux antibiotiques sont qualifiées de sensibles. Les bactéries résistantes peuvent alors provoquer chez l'homme ou l'animal des infections plus difficiles à traiter que celles dues à des bactéries non résistantes ou sensibles, et à terme la mort si aucune solution n'est trouvée **(Veyssiere. 2019).**

D'après **(Olivier.2017),** on distingue plusieurs niveaux de résistance aux antibiotiques :

• Résistance naturelle (systématique) ;

• Résistance courante, rencontrée désormais habituellement pour l'espèce considérée ;

• Multi résistance (BMR : bactéries multi résistantes aux antibiotiques) : ces souches expriment alors une résistance envers plusieurs antibiotiques simultanément ;

• Haute résistance (BHR : bactéries hautement résistantes) : expression de gênes de résistance de haut niveau pour un ou une famille d'antibiotique ;

• Pan-résistance ou toto-résistance (BPR ou BTR) : résistance à tous les antibiotiques.

I.2. La Multirésistance

I.2.1. Définition :

La définition de la multirésistance est difficile à établir. Il est couramment admis de parler de multirésistance lorsqu'une souche bactérienne a accumulé sur son profil sauvage de sensibilité aux antibiotiques des résistances acquises telles que la souche ne reste sensible qu'à un nombre restreint d'antibiotiques utilisables en thérapeutique **(Cattoen, 2015).**

Les scientifiques ont découvert par la suite que les gènes de résistance étaient facilement capturés, disséminés et échangés d'une bactérie à l'autre par un système de "couper/coller" génétique de structures contenant ces gènes, appelées intégrons. Mais la dynamique de ces échanges, qui conditionne le développement des multirésistances chez les bactéries, restait inexpliquée **(Nouri et Ziadi, 2015)**.

Les travaux de chercheurs révèlent aujourd'hui pour la première fois comment les bactéries acquièrent ces propriétés de multirésistance. Ce sont en fait les antibiotiques eux-mêmes qui provoquent la synthèse de l'enzyme bactérienne qui capture les gènes de résistance et permet leur expression dans l'intégrons. Cette enzyme favorise en outre le réagencement, au hasard, des gènes de résistance au sein de l'intégrons. Or, l'ordre de ces gènes dans l'intégrons détermine le degré de priorité pour leur expression : les premiers sont les plus exprimés et confèrent à la bactérie les résistances correspondantes. Les derniers restent silencieux tout en étant néanmoins conservés, en réserve. Lors d'un nouveau réagencement, déclenché par la prise d'un antibiotique par exemple, ils seront susceptibles de se retrouver dans les premières positions, et d'apporter à la bactérie les résistances requises face à ce médicament. Les bactéries qui possèdent alors la bonne combinaison de gènes pourront survivre et assurer le maintien du potentiel de résistances au fil des générations **(Nouri et Ziadi, 2015).**

Ces travaux démontrent combien les stratégies d'adaptation bactériennes face aux antibiotiques sont efficaces, aussi bien à court qu'à long terme. Ils caractérisent ainsi précisément les contraintes liées à la génétique des bactéries, que devront prendre en compte les mesures de santé publique à venir pour lutter contre le problème de multirésistance **(Nouri et Ziadi, 2015)**.

I.3. Bactéries multirésistantes BMR

I.3.1. Définition

Les bactéries sont dites multi résistantes (BMR) aux antibiotiques lorsque, du fait de l'accumulation des résistances naturelles et acquises, elles ne sont plus sensibles qu'à un nombre restreint d'antibiotiques utilisables en thérapeutique **(Cattoen, 2015)**.

La multirésistance concerne les bactéries responsables d'infections communautaires à l'exemple des pneumocoques ou les bacilles de la tuberculose et les bactéries responsables

d'infections nosocomiales ou associées aux soins. Certaines résistances sont particulièrement importantes à prendre en compte, car elles concernent des espèces bactériennes qui sont à la fois commensales susceptibles de disséminer dans la population générale et à fort potentiel pathogène. C'est le cas des *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM) et des entérobactéries productrices de β-lactamases à spectre étendu (EBLSE).

Les BMR les plus souvent détectées en microbiologie par ordre de fréquence sont les entérobactéries avec les bêta-lactamase à spectre étendu ou élargi (BLSE), *Staphylococcus aureus* méticilline-résistant ou SARM et l'entérocoque *Enterococcus faecium* vancomycine-résistant ou VRE. Dans cette catégorie, il existe un autre acronyme les PSDP ou pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline **(Veyssiere, 2019)**.

- D'après **Antibioest (2018)**, les bactéries multirésistantes les plus fréquemment rencontrées sont :
    - *Staphylococcus aureus* Résistants à la Méticilline (SAMR) ,
    - *Entérobactéries* avec céphalosporinase déréprimée,
    - Entérobactéries exprimant une Béta Lactamase à Spectre Elargi (BLSE),
    - *Entérobactéries* produisant une carbapénémase,
    - *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la ticarcilline, à la ceftazidime, à l'imipénème, voire uniquement sensible à la colistine,
    - *Entérocoques résistants* aux glycopeptide .

I.3.2. Types de BMR

I. 3.2.1. Hospitaliers

I.3.2.1.1. SARM : *Staphylococcus aureus* est l'un des principaux pathogènes impliqué dans les infections nosocomiales. Les staphylocoques sont des cocci à Gram positif qui ont tendance à se regrouper en amas. *Staphylococcus aureus* a pour réservoir naturel de l'homme. Parfois il réussit à pénétrer la peau par le biais de lésions cutanées et est responsable d'infections cutanées assez banales de type furoncles, abcès et

parfois infection des muqueuses. S'il passe dans la circulation sanguine, il peut être à l'origine d'infections graves telles que des endocardites, des arthrites septiques ou encore des infections sur prothèses articulaires. Ce germe est surtout responsable d'infections nosocomiales. Sa résistance aux antibiotiques pose fréquemment des problèmes pour le traitement des patients. La transmission interhumaine s'effectue généralement par contact direct (manuportage). La résistance à la méticilline de *Staphylococcus aureus* est due à l'acquisition d'une nouvelle PLP, la PLP2a, pour laquelle les bêtalactamines n'ont qu'une très faible affinité **(Sandra, 2018)**.

I.3.2.1.2. ESBL : Les *entérobactéries* sont fréquemment impliquées dans des infections communautaires et nosocomiales. Elles sont généralement traitées par les β-lactamines (pénicillines, céphalosporines à large spectre et carbapénèmes) ou encore par les fluoroquinolones. De manière générale, les entérobactéries utilisent les différents mécanismes de résistance cités précédemment (troubles de la perméabilité, systèmes d'efflux, modification de la cible, inactivation enzymatique). Dans la majorité des cas, la bactérie produit des enzymes détruisant les bêtalactamines, ce sont des β-lactamases **(Sandra, 2018)**.

3.2.1.3. Entérocoque résistante à la vancomycine(ERV): On retrouve principalement :

I.***3.2.1.3.1. Acinetobacter baumannii* :**

A. baumannii est un cocco-bacille à Gram négatif, pathogène opportuniste et agent principal d'infections nosocomiales. A cause de leurs résistances naturelles et acquises à plusieurs familles d'antibiotiques, les souches d'*A. baumannii* sont souvent multirésistantes (**Ben Redjeb et *al.*, 2010)**.

En l'espace de 40 ans, Acinetobacter, principalement représenté par l'espèce *baumannii*, est passé du statut de « bactérie sans grand intérêt en infectiologie », à celui de bactérie championne de la « multirésistance ». La diversité des mécanismes de résistance développés par cette espèce est impressionnante : L'un des exemples les plus marquants est la diversité des enzymes conférant la résistance aux carbapénèmes est les carbapénèmes, qui représentent les antibiotiques de référence des infections à Acinetobacter. L'apparition concomitante de la résistance aux fluoroquinolones et aux aminosides a donné à cette bactérie le statut de bactérie multi-résistante ou BMR **(Decré, 2012)**.

I. ***3.2.1.3.2. Pseudomonas aeruginosa :*** Pseudomonas aeruginosa est responsable d'infections urinaires, respiratoires et cutanées.

Les mécanismes de résistances que développent les bactéries sont variés, on retrouve :

- Une diminution de l'accumulation d'antibiotique dans la bactérie par perte d'une porine (OprD) qui affecte essentiellement l'imipénème par un efflux actif ;
- Une inactivation des antibiotiques par production de BLSE conférant une résistance à toutes les bêtalactamines (sauf les carbapénèmes), et d'aminoglycosidases induisant une résistance aux aminosides .
- Une modification de la cible des antibiotiques par mutation de l'ADN gyrase pour les fluoroquinolones et par méthylation de l'ARN 16S ribosomal cible des aminosides **(Sandra,2018)**.

I.3.2.2. Communautaire

Les BMR communautaire sont des bactéries impliquées dans les infections survenant en dehors d'un établissement de santé, par opposition des BMR hospitaliers. Ces germes sont caractérisés par une probabilité de résistances relativement faibles, les plus fréquentes de ce type de BMR sont les pneumocoques et *les bacilles* de la *tuberculose* ***(*****Znazen et *al.* 2006)**.

I.***3 .2.2.1.Streptococcus pneumoniae :*** est un pathogène majeur, responsable d'infections communautaires à type de pneumonies, de bactériémies, de méningites, d'otites et de sinusites, la pneumocoque a acquis au cours des cinq dernières décennies de nombreuses résistances à : sulfamides ,tétracyclines, érythromycine, pénicilline et chloramphénicol .La résistance du pneumocoque aux ß-lactamines est liée à une modification des protéines de liaison aux pénicillines (PLP). La surveillance de la sensibilité du pneumocoque aux antibiotiques est nécessaire afin d'adapter les recommandations thérapeutiques des infections penumococciques **(Znazen et *al.*, 2006)**.

I.***3.2.2.2.Bacille de la tuberculose :*** Le bacille de la tuberculose peut devenir résistant aux antimicrobiens utilisés pour guérir la maladie, La tuberculose multi résistante (MR) est une tuberculose contre laquelle l'isoniazide et la rifampicine, les 2 antituberculeux les plus puissants, ne sont pas efficaces, La mauvaise gestion du traitement antituberculeux et la transmission interhumaine expliquent la propagation de la tuberculose multi résistante **(.Znazen et *al.*, 2006)**.

I.4. Superbactéries

Dans ce contexte de bactéries multi-résistantes, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a listé 12 familles de bactéries contre lesquelles elle juge urgent de développer de nouveaux traitements : ce sont les « superbactéries ».

Parmi ces 12 familles de bactéries on retrouve le staphylocoque doré, des salmonelles, l'*Helicobacter pylori* (bactérie responsable notamment des ulcères de l'estomac et de cancer) ou encore la *Neisseria gonorrhoeae* (qui cause la gonorrhée, une infection sexuellement transmissible très répandue) mais également le pneumocoque, qui peut conduire à des pneumonies et des méningites, l'*Haemophilus influenzae*, responsable d'infections comme les otites, et les *Shigella spp*., cause d'infections intestinales telles que la dysentérie. Quant à *Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa* et entérobactéries (*dont l'E.coli et K.pneumoniae*) le risque est jugé critique.

L'OMS reclasse ensuite en "priorité élevée" six familles de bactéries responsables d'infections généralement contractées à l'extérieur de l'hôpital et résistantes à plusieurs types d'antibiotiques **(Veyssiere, 2019)**.



Figure 10: superbactéries résistantes **(Veyssiere, 2019)**.

I.5 . Réservoir de la résistance aux antibiotiques :

La flore intestinale de l'homme et des animaux est considérée comme un environnement privilégié en termes de compartiment de sélection et d'amplification des bactéries résistantes et des gènes de résistance. D'autres flores commensales comme la flore cutanée, la flore oro-pharyngée, la flore vaginale, sont également exposées au traitement antibiotique. Ces flores bactériennes sont toutefois moins denses que la flore intestinale. Elles sont aussi moins étudiées dans le cadre de la sélection de la résistance aux antibiotiques. Cependant les mécanismes généraux de sélection et d'amplification de la résistance sont comparables dans tous les types de flore **(Stéphanie, 2009)** .

II. Matériel et Méthodes

II. 1. Objectif général

L'objectif de cette étude est d'évaluer la prévalence de cinq principales bactéries multirésistantes qui colonisent et infectent les patients dans les établissements de soins à travers la wilaya de Médéa. Pour cela, des échantillons de sang, de pus, des selles et d'urine systématiquement soumis aux laboratoires de la wilaya pour obtenir des données fiables. Un autre objectif important est de sensibiliser le public à ce problème croissant vis-à-vis à la résistance des bactéries aux antibiotiques.

Pour atteindre ces objectifs, nous nous recueillons les résultats de la culture des échantillons de sang, de pus et d'urine afin de déterminer la prévalence des cinq principaux types de micro-organismes multirésistants :

1. Staphylococcus aureus résistant à la méticilline (SARM).
2. Entérocoques résistant à la vancomycine.
3. Entérobactéries productrices de bêta-lactamase à large spectre (EBLBS).
4. Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (ERC).
5. Acinetobacter spp. multirésistant (ABMR).

En recueillant ces données, nous pourrons mieux comprendre la situation de la résistance aux antimicrobiens dans la région de Médéa et prendre des mesures appropriées pour lutter contre ce problème croissant.

II.2. Méthodologie

II.2.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive portant sur les cinq principales bactéries multirésistantes. Les données ont été recueillies à partir d'un questionnaire établis en 2014 par l'OMS (voir annexe 02) complété par les chefs de laboratoire de la wilaya de Médéa, sur une période de 3 mois.

Critères d'inclusion :

- Les laboratoires situés dans la wilaya de Médéa, qu'ils soient publics ou privés.

- Les résultats de la culture des échantillons qui ont été prélevés pendant la période du 1er janvier 2023 au 31 mars 2023.
- Les résultats de la culture des échantillons cliniques ont été collectés selon les procédures habituelles, comprenant du sang, de l'urine, du pus et des coprocultures.
- Les laboratoires ont été sollicités pour dresser un inventaire des isolats de patients entre le 1er janvier et le 31 mars 2023, en se référant au questionnaire en annexe.

La méthodologie utilisée pour cette étude rétrospective permettra d'obtenir des informations détaillées sur la prévalence des bactéries multirésistantes dans la wilaya de Médéa. Les données recueillies à partir des questionnaires complétés par les chefs de laboratoire fourniront des données essentielles pour comprendre l'ampleur de ce problème et orienter les actions futures visant à prévenir et à contrôler la résistance aux antimicrobiens dans la région.

II.2.2. Période et lieu de l'étude

* L'enquête a été menée au sein des laboratoires de la wilaya de Médéa sur une période de trois mois complètes (1er janvier 2023 au 31 mars 2023). Les données ont été collectées par le personnel de laboratoire pendant cette période.

* Les membres de l'équipe de laboratoire étaient responsables de répondre aux éventuelles questions posées, tout en veillant à respecter la confidentialité des données en anonymisation les informations relatives aux patients.

* La collecte des données s'est déroulée de manière concise et efficiente, en prenant en compte les contraintes de temps et en garantissant la protection de la vie privée des patients concernés.

II.2.3. Éthique

Cette étude ne requiert aucune participation directe de la part des patients ou des professionnels de santé, ce qui ne soulève pas de question éthique particulière. Étant donné qu'aucune intervention directe n'est effectuée sur les individus, aucun consentement éclairé n'est requis pour cette enquête. Toutefois, les principes éthiques de confidentialité et de respect de la vie privée seront scrupuleusement respectés lors de la gestion des données.

II.2.4. La localisation régionale des laboratoires d'analyse dans la wilaya de Médéa

L'étude a été menée dans quinze secteur sanitaire affilé à six daïra de la wilaya de Médéa voire tableau

Tableau1 : La localisation régionale des laboratoires d'analyse dans la wilaya de Médéa

Nom du laboratoire	**Secteur Sanitaire**	**Adresse GPS**	**Daïra**	**Adresse approximative**
EPH Médéa	Publique	7Q55+R3H	Médéa	Quartier Korrichi
El Chifa Lab	Privé	7Q56+F9Q	Médéa	Quartier Msaleh
EPSEP Médéa	Publique	7Q8W+H5C	Médéa	El Pole
Zitouni Lab	Privé	7Q85+MV8	Médéa	Avenue Mouloude Rue d'Alger
Kebach Lab	Privé	7Q9C+4Q2	Médéa	5 juillet Theniat El Hjar
Ladouari Lab	Privé	4WJ8+J9	Berrouaghia	800 Logements
Kakachi Lab	Privé	4WP7+QMF	Berrouaghia	Centre-ville
EPH Beni Slimane	Privé	67FX+4HV	Beni Slimane	A côté du quartier 211 logement
Zaiour Lab	Privé	68G2+FR3	Beni Slimane	20 Aout
El Bey Lab	Privé	VPRX+CP	Ksar El Boukhari	Rue Mohamed Khemisti
Benchikh Lab	Privé	VPQX+327	Ksar El Boukhari	Rue Smail Maksene
EPH Tablet	Publique	C845+X5	Tablat	Cité Baghoua
Nebhi Lab	Privé	C875+5XV,	Tablat	Rue El Quods
Ain Boucif	Privé	V4QW+JQP	Ain Boucif	EL Hai El Gharbi

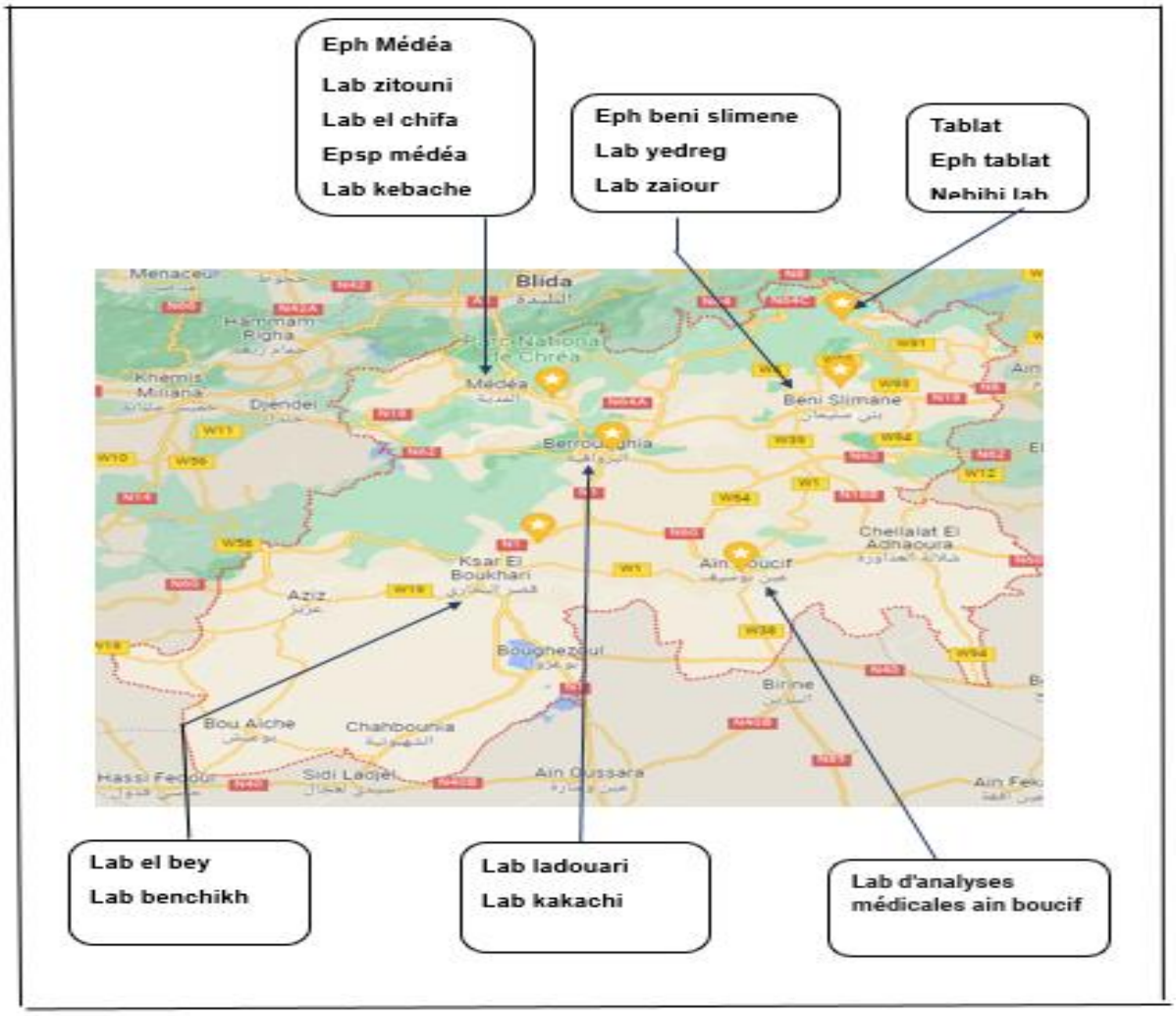


Figure11 : Localisation des régionale des laboratoires d'analyse dans la wilaya de Médéa

III. Résultats et discussion

III.1. Résultats

III.1.1. Taux de participation des laboratoires

L'étude de la population couverte par notre enquête et la participation des laboratoires. Les résultats des trois mois d'investigation sont illustrés par les deux figures ..

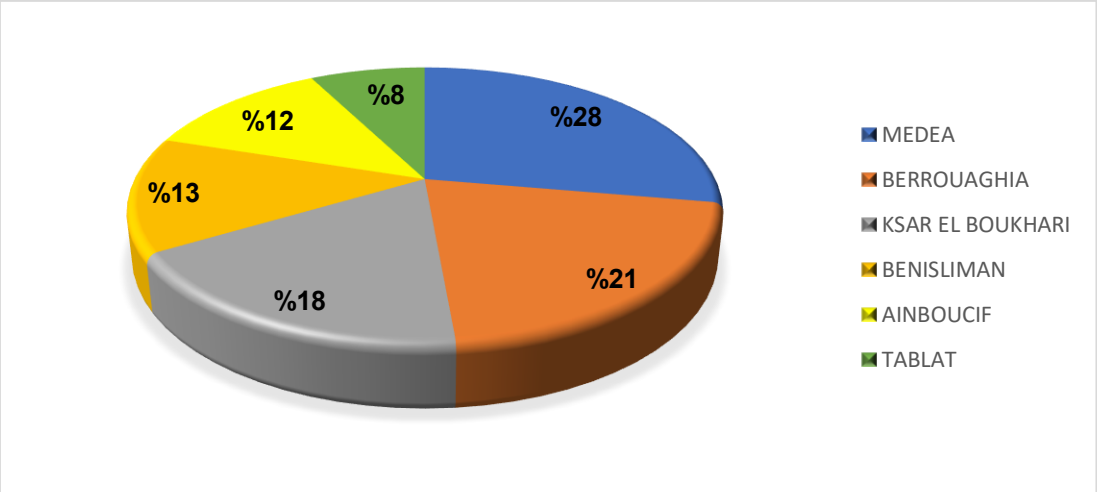


Figure 12: Population couverte par notre enquête.

La première observation est relative à la pauvreté de la population couverte aux régions visités dont les causes seraient multiples. Car le maximum été 28% représenté par 305730 habitants.

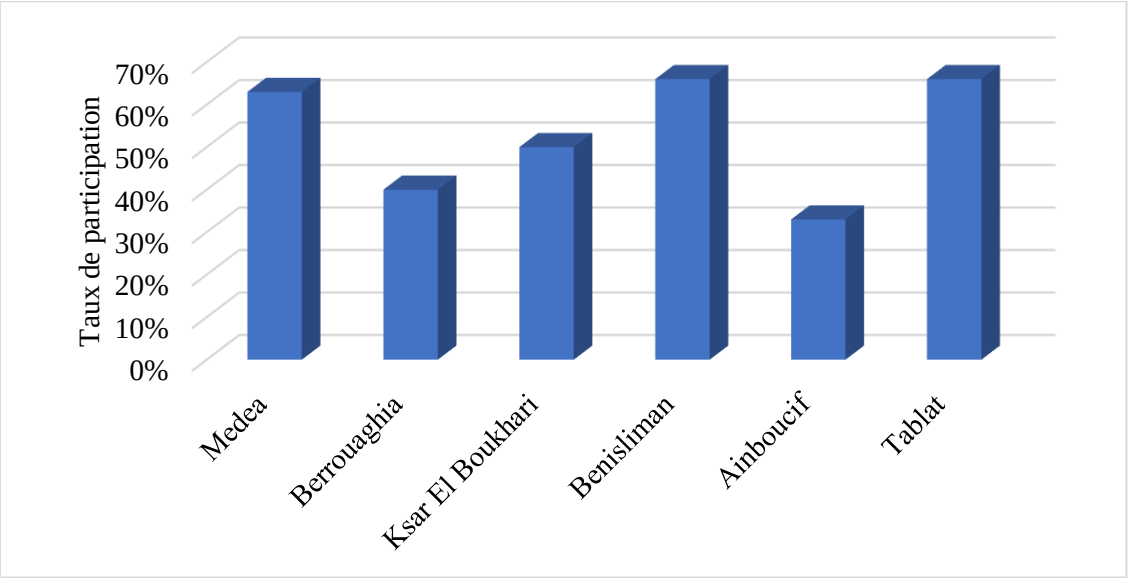


Figure13 : Taux de participation par secteur

La figure .. montre que la répartition globale des taux de participation révèle que : les régions les mieux représentés sont les Béni Sliman et Tablat avec (66%) suivis par Médéa (63%), alors que Ksar El Boukhari, Berrouaghia et Ainboucif été respectivement 50%, 40% et 33%, des taux faible par rapport au premier.

III.1.2. Type d'établissement de soins

D'après le questionnaire en trouve l'item « type d'établissement », là où il faut répondre sur le nombre de lit, le personnel responsable sur le traitement des échantillonnages, l'identification des germes et en fin l'utilisation de l'antibiogramme.

Tableau 2 : Type d'établissement de soins

Nom de labo	**Nombre de lit**	**un microbiologiste clinicien (oui /non)**
Ladouari	0	Oui
EPH Tablat	200	Oui
EPESP Médéa	0	Oui
EPH Médéa	540	Oui
Ain Boucif Lab	0	Oui
Zaiour Lab	0	Oui
Elbey Lab	0	Oui
Benchikh	0	Oui
Kakachi Lab	0	Oui
Nebhi Lab	0	Oui
Chifa Lab	0	Oui
Zitouni Lab	0	Oui
kabache Lab	0	Oui
EPH Beni Slimane	200	Oui

Durant notre enquête, on a trouvé que la disponibilité des lits est uniquement dans les secteurs étatiques avec un nombre de 500 pour l'EPH de Médéa et 200 pour l'EPH de Tablat et Beni Slimane. Du tableau 2 le personnel de tous les secteurs sont des microbiologistes clinicien(ne)s.

Tableau 3 : Utilisation d'antibiogramme et identification des germes

NOM DE LABORATOIRE	Identification des germes	Utilisation de l'antibiogramme
Ladouari Lab	Oui	Oui
EPH Tablat	Non	Oui
EPESP Médéa	Oui	Oui
EPH Médéa	Oui	Oui
Ain Boucif Lab	Oui	Oui
Zaiour Lab	Oui	Oui
Elbey Lab	Oui	Oui
Benchikh	Oui	Oui
Kakachi Lab	Oui	Oui
Nebhi Lab	Oui	Oui
Chifa Lab	Oui	Oui
Zitouni Lab	Oui	Oui
Babache Lab	Oui	Oui
EPH Beni Slimane	Non	Oui
Yedreg Lab	Oui	Oui
TOTAL	87%	100%

Du tableau 3 , on a noté que les quinze laboratoire visité utilisent l'antibiogramme, D'après Mille Montfort (2020), le rôle de l'antibiogramme est l'évaluation in vitro de la sensibilité des bactéries à différents antibiotiques. Et on a noté que seulement 87% qui font l'identification des germe, l'EPH de Tablat et Beni Slimane ne pratique pas l'identification des germes.

III.1.3. Identification en laboratoires des micro-organismes multirésistantes

Les tableaux (4,5,6) suivant représentent les techniques utilisés pour l'identification des microorganismes multirésistants dans les laboratoires impliquées dans l'enquête.

III.1.3.1. Identification de *Staphylococcus aureus*

Tableau 4 : les différentes techniques utilisé pour l'identification des *staphylococcus aureus*

NOM DE LABORATOIRE	Coloration gram	Coagulation	Méthode non automatisée		Méthode automatisée	
				Type de méthode		Type de méthode
EPH Médéa	Oui	Oui	Non		Non	
EPESP Médéa	Oui	Non	Non		Non	
Zitouni Lab	Non	Oui	Non		Oui	VITEK 2
Chifa LAB	Oui	Oui	Oui	chromagar	Non	
Kabache Lab	Oui	Oui	Oui	Api 20	Non	
Ladouari Lab	Oui	Oui	Non		Non	
Kakachi Lab	Oui	Non	Non		Non	
EPH Beni Slimane	Non	Non	Non		Non	
Zaiour Lab	Non	Oui	Non		Non	
Yedreg Lab	Oui	Oui	Oui	API 20	Non	
ELBey Lab	Non	Oui	Non		Non	
Benchikh Lab	Non	Non	Non		Non	
EPH Tablat	Non	Non	Non		Non	
Nebhi Lab	Oui	Oui	Oui	Milieu de culture chromagar	Non	
Ain Boucif Lab	Non	Non	Non		Non	
TOTAL	8	9	4		1	
TAUX %	53	60	27		7	

Ce tableau 4, représente les techniques utilisées dans les laboratoires pour l'identification de SARM on peut dire que 53% des laboratoires pratiquent la coloration de gram tandis que 47% ne le pratique pas, pour la technique de coagulation environ 60% des établissements l'utilisés, et on a observé que les établissements hospitalier public n'utilise pas les méthodes automatisé ou non automatisé. En ce qui concerne les laboratoires privés il y a 27% qui utilisent des méthodes non automatisé (API 20 et Milieu de culture chromagar), par rapport aux méthodes automatisé (vitek 2) qui est très faible représenté par 7%.

III.1.3.2. Identification des *Enterococcus spp*

Tableau 5 : les différentes techniques utilisé pour l'identification des *Enterococcus spp*

NOM DE LABORATOIRE	**Coloration gram**	**Groupage des streptocoques**	**Méthode non automatisée**		**Méthode automatisée**	
				Type de méthode		Type de méthode
EPH Médéa	Oui	Non	Oui	Test à l'exuline	Non	
EPESP Médéa	Oui	Non	Non		Non	
Zitouni Lab	Non	Oui	Non		Oui	VITEK 2
Chifa Lab	Oui	Oui	Non		Non	
kabache Lab	Oui	Oui	Non		Non	
Ladouari Lab	Oui	Non	Non		Non	
Kakachi Lab	Non	Non		Non		
EPH Beni Slimane	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Zaiour Lab	Non	Non	Oui	API 20	Non	
Yedreg Lab	Oui	Non	Oui	API 20	Non	
ELBey Lab	Non	Non	Non		Non	
Benchikh Lab	Non	Non	Non		Non	
EPH Tablat	Non	Non	Non		Non	
Nebhi Lab	Oui	Non	Oui	Milieu de culture chromagar	Non	
Ain Boucif Lab	Non	Non	Non		Non	
TOTAL	7	3	4		1	
TAUX %	47	20	27		7	

En ce qui concerne l'identification d'Enterococcus spp dans les 15 laboratoires il y a 47% utilisent la coloration de gram et 20% faites le groupage streptocoques, par contre un taux faible a été noté pour les méthodes automatisé et non automatisé, pareil que les staphylococcus aureus.

III.1.3.3. Identification des *Enterobacteriaceae spp*

Tableau 6: les différentes techniques utilisé pour l'identification des *Enterobacteriaceae spp*

NOM DE LABORATOIRE	**Coloration gram**	**Gélose chromogènes**	**Méthode non automatisée**		**Méthode automatisée**	
				Type de méthode		Type de méthode
Ladouari Lab	Oui	Oui	Oui	API 20	Non	
EPH Médéa	Oui	Non	Oui	API 20	Non	
EPESP Médéa	Oui	Non	Oui	API 20	Non	
Zitouni Lab	Oui	Oui	Oui	API 20	Oui	VITEK 2
Chifa Lab	Oui	Oui	Non		Non	
Kabache Lab	Oui	Oui	Non		Oui	
Ladouari Lab	Oui	Oui	Oui	API 20	Non	
Kakachi Lab	Non	Non	Non		Non	
EPH Beni Slimane	Non	Non	Non		Non	
Zaiour Lab	Non	Oui	Oui	L'orientation sur gélose	Non	
Yedreg Lab	Oui	Oui	Oui	API 20	Non	
ELBey Lab	Non	Oui	Non		Non	
Benchikh Lab	Non	Non	Non		Non	
EPH Tablat	Non	Non	Non		Non	
Nebih Lab	Oui	Oui	Non		Non	
Ain Boucif	Oui	Oui	Oui	API 20	Non	
TOTAL	9	9	8		2	
TAUX %	60	60	53		13	

Du tableau 6 on peut dire que neuf (60%) laboratoires utilisent la coloration gram et la gélose chromogène, de plus 53% des laboratoires utilisent la méthode non automatisée à l'aide de l'API 20 sauf le laboratoire Yedreg Lab qui fait l'orientation sur gélose. 13% des laboratoires utilisent la technique automatisée, parmi ce taux y a le laboratoire Zitouni qui utilise la méthode VITEK 2.

III.1.4. Contrôle qualité au laboratoire

Notre enquête nous a conduit à affirmer que cinq des quinze laboratoires impliqué dans cette investigation utilisent le contrôle de qualité ATCC (tableau 7) sachant que là plus part utilisent des milieux prêtes à l'emploi achetés et un faible pourcentage de laboratoires qui préparent les milieux au niveau de leurs laboratoires.

Tableau 7: Milieux et contrôle de qualité des laboratoires

Nom de laboratoire	**Milieux prêts à l'emploi achetés**	**Milieux préparés au laboratoire**	**SARM**	**ERC**	**ERV**	**BLSE**
Ladouari Lab	50%	50%	ATCC	ATCC	ATCC	ATCC
EPH Tablat		100%				
EPESP Médéa	100%					
EPH Médéa	100%		ATCC	ATCC	ATCC	ATCC
Ain Boucif Lab	100%					
Zaiour Lab	100%		ATCC	ATCC	ATCC	ATCC
El Bey Lab	50%	50%				
Benchikh Lab	100%					
Kakachi Lab	100%					
Nebhi Lab	100%		ATCC			ATCC
Chifa Lab	50%	50%				
Zitouni Lab	50%	50%				ATCC
Kabache Lab	100%		ATCC	ATCC	ATCC	ATCC
EPH Beni Slimane	100%					
Yedreg Lab	50%	50%				

III.1.5. Le nombre et le résultat des échantillons dans chaque laboratoire

Le résultat des échantillons dans chaque laboratoire sont illustrés par les figures (14 ,15,16,17) Et il représente le nombre d'échantillons positifs (1859) par rapport au nombre total (11753) dans chaque laboratoire dans la communauté de la wilaya de Médéa dans les différents prélèvements (urinaire, pus, hémoculture, coproculture).

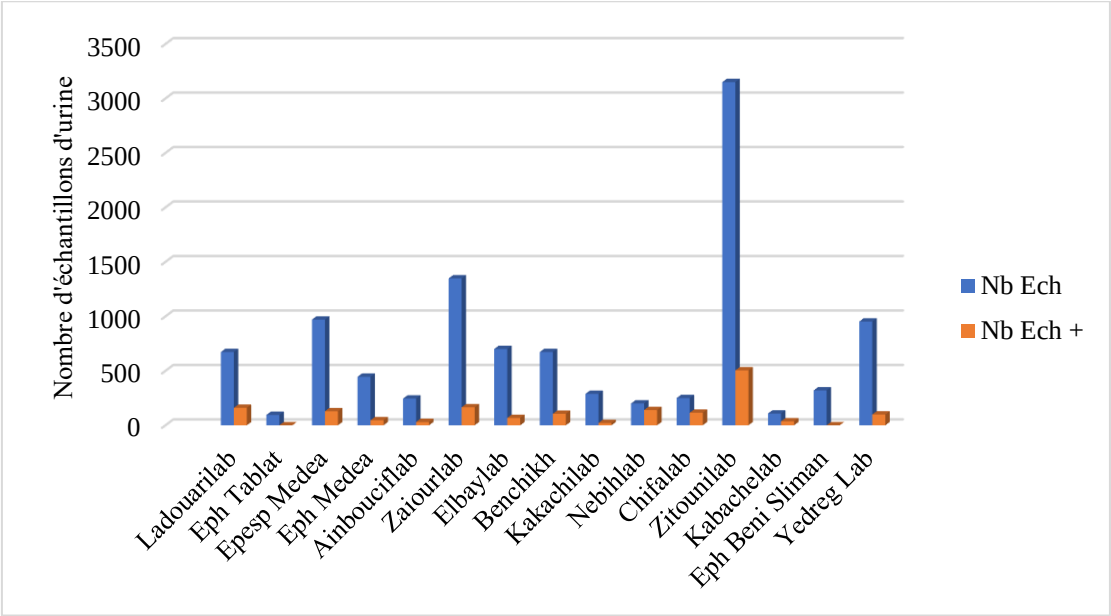


Figure 14: Nombre et résultat des prélèvements positives d'urine dans chaque laboratoire

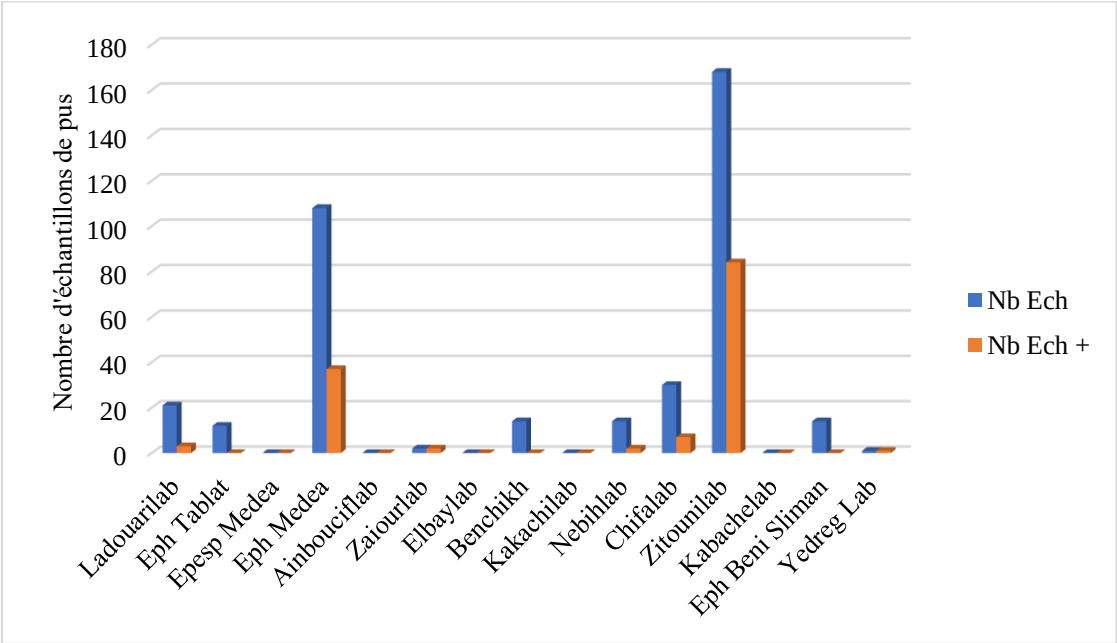


Figure 15: Nombre et résultat des échantillons de pus dans chaque laboratoire

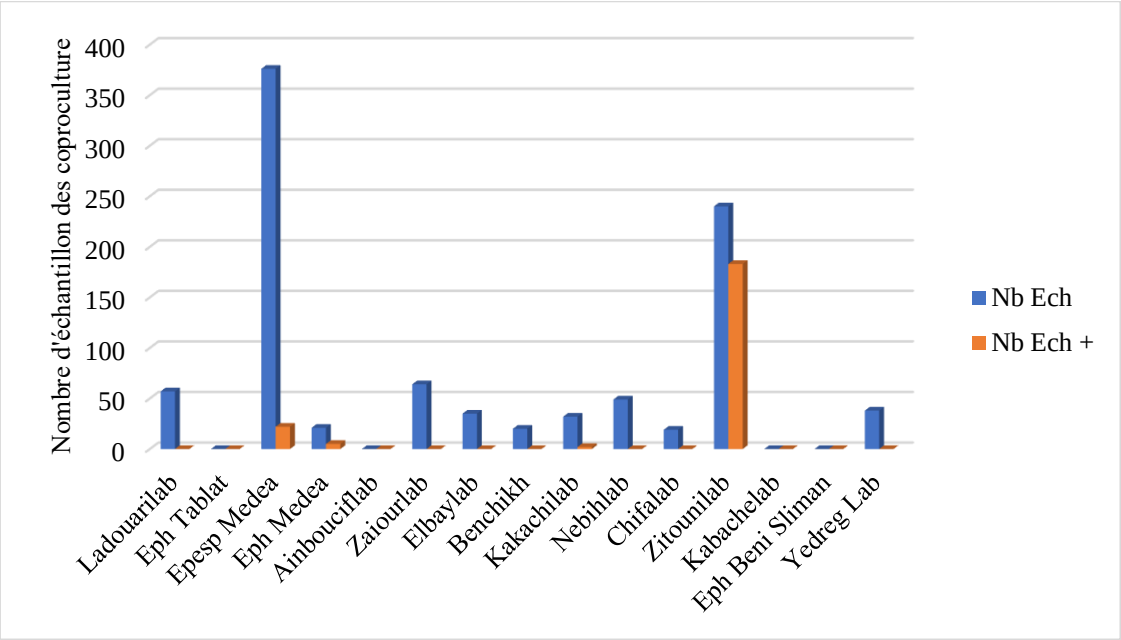


Figure 16: Nombre et résultat des échantillons des coprocultures dans chaque laboratoire

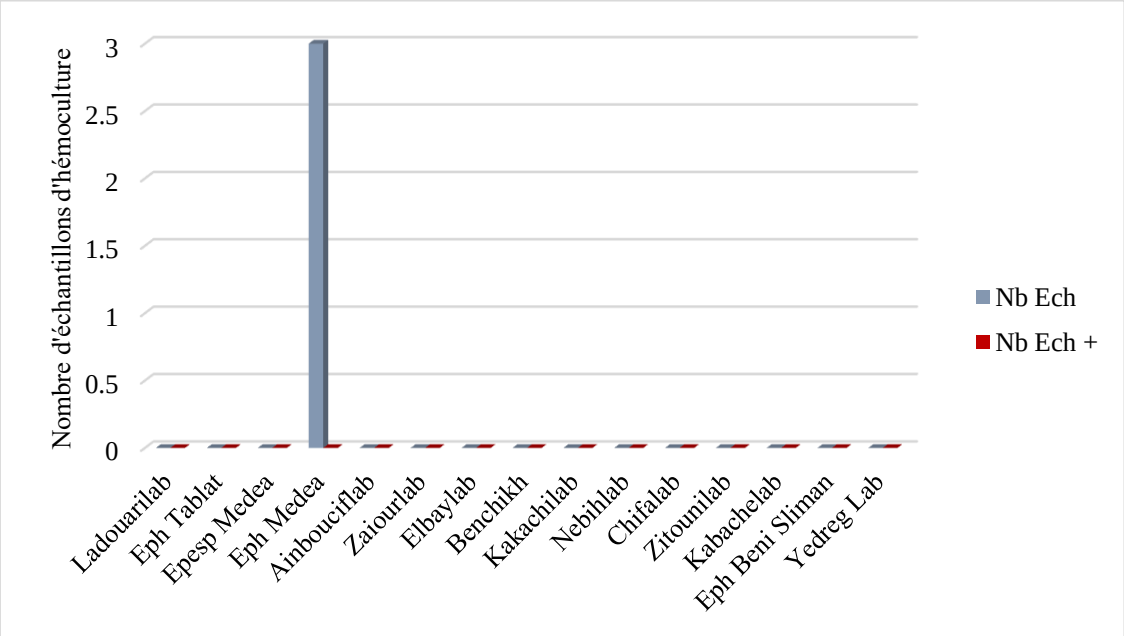


Figure17 : Nombre et résultat des échantillons d'hémoculture dans chaque laboratoire

D'une manière générale on observe que le nombre le plus élevé est obtenus par les prélèvements urinaires, ensuite la coproculture, puis les échantillons du pus enfin l'hémoculture (pratiquer uniquement par l'EPH de Médéa). Les résultats des échantillons positives suit le même ordre que le nombre des prélèvements, et les valeurs les plus élevé ont

été enregistré dans le laboratoire de Zitouni sauf pour la coproculture qui été enregistré par EPESP Médéa.

III.1.6. Résistance des micro-organismes aux antibiotiques pour chaque prélèvement

Les résultats (1859 échantillons positifs) obtenus au cours des trois mois d'investigations dans les quinze laboratoires d'analyses des six régions de la wilaya de Médéa sont consignés dans les figures (18, 19, 20 ,21) .

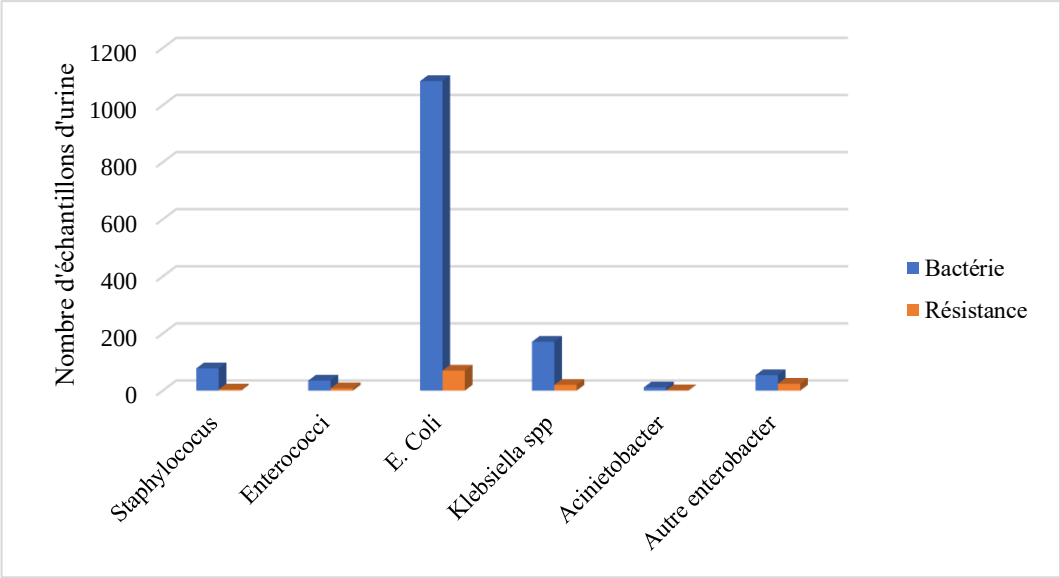


Figure 18: Nombre de bactéries résistante dans l'urine

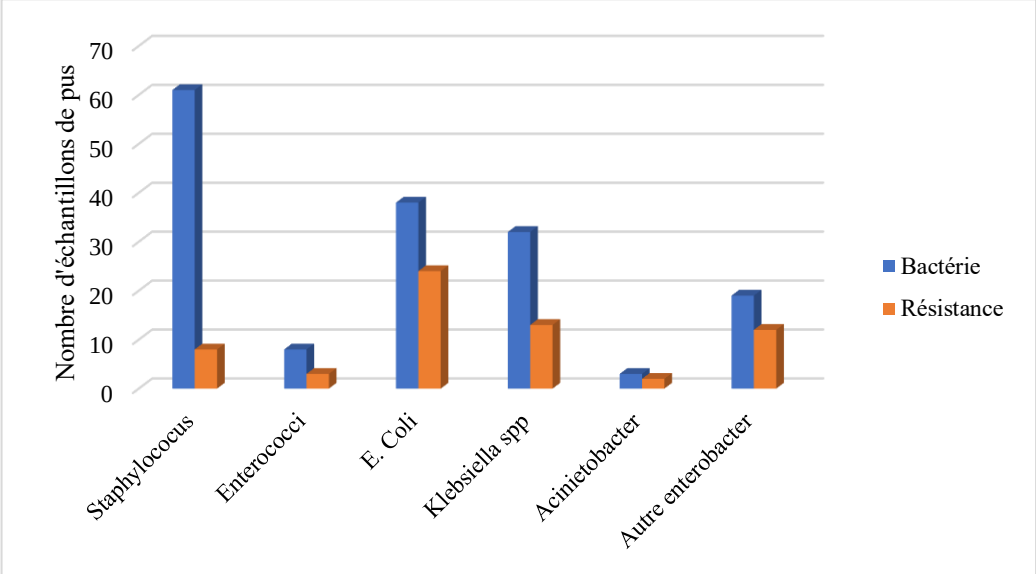


Figure 19: Nombre de bactéries résistante dans le pus

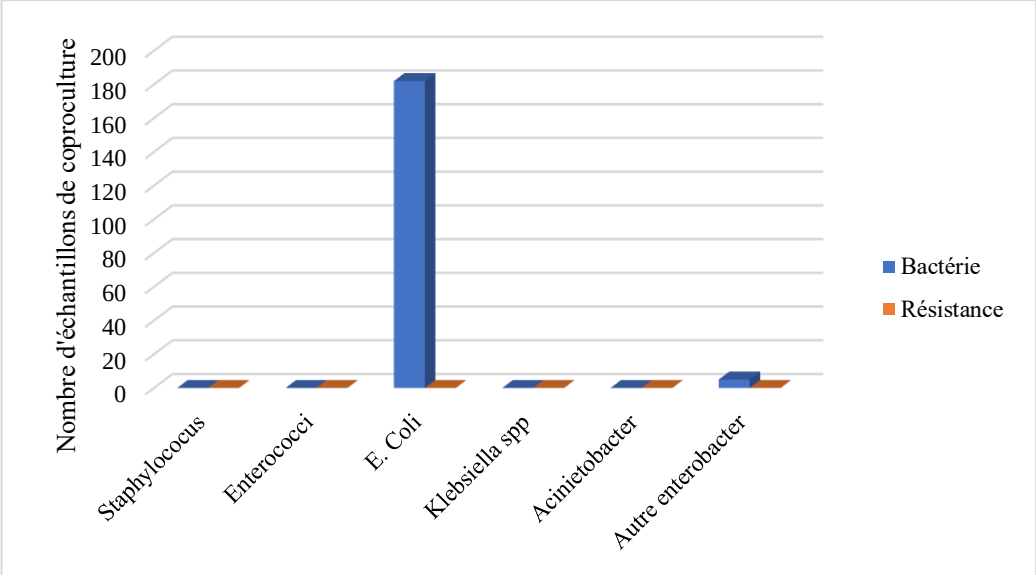


Figure 20: Nombre de bactéries résistante dans les selles

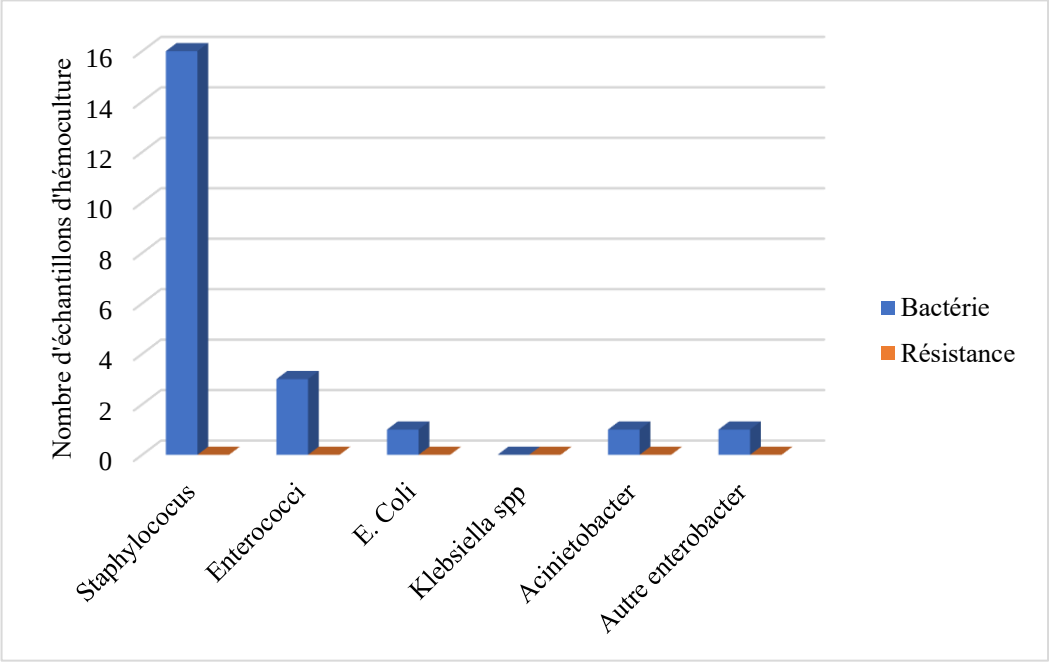


Figure 21: Nombre de bactéries résistante dans le sang.

L'examen de ces figures (18, 19, 20 ,21) confirme que pour les 1859 échantillons positifs, il n'y a pas eu de résistance pour l'hémoculture et la coproculture. Par contre une résistance remarquable pour l'*E.Coli* dans l'urine et le pus, et une très faible résistance pour l'*Acinitobacter*.

III.1.7. Confirmation en laboratoire de la résistance :

Durant notre enquête, et pour avoir une idée générale sur les antibiotiques, on a posé des questions sur les critères d'interprétation employer dans les laboratoires visité pour la diffusion sur disque, la détermination de la concentration critique et la concentration minimale inhibitrice (CMI). Les résultats son détaillé dans les tableaux (8,9).

Tableau 8 : Résistance des *Staphylococcus aureus* à la méticilline.

NOM DE LABORATOIRE	***Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline**			
	Méticilline10µg	**Oxacilline1µg**	**Céfoxitine10µg**	**Céffoxitine 30µg**
Ladouari Lab	+	-	-	+
EPH Tablat	-	-	-	-
EPESP Médéa	-	+	-	-
EPH Médéa	-	-	-	+
Ain Boucif Lab	-	-	-	-
Zaiour Lab	+	+	-	+
El Bey Lab	-	-	-	+
Benchikh Lab	-	-	-	+
Kakachi Lab	-	-	-	+
Nebhi Lab	-	-	-	+
Chifa Lab	+	+	-	+
Zitouni Lab	-	+	+	-
Kabache Lab	-	+	-	+
EPH Beni Slimane	-	-	-	-
Yedreg Lab	-	-	-	+

Le résultat ce cette item nous amène à dire que *Staphylococcus aureus* ne prouve aucune résistance aux antibiotique cité dans le tableau 8 dans les laboratoires suivant : EPH Tablat, Ain Boucif Lab et EPH Béni Slimane. Pour le reste des laboratoires elle prouve une résistance à des concentrations différentes.

Tableau 9 : Résistance des *Entérocoques résistants* à la vancomycine.

NOM DE LABORATOIRE	***Entérocoques résistants* à la vancomycine**		
	Vancomycine 5 µg	**Vancomycine 30 µg**	**Téilcoplanine 30 µg**
Ladouari Lab	-	+	-
EPH Tablât	-	-	-
EPESP Médéa	-	+	-
EPH Médéa	-	+	+
Ain Boucif Lab	-	-	-
Zaiour Lab	-	+	+
El Bey Lab	-	+	-
Benchikh Lab	-	-	-
Kakachi Lab	-	-	-
Nebhi Lab	-	+	-
Chifa Lab	-	+	-
Zitouni Lab	-	+	+
Kabache Lab	-	+	+
EPH Beni Slimane	-	-	-
Yedreg Lab	-	+	-

Entérocoques résistants se manifeste par une résistance aux antibiotique cité dans le tableau 9 dans les laboratoire suivant : Ladouari, EPESP Médéa, EPH Médéa, Zaiour lab, Elbay Lab, Nebih Lab, Chifa Lab, Zitouni lab, Kabache Lab, Yedreg Lab. Il est claire qu'*Entérocoques résistants* ne prouve aucune résistance au Vancomycine 5 µg pour tous les laboratoires.

III.1.8. Taux de la résistance bactérienne

Le taux de la résistance des bactéries dans la région de Médéa des quinze laboratoires est illustré dans la figure 22.

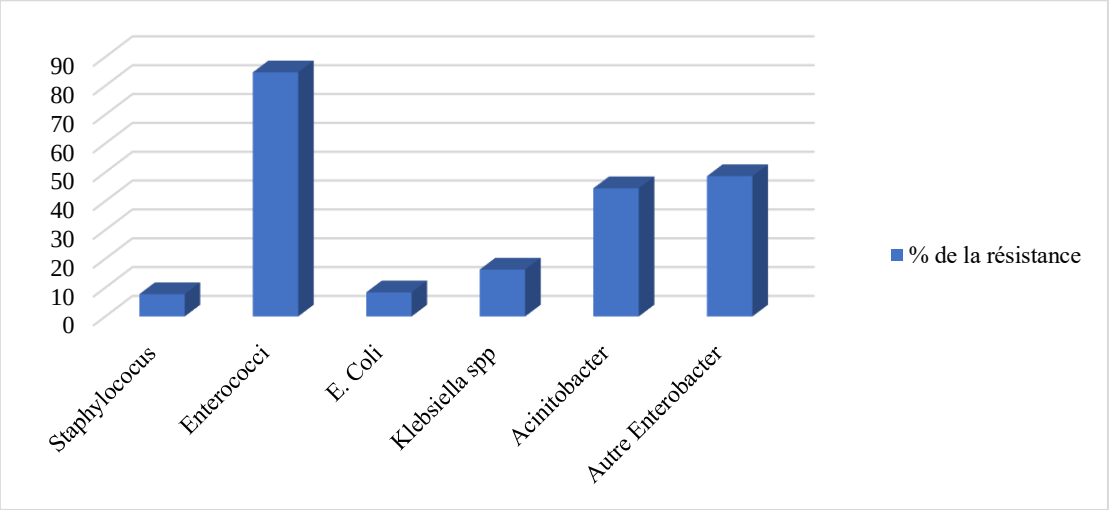


Figure 22 : Taux de la résistance bactérienne

D'après les résultats et les pourcentages obtenus dans la communauté de Médéa et dans la période de trois mois, les nombres sont nombre important (85% *Entérococi*, 49% autre *Enterobacter* et 44% *Acinitobacter*) malgré que le taux de résistance aux antibiotique est faible cette discordance est due probablement au type de l'enquête et les techniques utilisé.

III.2. Discussion

Cela fait une décennie que l'OMS, déclare son inquiétude pour l'antibiorésistance et indiquent qu'elle atteint désormais des niveaux dangereusement élevés dans toutes les régions du monde, plus particulièrement, dans les pays africains où la prévalence des agents pathogènes résistants aux antibiotiques est plus élevée en comparaison avec le reste du monde (**Tani et Arlet, 2014**).

Notre travail est principalement axé sur le diagnostic bactériologique de la culture des prélèvements purulents, fécaux, urinaires, et sanguin. Nous visons à déterminer la fréquence de prévalence des cinq principales bactéries multirésistantes et à évaluer leurs profils de résistances aux ATB chez les patients colonisés et infectés dans les établissements de soins étatique et publique des six régions de la wilaya de Médéa afin de mieux définir les stratégies thérapeutiques et préventives. Notre étude répond à cet objectif par la réalisation d'une enquête sur la charge des microorganismes multirésistants et la compréhension des techniques que les laboratoires des secteurs de soins utilisent pour l'identification et l'analyse de la sensibilité des échantillons des patients. Suite à notre étude approfondie (238 item).

À l'issue de notre étude, nous sommes parvenus à la constatation que les résultats de nombre des bactéries résistant par rapport aux nombre de bactéries sont variable d'un laboratoire à un autre dans la même région, de plus d'une région à une autre. Dans certaine laboratoire le taux des résultats positif est supérieur au 50% comme le cas d'*Entérococi* (85%) qui est la souche la plus dominante durant la période de notre enquête, suivis par l'*Enterobacter* (49%) et l'*Acinitobacte*r (49%). Cette variabilité dépend de type de prélèvement, technique de prélèvements et aux antécédents de prise d'ATB. Nos résultats des *Enterobacter* sont semblables à ceux de **Aly et al., (2008), Faye-Ketté (2008)**, **Ouédraogo et *al.*, (2011)**, et **Raza et *al.*, (2013)**. Par contre **Wassef et *al.*, (2012)**, il confirme nos résultats des *Entérococi,* et il à montrer dans ces résultats que les Cocci à Gram positif sont les plus fréquents par rapport au bacille Gram négatif. Une faible résistance a été noté pour les *staphylococcus aureus* (8%) tout au contraire des résultats rapportés par **Kanassoua (2015)** et **Abdoulaye et *al.* (2018),** qui ont montrés la présence majoritaire de Staphylococcus aureus dans leurs résultats des infections des sites opératoires. Conformément aux données de la littérature, le taux de résistance de l'espèce *klebsiella spp* est identique (15%) a celui indiqué par **Decré et *al.*, en 2000.** Cette différence dans la distribution bactérienne semble être liée à

plusieurs facteurs, notamment le type d'antibiotique prophylactique utilisé pour la prévention des infections, l'écologie microbienne des secteurs de soin, etc.

Au niveau mondial, les bactéries pathogènes les plus communes sont de plus en plus résistantes à un ou plusieurs antibiotiques. L'évolution la plus préoccupante concerne les Entérobactéries (telles qu'*Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*, fréquentes dans l'intestin humain), dont les souches multi-résistantes deviennent de plus en plus fréquentes. Il y a une dizaine d'années qu'on a constaté l'augmentation de la résistance de type « ESBL » **(CHRU Nancy, 2019).** Pourtant nos résultats des six régions de la Médéa sont faibles dans la période de trois mois, mais cela ne signifie pas qu'il ne présente pas de risque pour la santé humaine et on ne peut pas dire que son pourcentage restera constant mais les précautions nécessaires doivent être prise pour limiter sa propagation.

L'identification des souches isolées a été effectuée de manière automatique par VITEK 2 chez un seul laboratoire (Laboratoire de Zitouni qui se trouve au centre-ville de Médéa). Pour la deuxième méthode non automatisée, pratiquement ils utilisent la galerie API20E.

Selon une étude réaliser en France, plus de 90 % des souches de Staphylococcus aureus produisent une pénicillinase. Cependant, certains staphylocoques se sont dotés d'une résistance croisée entre les pénicillines M (Méticilline, Oxacilline) et les autres ß-lactamines en produisant une PBP et ayant une faible affinité pour ces composés. (**Dumitrescu et *al.*, 2010**). Une autre étude menée par en Algérie en ce qui concerne l'évolution des bactéries multirésistantes, surveillées depuis l'année 2000, montre par ailleurs, pour le *Staphylococcus aureus* résistant à la Méticilline (SARM), une ascension du taux de 35 % à 47 % entre 2000 et 2005, puis une diminution progressive de ce taux à 36.10% en 2016 (**Amhis, 2018**). En revanche, à l'échelle internationale, et précisément au Liban le taux de prévalence du SARM était de 27,6 %. (**Pascale Salameh, 2018**). Ces pourcentages restent élevés par rapport à nos résultats soit 8% est comme même résistant aux Méticilline a différente concentration.

Les entérocoques résistants à la Vancomycine et les bacilles à Gram négatif multirésistants continue d'augmenter rapidement. Ces bactéries résistantes aux antimicrobiens sont transmises chez les patients au niveau des secteurs de soins par la contamination de leur environnement ou par des vecteurs humains. Ces bactéries servent aussi de réservoir de résistance plasmidique aux antibiotiques qui sont transmis horizontalement entre les souches

et les espèces bactériennes (**Webb et *al.*, 2005**). Les Vancomycine, sont destinés à inhiber la synthèse de la paroi cellulaire mais qui sont incapables d'agir sur les bactéries Gram négatives en raison de leur structure. La couche épaisse de LPS sert de barrière naturelle contre ces molécules, ceci fait des bactéries Gram négatives intrinsèquement résistante aux glycopeptides (Vancomycine). Les résultats de notre investigation dévoilent sur une antibiorésistance des Entérocoques au Vancomycine a des concentrations de plus de 30 µg. Par ailleurs, chez les ERV (entérocoques résistants à la Vancomycine) et chez Staphylococcus aureus (SARM), la résistance est favorisée par l'acquisition de gêne van qui provoque des modifications au niveau de la structure des précurseurs du peptidoglycane, et cela diminue la capacité de liaison de la Vancomycine (**Reygaert, 2018)**.

Conclusion

La résistance bactérienne aux antibiotiques est un sujet majeur et problématique de société dont la cause principale est le mésusage des antibiotiques. Ce mémoire systématique nous a permis d'évaluer la prévalence de la résistance aux antibiotique cas de la wilaya de Médéa. Une collecte rétrospective des données provenant par le recueil des résultats d'analyse bactériologique auprès de quinze laboratoire de six régions de la wilaya de Médéa (Médéa, Berrouaghia, Ksar El Boukhari, Beni Slimane, Tablât, Ain Boucif).

Il faut d'abord admettre que les résultats obtenus sont très peu pour mettre un accent complet sur l'état de l'antibiorésistance dans une vaste région comme Médéa, en raison de manque de participation des établissements et des secteurs de santé, ce qui empêche la production de données de résistance régionale sur un grand nombre de souches.

En termes de la répartition globale des données analysés, il est notable que les infections urinaires constituaient la source majeure des isolats, avec une prédominance des entérobactéries estimée à 89%. Par ailleurs, *Klebsiella spp* était le germe le plus fréquent dans l'étiologie des infections urinaires (23%), suivi par *Acinitobacter* (18%), en fin *Staphylococcus* et *E. coli* de (13%). En plus de infections urinaire s'ajoute les abcès, avec une prédominance des entérobactéries, *Acinitobacter* et *E. coli* estimée à 65%. Ceci rejoignent les données antérieures issues d'autres études présentées au cours des années et dans divers pays.

À la lumière de ces résultats, en comparaison avec certains pays du monde entier, nous pouvons affirmer que la région de Médéa ne se trouve pas actuellement dans une situation de danger pour ce problème mondial. Cependant, cela ne signifie pas qu'il n'y a pas de raison de s'inquiéter ou d'être indifférent, car nos investigations ont clairement démontré que tous les laboratoires présents dans la région ne sont pas qualifiés avec les technologies nécessaires pour la détection et la surveillance de ces bactéries résistantes aux antibiotiques.

Pour limiter l'émergence et la diffusion des souches multirésistantes et préserver les molécules les plus actives. Des stratégies thérapeutiques efficaces doivent être définies, afin d'améliorer l'utilisation des antibiotiques, les programmes de bon usage antibiotique sont donc nécessaires pour tout établissement de santé, afin de permettre une amélioration globale de l'utilisation des antibiotiques, et ainsi espérer combattre la menace représentée par la

résistance bactérienne. Les résistances sont présentes dans tous les domaines : vétérinaires, hospitaliers mais aussi en ville, il est donc important que les professionnels de santé, mais aussi les patients se sentent impliquée.

Références bibliographiques :

Abbara S., Cazanave C., Dubée V., D'humières C., Jauréguiberry S., Kernéis S., Lefort A., Lepeule R., Pilmis B., Luong Nguyen L. 2020. Classement pragmatique des antibiotiques en fonction de leur spectre et de leur impact écologique à des fins éducatives : résultats d'une enquête Delphi pour le jeu éducatif « Dawaa », Médecine et Maladies Infectieuses, 50, 6. S60. https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.06.115

Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) .2020 La Pharmacopée française – ANSM (sante.fr) consulté le 05/05/2023 à 02 :00

Bouyahya, A., Bakri, Y., Et-touys, A., & Talbaoui, A. (2019). contre les bactéries Résistance aux antibiotiques et mécanismes d ' action des huiles essentielles contre les bactéries. December 2018. https://doi.org/10.3166/phyto-2019-0147

Ben Redjeb S, Boutiba-Ben Boubaker Iet Saidani M. 2010. L'antibiorésistance en Tunisie LART-Données 2008-2010. LAB-MDT-03 Tunis. 92p

Benouda, Amina & TAGAJDID, M. (2008). ANTIBIOGRAMME : CHOIX, INTERPRETATION ET LIMITES. Technologies de Laboratoire, 3 (10), 5p.

Burger S., Exinger J., Gasser S., Heidt A., Simonin J., Meunier O. 2019. Paramétrer et développer son système d'information du laboratoire pour des données épidémiologiques fiables et utiles à l'EOH, Revue Francophone des Laboratoires, 516 : 26-31. https://doi.org/10.1016/S1773-035X(19)30489-7.

Caron F. L'antibiogramme. 2012. Un quadruple outil pour le clinicien. Journal des Anti-infectieux (2012) 14, 168-174 Cavallo JD, et al. Bêtalactamines. EMC-Maladies Infectieuses 1 (2004) 129–202

Cavallo JD, et al. Bêtalactamines. EMC-Maladies Infectieuses 1 (2004) 129–202

ChapElAin L. 2023. L'antibiorésistance, une menace de premier plan. Actualités Pharmaceutiques, 62, (627) : 23-26. https://doi.org/10.1016/j.actpha.2023.03.043.

Coignard B. 2019. Antibiorésistance : la situation en France et dans le monde, Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 203 : 159-169, https://doi.org/10.1016/j.banm.2019.02.006.

Decré D. 2012. Acinetobacter baumannii et résistance aux antibiotiques : Un modèle d'adaptation, Revue Francophone des Laboratoires, 441 : 43-52. https://doi.org/10.1016/S1773- 035X(12)71412-0.

Deboscker S. Meunier O. 2021. De la détection d'une bactérie hautement résistante aux antibiotiques émergente à la gestion d'une épidémie, Revue Francophone des Laboratoires, 537 : 49-55. https://doi.org/10.1016/S1773-035X(22)00032-6.

Id, H. A. L. (2010). Transfert d ' un gène de résistance aux beta-lactamines blaCTX-M9 entre Salmonella et les entérobactéries de la flore intestinale humaine : influence d ' un traitement antibiotique To cite this version : HAL Id : tel-00449376 Transfert d ' un gène de résistance aux β - lactamines bla CTX-M-9 entre Salmonella et les entérobactéries de la flore intestinale humaine : impact d ' un e antibiothérapie.

Id, H. A. L. (2010). Transfert d ' un gène de résistance aux beta-lactamines blaCTX-M9 entre Salmonella et les entérobactéries de la flore intestinale humaine : influence d ' un traitement antibiotique To cite this version : HAL Id : tel-00449376 Transfert d ' un gène de résistance aux β - lactamines bla CTX-M-9 entre Salmonella et les entérobactéries de la flore intestinale humaine : impact d ' un e antibiothérapie.

Id, H. A. L. (2020). La résistance aux antibiotiques des bactéries les plus communément rencontrées dans les infections communautaires état des lieux en 2019 Anaïs Veyssiere To cite this version : HAL Id : dumas-02432394 DIPLOME D ' ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE Présentée et soutenue publiquement.

Legrand, O. (2017). Implication du pharmacien hospitalier dans la prise en charge des infections à bactéries multirésistantes : revue de pertinence des prescriptions de piperacilline / tazobactam et épargne des antibiotiques à large spectre au Centre Hospitalier d ' Aubagne To cite this version : HAL Id : dumas-01609188.

Lebeaux, D., Lucet, J.C. & Barbier, F.S. Nouvelles recommandations pour les infections associées au biofilm : implications en réanimation. Réanimation 25, 308–317 (2016). https://doi.org/10.1007/s13546-016-1182-7

Lozniewski, A., & Rabaud, C. (2010). Résistance bactérienne aux antibiotiques. Fiches conseils pour la prévention du risque infectieux-Infections associées aux soins. CCLIN SudEst. 8p

Marcel JP. 2005. L'antibiogramme et son impact médical. Antibiotiques ; 7 : 53-58 Meunier O., Deboscker S. 2021. Bactéries multirésistantes aux antibiotiques, bactéries hautement résistantes émergentes : prise en charge du patient hospitalisé, Revue Francophone des Laboratoires, 537 : 56-61, https://doi.org/10.1016/S1773-035X(22)00033-8.

MOREAU S. L'adsorption et l'environnement. ENS, 2003.Site internet officiel : http://culturesciences.chimie.ens.fr/ladsorption-et-lenvironnement, consulté le 25/04/ 2023.

Muylaert, A., & Mainil, J. G. (2012). Résistances bactériennes aux antibiotiques : les mécanismes et leur « contagiosité ». 109–123.

Odonkor, S. T., & Addo, K. K. (2011). Review article Bacteria Resistance to Antibiotics : Recent Trends and Challenges. 2(4), 1204–1210.

Peramo A. 2019. Modification sélective de protéines en milieu biologique par réaction de Suzuki-Miyaura nanocatalysée. Pharmacie galénique. Université Paris Saclay (COMUE), 2019. 176p .

Pierrot, S. (2018). Portage de bactéries multirésistantes en structures d ' accueil pour personnes âgées : évaluation d ' une politique de dépistage cible en fonction des facteurs de risque Sandra Pierrot To cite this version : HAL Id : hal-01731689 soutenance et mis à disposition de l ' ensemble de la Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr.

Song Y.G. 2012. The history of antimicrobial drug development and the current situation. The Korean Society of Infectious Diseases; Korean Society for Antimicrobial Therapy. 44 (4) : 263 – 268. doi.org/10.3947/ic.2012.44.4.263

YALA D., MERAD A.S., MOHAMEDI D., OUAR KORICH M.N. 2001. Médecine du Maghreb, n°91. 8p

Varela, M. F., & Kumar, S. (2014). Molecular mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents Molecular mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. March.

Zhang, F. (2022). The Mechanism of Bacterial Resistance and Potential Bacteriostatic Strategies.

Annexe 01 : Tableau des antibiotiques

	FAMILLE				DCI
INHIBITEURS DE LA SYNTHÈSE DES ENVELOPPES BACTÉRIENNES	**BÊTA-LACTAMINES**	**PÉNICILLINES**	Pénicillines du groupe A		*Amoxicilline* *Amoxicilline + Acide clavulanique* *Ampicilline* *Ampicilline + Sulbactam*
			Pénicillines du groupe G ET V		*Benzathine benzylpenicilline* *Benzathine pénicilline (forme long retard)* *Benzathine phenoxymethylpenicilline* *Pénicillines G = benzylpénicilline sodique* *Pénicilline V*
			Pénicillines du groupe M		*Cloxacilline* *Oxacilline*
			Carboxypénicillines		*Ticarcilline* *Ticarcilline + Acide clavulanique*
			Uréidopénicillines		*Pipéracilline* *Pipéracilline + Tazobactam*
			Aminidopénicillines		*Pivmécillinam*
			Témocilline		*Témocilline*
		CARBAPÉNÈMES			*Ertapénem* *Imipénem + Cilastatine* *Méropénem*
		MONOBACTAME			*Aztréonam*
		CÉPHALOSPORINES	Céphalosporines de 1ère génération (C1G)		*Céfaclor* *Céfadroxil* *Céfalexine* *Céfalotine* *Céfazoline* *Céfradine*
			Céphalosporines de 2ème génération (C2G)		*Céfamandole* *Céfoxitine* *Céfuroxime sodique* *Céfuroxime axétil*
			Céphalosporines de 3ème génération (C3G)	C3G orales	*Céfixime* *Cefpodoxime proxétil* *Céfodiam hexétil*
				C3G injectables	*Céfépime* *Céfotaxime* *Cefpirome* *Ceftazidime*

					Ceftriaxone
		FOSFOMYCINE			*Fosfomycine Fosfomycine trométamol*
		GLYCOPEPTIDES			*Teicoplanine Vancomycine*
		LIPOPEPTIDE			*Daptomycine*
		POLYMYXINES			*Polymyxine E ou colistine*
INHIBITEURS DE LA SYNTHÈSE DES PROTÉINES	**AMINOSIDES**				*Amikacine sulfate Gentamicine Neomycine (associée) Nétilmycine Spectinomycine Streptomycine Tobramycine*
	MACROLIDES ET APPARENTÉS	**MACROLIDES VRAIS**			*Amphotericine B Azithromycine Clarithromycine Érythromycine Josamycine Midécamycine Roxithromycine*
		LINCOSAMIDES			*Clindamycine Lincomycine*
		KÉTOLIDES			*Télithromycine*
		SYNERGISTINES			*Pristinamycine*
	PHÉNICOLES				*Thiamphénicol*
	CYCLINES				*Chlortetracycline Doxycycline Lymécycline Méthylènecycline Minocycline Tigécycline*
	ACIDES FUSIDIQUES				*Acide fusidique*
	OXAZOLIDINONES				*Linézolide Tedizolid*
INHIBITEURS DE LA SYNTHÈSE DES ACIDES NUCLÉIQUES	**QUINOLONES**	**QUINOLONES URINAIRES**	**QUINOLONES 1ÈRE GÉNÉRATION**		*Acide pipémidique Fluméquine*
			FLUOROQUINOLONES		*Énoxacine Lomefloxacine Norfloxacine*
		QUINOLONES SYSTÉMIQUES	**FLUOROQUINOLONES**		*Ciprofloxacine Ofloxacine Péfloxacine*
		QUINOLONES ANTIPNEUMOCOCCIQUES	**FLUOROQUINOLONES**		*Lévofloxacine Moxifloxacine*
	QUINOLÉINE				*Hydroxyquinoléine*
	MUPIROCINE				*Mupirocine*
	AUTRES				*Rifamycine*

INHIBITEURS DE LA SYNTHÈSE DE L'ACIDE FOLIQUE	**SULFAMIDES**		*Sulfadiazine* *Sulfadiazine* *Pyriméthamine* *Sulfaméthizol* *Sulfafurazole +* *Érythromycine* *Sulfaméthoxazole +* *Triméthoprime* *(Cotrimoxazole)*
MÉCANISMES COMPLEXES OU MÉCONNUS	**PRODUITS NITRÉS**	**NITROFURANES**	*Nitrofurantoïne* *Nifuroxazide*
		NITRO-IMIDAZOLES	*Métronidazole* *Ornidazole* *Tinidazole*
	ANTITUBERCULEUX		*Éthambutol* *Isoniazide* *Isoniazide +* *Rifampicine* *Pyrazinamide* *Pyrazinamide +* *Isoniazide +* *Rifampicine* *Rifabutine* *Rifampicine*

Annexe 02:

Micro-organismes multirésistants et soins de santé :enquête mondiale de l'OMS sur la base de données de laboratoire

Formulaire Pour La Collecte De Données

Nom de l'établissement de soins aigus …….

Nom du laboratoire …….

Type d'établissement de soins aigus

Public ☐ privé ☐ sans but lucratif ☐ général ☐ universitaire ☐

Autre……

Nombre total de lits : <200 ☐ 205-500 ☐ 501-1000 ☐ >1000 ☐

Le laboratoire emploie-t-il un microbiologiste clinicien ?

OUI ☐ NON ☐

Isolats cliniques de laboratoire issus de la mise en culture

De sang et d'urine (collectes dans trois mois)

Période de l'enquête : Du ……..au… ……..

- Nombre totale de paires d'hémoculture (flacon aérobie +flacon anaérobie) analysé par an (approx) …….
- Nombre totale de paires d'hémoculture (flacon aérobie +flacon anaérobie) Analysé pendant la période de l'enquête …….
- Nombre totale d'échantillons d'urine de patients hospitalisés analysé par an (approx) …….
- Nombre totale d'échantillons d'urine de patient hospitalisés analysé pendant la période de l'enquête ……..
- Nombre totale d'échantillons De pus de patient hospitalisés analysé pendant la période de l'enquête
- Nombre totale d'échantillons de coproculture de patient hospitalisés analysé pendant la période de l'enquête

	Hémocultures positives (semaine de l'enquête)	Culture d'urine positive (semaine De l'enquête)	Pus	Coproculture
Nombre total identifié de micro-organismes à Gram positif	.....	.....	.....	.....
Nombre total de *staphylococcus aureus*	.....	.....	.....	.....
Nombre de SARM	.....	.....	.....	.....
Nombre total d'*Enterococci Spp*	.....	.....	.....	.....
Nombre d'ERV	.....	.....	.....	.....
Nombre total identifié de micro-organismes à gram négatif	.....	.....	.....	.....
Nombre total d'*E.coli*	.....	.....	.....	.....

Nombre d*'E. coli* de type EBLSE	……	……	……	……
Nombre *d'E. coli* de type ERC	……	……	……	……
Nombre total de *Klebsiella Spp*	……	……	……	……
Nombre total de *Klebsiella Spp.* De type EBLSE	……	……	……	……
Nombre total de *Klebsiella Spp*. De type ERC	……	……	……	……
Nombre d'autre EBLSE *Enterobacteriacea Spp* (hors *E. coli* et *Klebsiella Spp)*	……	……	……	……
Nombre d'autre *Enterobacteriacea Spp* de type ERC (hors *E. coli* et *Klebsiella Spp)*	……	……	……	……
Nombre d'*Acinetobacter Spp*	……	……	……	……
Nombre *d'Acinetobacter Spp* multirésistants	……	……	……	……
Nombre total de champignons (levures y compris)	……	……	……	……
Nombre total pour les autres espèces non bactériennes, non fongiques	……	……	……	……

Identification en laboratoires

Des micro-organismes multirésistants

Identification de *staphylococcus aureus*

Coloration gram OUI ☐ NON ☐

Coagulation (lame ou tube) OUI ☐ NON ☐

Méthode non automatisée OUI ☐ NON ☐

Si oui, indiquer la méthode (API, etc.) ……..

Méthode automatisé OUI ☐ NON ☐

Si oui, veuillez préciser (virtek, phoenix, MALDI-TOF, etc.)……

Autres méthodes d'identification (moléculaires et non moléculaires)……..

Identification des *Enterococcus spp*

Coloration gram OUI ☐ NON ☐

Groupage des streptocoques de lancefield OUI ☐ NON ☐

Méthode non automatisée OUI ☐ NON ☐

Si oui, indiquer la méthode (API, etc.) ……..

Méthode automatisé OUI ☐ NON ☐

Si oui, veuillez préciser (virtek, phoenix, MALDI-TOF, etc.)……

Autres méthodes d'identification (moléculaires et non moléculaires)……..

Identification des *Enterobacteriaceae spp*

Coloration gram OUI ☐ NON ☐

Gélose chromogène OUI ☐ NON ☐

Si oui, nom de fabricant ……

Méthode non automatisée OUI ☐ NON ☐

Si oui, indiquer la méthode (API, etc.) ……..

Méthode automatisé OUI ☐ NON ☐

Si oui, veuillez préciser (virtek, phoenix, MALDI-TOF, etc.)……

Autres méthodes d'identification (moléculaires et non moléculaires)……..

Confirmation en laboratoire

De la résistance

En matières d'antibiotiques, quels critères d'interprétation emploie votre laboratoire pour la diffusion sur disque, la détermination de la concentration critique et la concentration minimale inhibitrice (CMI) ?

CLSL OUI ☐ NON ☐

EUCAST OUI ☐ NON ☐

BSAC OUI ☐ NON ☐

Autre :……

SARM (*staphylococcus aureus* résistant à la méticilline)

Méthode de diffusion sur disque

Si oui, indiquer le disque d'antibiotique utilisé :

Méticilline 10µg OUI ☐ NON ☐

Oxacilline 1µg OUI ☐ NON ☐

Céfoxitine 10 µg OUI ☐ NON ☐

Céffoxitine 30 µg OUI ☐ NON ☐

E-test OUI ☐ NON ☐

CIM (méthode du bouillon ou dilution en gélose) OUI ☐ NON ☐

Méthode de test de sensibilité non automatisé OUI ☐ NON ☐

Si oui, veuillez précisez ……

……..

Méthode de test de sensibilité automatisé OUI ☐ NON ☐

Si oui, veuillez précisez (vitek, Phoenix, etc.)……

Autres méthodes (moléculaires et non moléculaires)……..

ERV (*entérocoques* résistants à la vancomycine)

Méthode de diffusion sur disque OUI ☐ NON ☐

Si oui, indiquer le disque d'antibiotique utilisé :

Vancomycine 5µg OUI ☐ NON ☐

Vancomycine 30µg OUI ☐ NON ☐

Téilcoplanine 30 µg OUI ☐ NON ☐

E-test OUI ☐ NON ☐

CIM (méthode du bouillon ou dilution en gélose) OUI ☐ NON ☐

Méthode de test de sensibilité non automatisé OUI ☐ NON ☐

Si oui, veuillez précisez ……

……..

Méthode de test de sensibilité automatisé OUI ☐ NON ☐

Si oui, veuillez précisez (vitek, Phoenix, etc.)……

Autres méthodes (moléculaires et non moléculaires)……..

EBLSE (*entérobactéries* productrices de β-lactamase à spectre étendu)

La présence d'EBLSE est confirmée par :

Gélose chromogène EBLSE OUI ☐ NON ☐

Si oui, nom du fabricant …….

Disque combinés EBLSE OUI ☐ NON ☐

Si oui, nom de fabricant ……..

Approximation sur disque OUI ☐ NON ☐

E-test EBLSE OUI ☐ NON ☐

CIM (méthode du bouillon ou dilution en gélose) Pour les céphalosporines de 3 *eme* générations

OUI ☐ NON ☐

Méthode de test de sensibilité non automatisé OUI ☐ NON ☐

Si oui, veuillezprécisez ……

……..

Méthode de test de sensibilité automatisé OUI ☐ NON ☐

Si oui, veuillez précisez (vitek, Phoenix, etc.)……

Autres méthodes (moléculaires et non moléculaires)……..

ERC (*entérobactéries* résistantes aux carbapénèmes)

La présence d'ERC est confirmée par :

Gélose chromogène ERC

Si oui, nom de produit fabricant ……..

Test Hodge modifié OUI ☐ NON ☐

CIM (méthode du bouillon ou dilution en gélose) OUI ☐ NON ☐

pour les carbapénèmes

Méthode de test de sensibilité non automatisé OUI ☐ NON ☐

Si oui, veuillez précisez ……

……..

Méthode de test de sensibilité automatisé OUI ☐ NON ☐

Si oui, veuillez précisez (vitek, Phoenix, etc.)……

Autres méthodes (moléculaires et non moléculaires)……..

Contrôle de qualité en laboratoire

Les plaques de gélose utilisées au laboratoire sont :

Des milieux prêts à l'emploi achetés sur le marché OUI ☐ NON ☐

De milieux préparés au laboratoire OUI ☐ NON ☐

S'ils sont préparés au laboratoire, en contrôlez-vous la qualités OUI ☐ NON ☐

Préciser les organismes de contrôle qualité utilisés pour les testes de sensibilité au laboratoire

SARM NON ☐ ATCC ☐ NCTC ☐ autre ☐

Si vous avez coché « autre » merci de préciser …….

ERC NON ☐ ATCC ☐ NCTC ☐ autre ☐

Si vous avez coché « autre » merci de préciser …….

ERC NON ☐ ATCC ☐ NCTC ☐ autre ☐

Si vous avez coché « autre » merci de préciser …….

BLSE NON ☐ ATCC ☐ NCTC ☐ autre ☐

Si vous avez coché « autre » merci de préciser …….

Votre laboratoire participe-t-il au programme externe

de contrôle de la qualité ? OUI ☐ NON ☐

Votre pays est-il doté d'un laboratoire de référence pour la confirmation des ERC et des autres micro-organismes multirésistants

OUI ☐ NON ☐ ne sait pas ☐