

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2016

THESE N°: 52

**ANTIBIOTHERAPIE DES BACTERIES
MULTIRESISTANTES**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Zineb SKALI

Née le 16 Février 1991 à Salé

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Résistance bactérienne – Evolution – Conseils en antibiothérapie.

JURY

Mr. Y. CHERRAH

Professeur de Pharmacologie

PRESIDENT

Mr. J. EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

RAPPORTEUR

Mr. Y. RAHALI

Professeur de Pharmacie Galénique

Mr. R. EL MOUSSAOUI

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Mr. H. EL SAYEGH

Professeur d'Urologie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا
إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CH
KILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSaid Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACoubi Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAoui Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADN AOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSouda Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAoui Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSouda Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*

Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne

Pr. DIMOU M'barek*
 Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
 Pr. EL MESNAOUI Abbes
 Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
 Pr. HDA Abdelhamid*
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Cardiologie– **Dir. HMIMV**
 Urologie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
 Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 Pr. GAOUZI Ahmed
 Pr. MAHFOUDI M'barek*
 Pr. MOHAMMADI Mohamed
 Pr. OUADGHIRI Mohamed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 Pr. BEN SLIMANE Lounis
 Pr. BIROUK Nazha
 Pr. CHAOUIR Souad*
 Pr. ERREIMI Naima
 Pr. FELLAT Nadia
 Pr. HAIMEUR Charki*
 Pr. KADDOURI Nouredine
 Pr. KOUTANI Abdellatif
 Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 Pr. OUAHABI Hamid*
 Pr. TAOUFIQ Jallal
 Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
 Urologie
 Neurologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neurologie
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
 Pr. BENOMAR ALI
 Pr. BOUGTAB Abdesslam
 Pr. ER RIHANI Hassan
 Pr. EZZAITOUNI Fatima
 Pr. LAZRAK Khalid*
 Pr. BENKIRANE Majid*
 Pr. KHATOURI ALI*
 Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
 Neurologie – **Doyen Abulcassis**
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Néphrologie
 Traumatologie Orthopédie
 Hématologie
 Cardiologie
 Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation - **Inspecteur du SS**
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale

Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie

Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOUE Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtiham
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL

Parasitologie

Anesthésie réanimation - **Directeur ERSSM**

Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*

Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Parasitologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 Pr. BENSEFFAJ Nadia
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique
 Immunologie
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie

Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHANIMI Zineb
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

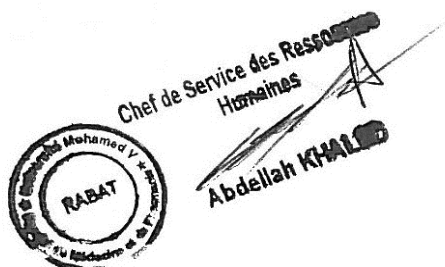
2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootechnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015





DEDICACE

A mon père ABDELAZIZ SKALI

*Aucun mot, aussi expressif qu'il soit ne saurait remercier à sa juste valeur, L'être
qui a consacré sa vie à parfaire mon éducation avec un dévouement inégal associé
à beaucoup de sacrifice.*

Tes prières et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours.

*Je te remercie pour toutes ces années de sacrifice et pour le bien que tu m'as fait,
je te remercie pour ta patience et ta compréhension lorsque tu m'as suivis
pendant toutes ces années.*

*Toutes les lettres ne sauraient former les mots qu'il faut et tous les mots ne
sauraient exprimer ma gratitude, mon amour, mon Respect, ma reconnaissance ;
alors, c'est tout simplement que je te dédie cette thèse*

Quoique je fasse, je ne te remercierai jamais autant.

J'espère de tout mon coeur qu'en ce jour tu es fière de moi.

*Que ce travail soit un hommage aux énormes
sacrifices que tu t'es imposé afin d'assurer mon bien
être*

Que Dieu te garde et te procure longue vie.

Merci papa.

A ma mère KHADIJA DRISSI LAHSSINI

A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans.

*Je ne trouve pas les mots pour traduire tout ce que je ressens
envers une mère exceptionnelle dont j'ai la fierté d'être la fille.*

*Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de
tendresse*

Tes prières ont été pour moi un grand soutien tout au long de mes études.

*Tu es le socle de notre famille, le rempart sur lequel nous tes enfants pouvons
toujours compter.*

*Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites
pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de donner depuis que tu m'as mise au
monde.*

*Cette thèse, je te la dédie, elle est le fruit de ton soutien permanent. Parfois, je
reste ébahi devant autant de tendresse et d'amour, autant de modestie et de
simplicité, ton coeur n'a jamais connu de rancœur ni d'amertume, toujours si
bonne et si aimable. J'espère ne jamais te décevoir et être toujours à la hauteur de
tes attentes.*

*Tu mérites tout le bonheur du monde. J'implore Dieu de t'accorder longue vie
pleine de bonheur.*

Merci maman.

A ma sœur Skali Fatima Zohra, son epoux Mehdi et ma niece Rana El guebah

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être. C'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers vos critiques que je me suis réalisée. J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi. Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour. Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie

A mon très cher frère Skali Ismail,

Aucun mot, aucune phrase ne peut exprimer mes sentiments profonds d'amour.

Tu es mon ami. Nous avons partagé des souvenirs agréables

*En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour
toi*

Ce travail vous est précisément dédié

Que son contenu exprime toute l'estime, le dévouement,

le respect et l'amour que je porte pour toi

*Je te souhaite de tout mon coeur une vie pleine de succès, bonheur, santé, réussite
et que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.*

A Mlle Zohra Laaliloui et Mlle Fidaa ZAIDI

*Du Début à la fin vous avez été présent. Vous m'avez offert ce qu'il y a plus
cher : l'amitié.*

*Et j'ai eu le privilège de trouver une deuxième famille à vos côtés
Votre aide, votre présence, votre amour ont été d'une grande importance dans
ma vie, c'est un réconfort de vous avoir à mes cotés.*

*Voici le reflet de l'amitié, de la bonne entente, et De l'aboutissement de tous vos
efforts pour faire de moi ce que je suis.*

*Ce travail vous ait dédié avec toute ma reconnaissance Et mon amitié sincère.
Que le Tout Puissant, notre Dieu, vous comblez de joie, De longévité, de santé,
et vous accordez le succès Auquel nous avons tous droit!*

Je vous aime.



À mes amis et confrères

Votre présence, vos conseils et votre Amitié m'ont été d'une grande aide. En reconnaissance de votre soutien incontestable et de votre encouragement, Je vous dédie ce travail. Dieu vous bénisse et vous garde !

Du fond du coeur et de toute âme, merci à tous

REMERCIEMENTS

A Notre Maître et Président de Thèse

Monsieur Yahia CHERRAH

*Professeur de Pharmacologie à la Faculté de Médecine et de Pharmacie
et chef du laboratoire pharmacologie- toxicologie*

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de mon jury de thèse. Vous nous avez accueillis avec beaucoup de gentillesse et d'égard. Votre compétence, vos qualités humaines et surtout la clarté et la simplicité de votre enseignement ont suscité en nous une profonde admiration. Veuillez accepter, cher maître, l'assurance de mon estime et de mon profond respect.

Merci

A notre Maitre et Rapporteur de Thèse

Monsieur Jaouad EL HARTI

*Professeur de Chimie thérapeutique à la Faculté de Médecine et de Pharmacie et
Responsable de la Stérilisation à l'hôpital ibn Sina Rabat*

*Je vous suis infiniment reconnaissante pour Votre investissement dans ce travail
Votre amabilité, votre sérieux, votre compétence, votre pragmatisme et surtout
vos qualités humaines m'ont beaucoup marquée. Vous m'avez toujours réservé un
bon accueil Malgré vos obligations professionnelles. Je suis très heureuse de
pouvoir exprimer ma profonde gratitude pour tous les efforts que vous avez
déployés et l'oreille attentive que vous m'avez accordés afin que ce travail puisse
aboutir. Pour tous ce que vous m'avez enseignés avec amour, patience et passion,
Veuillez recevoir, cher maître, l'expression de ma profonde considération.*

Merci



A notre Maitre et Juge de Thèse

Monsieur Younes RAHALI

Professeur de Pharmacie Galénique à la Faculté de Médecine et de Pharmacie

*Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant
de siéger parmi les membres de jury de cette thèse.*

*Votre sympathie et votre gentillesse nous encouragent et nous incite d'avantage
à vouloir puiser de votre savoir.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de notre gratitude et de notre
estime.*

Merci



A notre Maître et Juge de Thèse

Monsieur Rachid EL MOUSSAOUI

*Professeur d'Anesthésie et Réanimation à la Faculté de Médecine
et de Pharmacie*

*C'est pour nous un honneur de vous avoir dans notre jury. Merci pour la
simplicité que vous avez témoigné en acceptant de siéger parmi notre
jury de thèse*

Permettez nous de vous remercier et à vous exprimer notre respect.

Merci

À notre maître et juge de thèse

Monsieur Hachem El Sayegh

Professeur d'urologie à la faculté de médecine et de pharmacie

Nous sommes particulièrement touchés par la spontanéité et la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.

Nous Vous remercions ce grand honneur que vous nous faites.

Veillez accepter, cher maître, ce travail avec toute notre estime et haute vénération.

*LISTE
DES ILLUSTRATIONS*

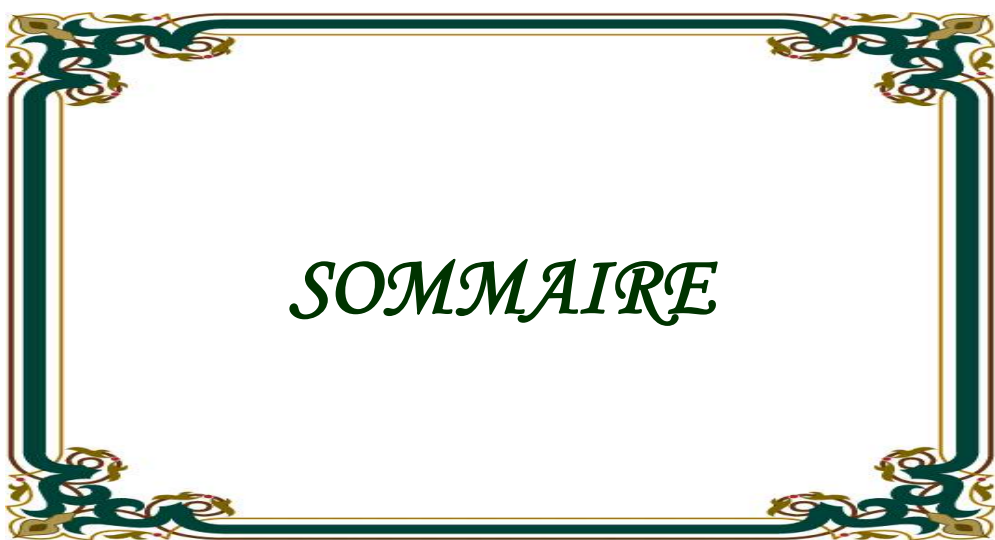
LISTE DES FIGURES

Figure 1: Chronologie de découverte des antibiotiques (Singh et Barrett, 2006)	9
Figure 2 : Structure de la polymyxine M (Kipnis et Guery, 2010)	13
Figure 3: Structure de la Gramicidine	14
Figure 4: Structure de la rifampicine.....	18
Figure 5: Structure de quelques quinolones de différentes générations.....	19
Figure 6: Régions fonctionnelles des quinolones.....	22
Figure 7: Croissance rapide de production de penicillinase par <i>Staphylococcus aureus</i> (Bush, 1997; Medeiros, 1997; Tankovic et al., 1997; Bush, 2004)	25
Figure 8: Evolution de la résistance de <i>Staphylococcus aureus</i> résistants à la méthiciline à d'autres antibiotiques (Tankovic et al., 1997).....	27
Figure 9 : Aspect de <i>Staphylocoque aureus</i> en microscopie électronique	37
Figure 10 : Composition de la cassette	38
Figure 11 : Les structures représentatifs de base d'éléments de SCCmec	39
Figure 12 : Structure chimique du linézolide.	43
Figure 13 : La famille des TEMs	51

Figure 14 : Antibiotogrammes d'une souche de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> surproduisant la céphalosporinase naturelle, AmpC.....	67
Figure 15 : Antibiotogramme d'une souche de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> présentant une altération de la porine OprD	71
Figure 16 :Groupe d' <i>Acinetobacter baumannii</i>	77
Figure 17 : Aspect en coloration de Gram d'un <i>Streptocoque pneumoniae</i> dans du liquide céphalorachidien (LCR).	90
Figure 18 : Aspect en coloration de Gram des <i>Streptocoque pneumoniae</i> dans un frottis d'hémoculture	90
Figure 19 : Antibiothérapie empirique des pneumonies aiguës communautaires traitées en ambulatoire	94
Figure 20 : Antibiothérapie empirique des pneumonies aiguës communautaires traitées en hospitalisation	95
Figure 21 : Aspect d'un <i>Entérocooccus faecalis</i> en microscope optique.....	98
Figure 22 : Moyens de transmissions des bactéries en milieu hospitalier	111

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Classification des antibiotiques qui ciblent la paroi bactérienne ...	11
Tableau II : Classification des antibiotiques qui ont pour cible les ribosomes .	16
Tableau III : Différents caractères bactériologiques de <i>Staphylococcus aureus</i>	36
Tableau IV : Taxonomie de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	64
Tableau V: Classification d' <i>Acinetobacter baumannii</i> selon Bergey's manual	75
Tableau VI: Caractères morphologiques d' <i>Acinetobacter baumannii</i>	76



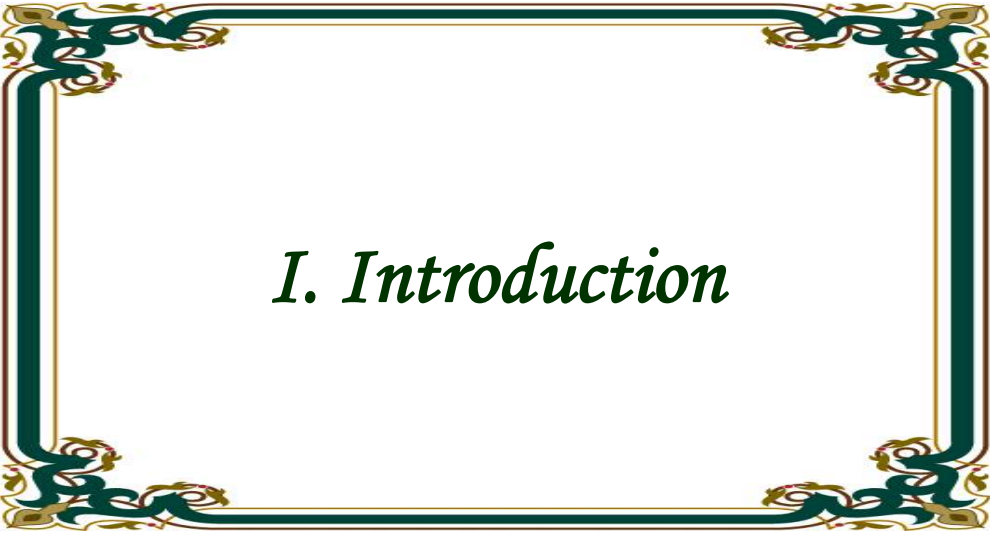
I. INTRODUCTION	1
II. HISTORIQUE.....	4
III. GENERALITÉS SUR LES ANTIBIOTIQUES.....	8
III.1. Définition :	8
III.2. Classification et mode d'action des antibiotiques :	9
III.2.1. Les antibiotiques qui ciblent la paroi bactérienne :	10
III.2.2. Les antibiotiques qui ciblent la membrane plasmique.....	13
III.2.2.1. Les polypeptides tensio-actifs.....	13
III.2.2.2. Les polypeptides non tensio-actifs	14
III.2.3. Les antibiotiques qui ciblent les ribosomes.....	15
III.2.4. Les antibiotiques qui ciblent l'ARN	18
III.2.5. Les antibiotiques qui ciblent l'ADN	19
III.3. Les résistances aux antibiotiques	23
III.3.1 La résistance bactérienne naturelle	23
III.3.2. La résistance acquise	23
III.3.2.1. Résistance par mutation chromosomique.....	23
III.3.2.2. La résistance par acquisition de gènes	24
III.3.3. Evolution des bactéries résistantes aux antibiotiques	25
IV. EPIDEMIOLOGIE DE LA RESISTANCE BACTERIENNE.....	29
V. DEFINITION DES BMR.....	32
VI. Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline (SARM)	34
VI.1. Taxonomie	35

VI.2. Caractères bactériologiques	36
VI.3. Mécanismes de résistance à la méthicilline	38
VI.4. Stratégies antibiotiques en cas d'infection à SARM	40
VII. ENTEROBACTERIES PRODUCTRICES DE BETA-	
LACTAMASES A SPECTRE ELARGI	48
VII.1 Caractère morphologiques	49
VII.2 Différents types de BLSE	50
VII.2.1 Anciennes BLSE.....	50
VII.2.1.1 BLSE de type TEM (Temoneira - nom du patient).....	50
VII.2.1.2 BLSE de type SHV (Sulphydryl variable)	51
VII.2.2 Nouvelles BLSE	52
VII.2.2.1 BLSE de type CTX-M (Céfotaximase -Munich)	52
VII.2.2.2 BLSE de type PER (Pseudomonas extended resistance)	52
VII.2.2.3 BLSE de type VEB (Vietnam Extended-spectrum Beta-lactamase)	53
VII.2.2.4 BLSE de type GES (Guyana Extended-Spectrum Beta-lactamase)	53
VII.2.2.5 BLSE de type OXA (Oxacillinase)	54
VII.3 Traitement des infections dues à entérobactéries productrices de carbapénèmases.....	55
VIII. PSEUDOMONAS AERUGINOSA MULTIRESISTANT (PAR)	63
VIII.1 Taxonomie.....	63
VIII.2 Caractéristiques	65
VIII.3 Résistance aux β -lactamines	65

VIII.3.1 Modification de mécanismes intrinsèques.....	65
VIII.3.2. Surproduction de la céphalosporinase naturelle, AmpC	66
VIII.3.3. Surproduction des systèmes d'efflux actif	68
VIII.3.4. Altération de la porine OprD	70
VIII.3.5. Acquisition d'ADN étranger.....	71
VIII.4 Traitement des infections dues à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> multirésistant.....	72
IX. ACINETOBACTER BAUMANNII MULTI RESISTANT (BAR)	74
IX.1 Taxonomie	75
IX.2. Caractères morphologiques	76
IX.3. Résistance acquise aux β -lactamines	77
IX.3. 1. β -lactamase de classe A et BLSE	77
IX.3. 2. β -lactamase de classe C	78
IX.3. 3. Résistance acquise aux carbapénèmes	78
IX.3. 3.1. Les β -lactamases de Classe B (métaallo- β -lactamases, M β L)....	78
IX.3. 3.2. Les β -lactamases de Classe D (appelées oxacillinases).....	79
IX.3. 4. Diminution de la perméabilité membranaire.....	82
IX.3. 5. Efflux	83
IX.3.6 Modification de PLPs.....	84
IX.4. Traitement des infections dues à <i>Acinetobacter baumannii</i>	84
X. PNEUMOCOQUE MULTIRESISTANT	88
X.1. Taxonomie	88
X.2. Morphologie.....	89
X.3. FACTEURS DE VIRULENCE	91

X.3.1. Capsule.....	91
X.3.2. Pneumolysine	91
X.3.3. Autres facteurs de virulence	91
X.4. Mécanisme de la résistance aux β -lactamine.....	92
X.5. Traitement des infections dues au Pneumocoque	93
XI. Entérocoque résistant à la vancomycine.....	96
XI.1. Caractères généraux	97
XI.2. Mécanisme de résistance	98
XI.2.1 Résistance aux β -lactamines.....	99
XI.2.1.1 Résistance naturelle.....	100
XI.2.1.2 Résistance acquise.....	100
XI.2.2 Résistance aux Glycopeptides	100
XI.2.2.1 Résistance naturelle.....	101
XI.2.2.2 Résistance acquise.....	101
XI.2.3 Résistance aux Aminosides	101
XI.2.3.1 Résistance naturelle.....	102
XI.2.3.2 Résistance acquise.....	102
XI.2.4 Résistance aux Macrolides-lincosamides-streptogramines	103
XI.2.4.1 Résistance acquise.....	103
XI.3. Traitement des infections dues au Entérocoque	104
XII. RECOMMANDATIONS	110
XII.1 Maîtrise de la diffusion des BMR	111
XII.1.1 Etablissement de protocoles d'hygiène et formation du personnel en matière d'hygiène hospitalier	113

XII.1.2 Dépistage des bactéries multirésistantes	113
XII.1.2.1 Identification des porteurs	114
XII.1.2.2 Eradication du portage	115
XII.1.2.3 Evaluation de la qualité de la prescription et du respect des mesures d'hygiène dans l'hôpital	115
XII.2 Prévention de l'émergence de BMR.....	116
XII.2.1 La commission des antibiotiques	116
XII.2.2 Le laboratoire de microbiologie	117
XII.2.2.1 Diagnostic de l'infection, initiation et suivi de l'antibiothérapie	117
XII.2.2.2 Surveillance épidémiologique	118
XII.2.2.3 Système d'alerte.....	118
XII.2.3 La pharmacie	118
XII.2.3.1 Gestion, approvisionnement, détention	118
XII.2.3.2 Dispensation : rôle du pharmacien d'officine dans la lutte contre la résistance bactérienne.....	119
XII.2.4 Les services cliniques	124
XII.3 Information et formation.....	124
CONCLUSION	126
RESUME	
BIBLIOGRAPHIE	
WEBOGRAPHIE	



I. Introduction

Les antibiotiques, qui ont sauvé tant de vies humaines, risquent de devenir inefficaces en raison d'une inquiétante augmentation de la résistance des bactéries à leur encontre et de la raréfaction des nouveaux produits mis sur le marché[1]. Ainsi, des échecs thérapeutiques surviennent déjà pour des infections pourtant banales, mais causées par des bactéries multirésistantes aux antibiotiques (BMR), voire résistantes à tous les antibiotiques. L'émergence des bactéries multirésistantes (BMR) est aujourd'hui un phénomène planétaire préoccupant.

Ces bactéries sont responsables d'infections pouvant menacer le pronostic vital des patients sans solutions thérapeutiques satisfaisantes [2]. Par ailleurs, certains actes vont devenir beaucoup plus périlleux (interventions chirurgicales lourdes, greffes d'organes ou traitements immunosuppresseurs).

Les antibiotiques sont des médicaments uniques, car leurs cibles, les bactéries, sont des êtres vivants, capables de s'adapter, en acquérant des mécanismes de résistance aux antibiotiques (mutations ou acquisition de supports portant des gènes de résistance). Charles DARWIN disait que : « Les espèces qui survivent ne sont pas les espèces les plus fortes, ni les plus intelligentes, mais celles qui s'adaptent le mieux aux changements »[3].

Apparemment, les bactéries ont bien compris cela. Elles ont su s'adapter à l'utilisation croissante et irrationnelle d'antibiotiques, par cette particularité unique en thérapie humaine, la prescription de ces derniers reste totalement banalisée chez l'homme comme chez l'animal, et les Marocain restent, malgré quelques progrès timides, parmi les plus gros consommateurs d'antibiotiques .

Les antibiotiques se qualifient comme étant des médicaments « à part » et doivent faire l'objet de prescriptions justifiées. Chaque prescription d'antibiotiques doit être réfléchie, en mettant en balance les effets bénéfiques à court terme pour le patient (qui reste bien sûr prioritaire s'il est bien atteint d'une infection bactérienne) et les effets néfastes à court terme (manifestations d'intolérance ou d'allergies inacceptables si l'antibiotique n'est pas justifié) et à moyen terme sur l'écologie bactérienne par la sélection de BMR qui seront les bactéries responsables d'infections du futur, y compris pour le malade traité. La prescription d'antibiotiques est un acte issu d'une réflexion complexe, dont les déterminants doivent être professionnalisés [1].

Pour illustrer ce phénomène, on s'est basé sur une étude bibliographique afin de mieux comprendre cette résistance aux antibiotiques et aussi les méthodes utilisés pour faire face à ce phénomène.



II. HISTORIQUE

La découverte accidentelle de Sir Alexander Fleming en septembre 1928, permettant d'isoler la pénicilline, a marqué le début des antibiotiques modernes.

De 1945 à la fin des années 1980, on assistait à l'élaboration de nouvelles classes d'antibiotiques. De nombreuses molécules d'origine naturelle ou synthétique furent ainsi découvertes et ceci plus rapidement que les bactéries ne pouvaient y acquérir une résistance. Mais de 1980 à 1990 la recherche n'a produit aucune nouvelle classe d'antibiotiques ; on a plutôt apporté des améliorations aux antibiotiques à l'intérieur des classes déjà existantes[4].

Après un demi-siècle d'utilisation excessive et/ou inappropriée d'antibiotiques est, sans contexte, la principale raison de l'émergence et la dissémination de la résistance bactérienne à cette classe thérapeutique posent un problème de santé publique très important dont la maîtrise constitue un véritable défi pour les cliniciens, les microbiologistes et les autorités sanitaires.

L'introduction de la pénicilline G en thérapeutique a révolutionné la prise en charge et le pronostic des patients infectés par *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). Cependant, des souches résistantes par production d'une pénicillinase sont apparues dès 1942, rendant nécessaire la recherche de nouveaux antibiotiques. La méticilline, β -lactamine résistante aux pénicillinases, a été utilisée à partir de 1960. Comme pour la pénicilline, *S. aureus* a développé rapidement (dès 1961) des résistances vis-à-vis de cet antibiotique [5]. Ces souches résistantes à la méticilline (*SARM*) se sont très rapidement transmises sur un mode épidémique (première épidémie en 1963). A partir du début des années 1980, des souches de *SARM* résistantes à la gentamicine sont apparues et ont diffusé rapidement dans le monde [6]. Puis, dans les années 1990, la

fréquence d'isolement des souches sensibles à la gentamicine a augmenté de nouveau pour devenir nettement majoritaire aujourd'hui (84% d'après les données du CCLIN Paris-Nord) [7]. Enfin, depuis la fin des années 90, deux nouveaux phénomènes ont émergé : les souches de sensibilité diminuée aux glycopeptides dont la fréquence reste limitée d'une part, et les souches d'origine communautaire qui sont isolées de plus en plus souvent d'autre part.

En 1983 fut découverte en Allemagne la première entérobactérie productrice de β -lactamases à spectre élargi (SHV-2) chez *Klebsiella Ozaenae* [8].

Au cours des dix dernières années : *Escherichia coli* (*E. coli*) est devenu dans le monde entier la première espèce d'entérobactérie productrice de *BLSE* ; les souches d'*E. coli* productrices de *BLSE* causent des infections survenant autant en ville qu'à l'hôpital; les *BLSE* portées par ces souches d'*E. coli* appartiennent à une nouvelle famille de β -lactamases de classe A, à savoir les CTX-M qui ont pour origine les β -lactamases chromosomiques des *Kluyvera*, espèces d'entérobactéries de l'environnement.

L'histoire du genre *Acinetobacter* remonte au début du 20^{ème} siècle.

En 2001 Nemec et al décrivent l'*Acinetobacter ursingii* et *Acinetobacter schendleri*.

En 2003 huit nouvelles nomenclatures ont été validement publiées :

Acinetobacter bouvetii, *Acinetobacter gernerii*, *Acinetobacter twonerie*, *Acinetobacter grimontii*, *Acinetobacter parvus*, *Acinetobacter tandoii* et *Acinetobacter baylyi* [9].

Pseudomonas aeruginosa fut l'agent responsable des surinfections des plaies au cours de la 1^{ère} guerre mondiale, les soldats montrèrent de pus bleu au niveau de leurs plaies.

Le développement de l'hospitalisation et des explorations invasives dans les années 60- 70, connut de graves répercussions par la présence du germe sur les patients hospitalisés.

À la fin du 20^{ème} siècle, quelques antibiotiques ne réussissaient plus à vaincre certaines bactéries. Il existe maintenant des souches de *Pseudomonas aeruginosa* qui résistent à tous les agents antibactériens connus [10].

La résistance de *Streptocoque pneumoniae* (*STR. pneumoniae*) à la pénicilline G est signalée dès 1943 au laboratoire et en 1967 chez des patients en Australie[11]. En 1977, les premières souches multirésistantes apparaissent en Afrique du Sud [12]. Depuis, la diffusion de ces souches à un grand nombre de pays a transformé le problème thérapeutique en problème de santé publique.

Les études sur la structure chimique et immunologique du *STR. pneumoniae* ont permis de développer des techniques d'identification et des vaccins. Tentée dès 1911 avec des germes entiers tués, la vaccination n'a connu d'essor qu'avec les vaccins polysidiques capsulaires partiellement purifiés. Ils ont contenu successivement 6 valences (1940), 14 valences (1977) puis 23 valences (1983).

Les vaccins conjugués sont venus plus récemment compléter l'arsenal préventif [13].

*III. GENERALITÉS
SUR LES
ANTIBIOTIQUES*

III.1. Définition :

Un antibiotique est une substance chimique produite par un microorganisme (le plus souvent un champignon) et capable de détruire (bactéricide) ou d'empêcher la croissance d'autres microorganismes (bactériostatique). Par extension, toute substance naturelle ou synthétique susceptible d'empêcher le développement des microorganismes est appelée antibiotique. Le premier antibiotique connu, la sulfanilamide (sulfamide) a été isolé en 1935 [14].

III.2. Classification et mode d'action des antibiotiques :

De 1940 à 2005, on a assisté à la découverte et à la mise sur le marché de nouveaux antibiotiques dont la chronologie est présentée par la Figure 1 [15].

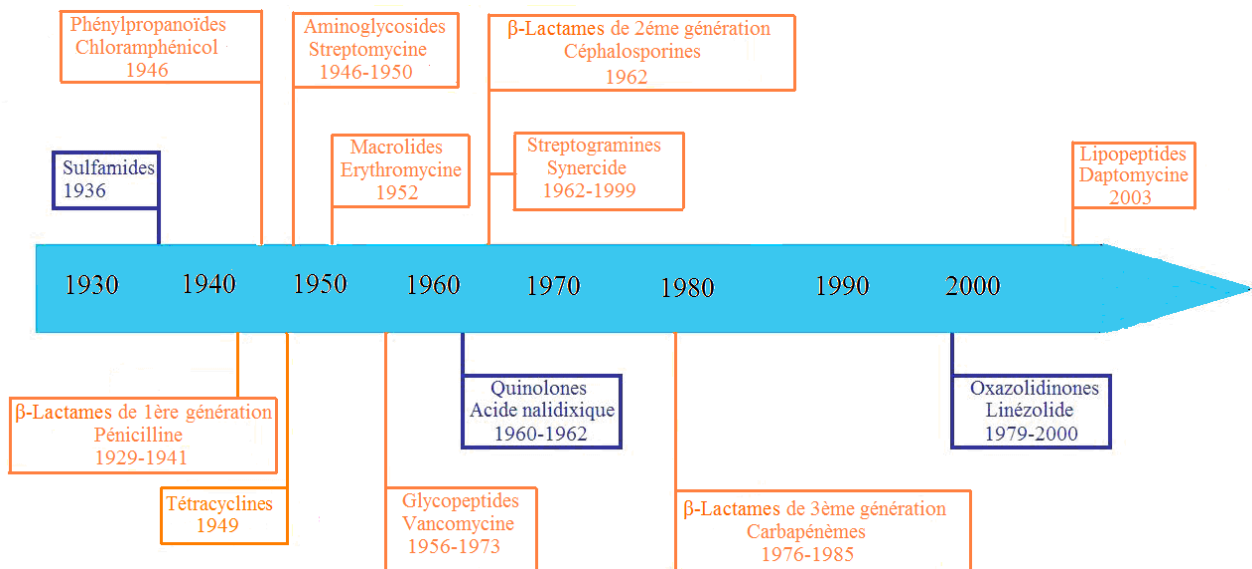


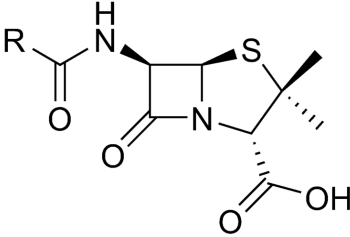
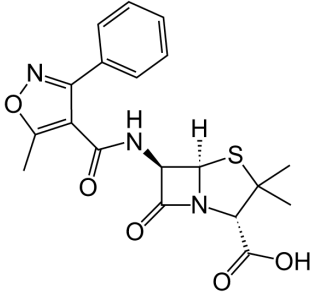
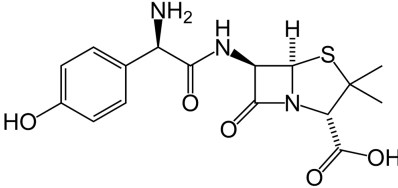
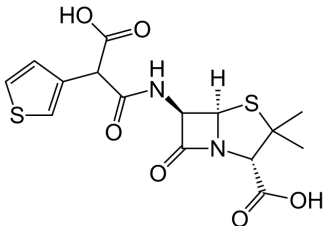
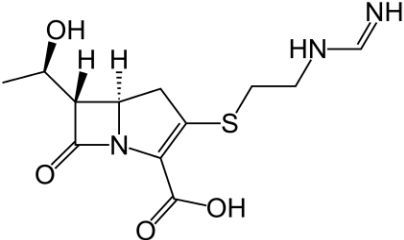
Figure 1: Chronologie de découverte des antibiotiques (Singh et Barrett, 2006)

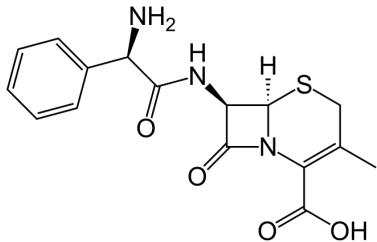
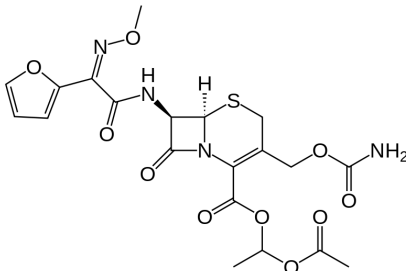
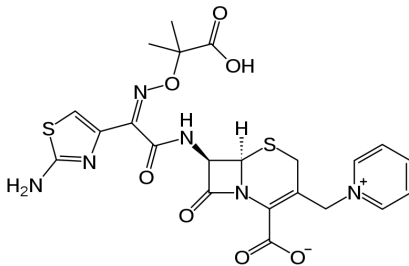
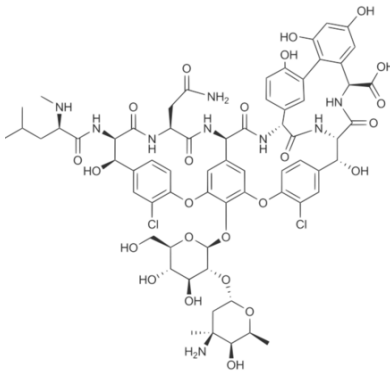
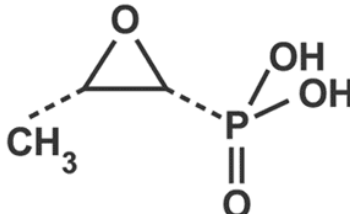
Les différents antibiotiques exploités en médecine thérapeutique peuvent être classés par famille chimique et par leurs modes d'action. Les cibles décrites jusqu'à présent sont la paroi, la membrane, l'acide nucléique et les ribosomes des micro-organismes [16].

III.2.1. Les antibiotiques qui ciblent la paroi bactérienne :

La paroi bactérienne est une structure rigide composée de peptidoglycane. Il s'agit d'un réseau tridimensionnel d'acides aminés et de chaînes polysaccharidiques, constituées de N-acétylglucosamine et d'acide Nacétylmuramique. Trois modes d'action sont utilisés par les antibiotiques présentés par le Tableau I [17].

Tableau I : Classification des antibiotiques qui ciblent la paroi bactérienne [15]

Mode d'action	Famille	Sous-famille	Exemple	Spectre d'action
Inhibiteurs de la transpeptidase	Pénicillines	Pénicilline G	Benzylpénicilline 	Germe à Gram positif
		Pénicilline M	Oxacilline 	Germes à Gram positif
		Pénicilline A	Amoxicilline 	Germe à Gram positif et Gram négatif
		Carboxypénicillines Urédopénicilline Amidopénicillines	Ticarcilline 	Germes à Gram positif et à Gram négatif y compris Pseudomonas
		Carbapénèmes	Imipénème 	Germes à Gram positif et à Gram négatif y compris Pseudomonas, entérocoques et anaérobie

	Céphalosporines	Première génération	Cefalexine 	Germes à Gram positif et à Gram négatif
		Deuxième génération	Cefuroxime 	Germes à Gram positif et à Gram négatif
		Troisième génération	Ceftazidime 	Germes à Gram positif et à Gram négatif y compris Pseudomonas
Inhibiteurs de la polymérisation du peptidoglycane	Glycopeptides		Vancomycine 	Germes à Gram positif
Inhibiteurs de la formation d'acide N-Acétyle Muramique	Fosfomycine		Fosfomycine 	Germes à Gram positif et négatif

III.2.2. Les antibiotiques qui ciblent la membrane plasmique

Certains antibiotiques ont pour cible la membrane plasmique bactérienne avec une action bactéricide. Ces antibiotiques de type polypeptidique présentent une toxicité lors de leur administration. Ce sont des molécules naturelles produites par des bactéries du genre *Bacillus*. On peut les diviser en deux sous familles [15].

III.2.2.1. Les polypeptides tensio-actifs

Il s'agit des polymyxines ou colistines qui sont des antibiotiques cycliques (Figure 2) isolés de *Bacillus polymyxa*. On dénombre les polymyxines A, B, C, D, E, F, K, M, P, S, et T, mais seulement les polymyxines B et E sont exploitées en thérapeutique [15].

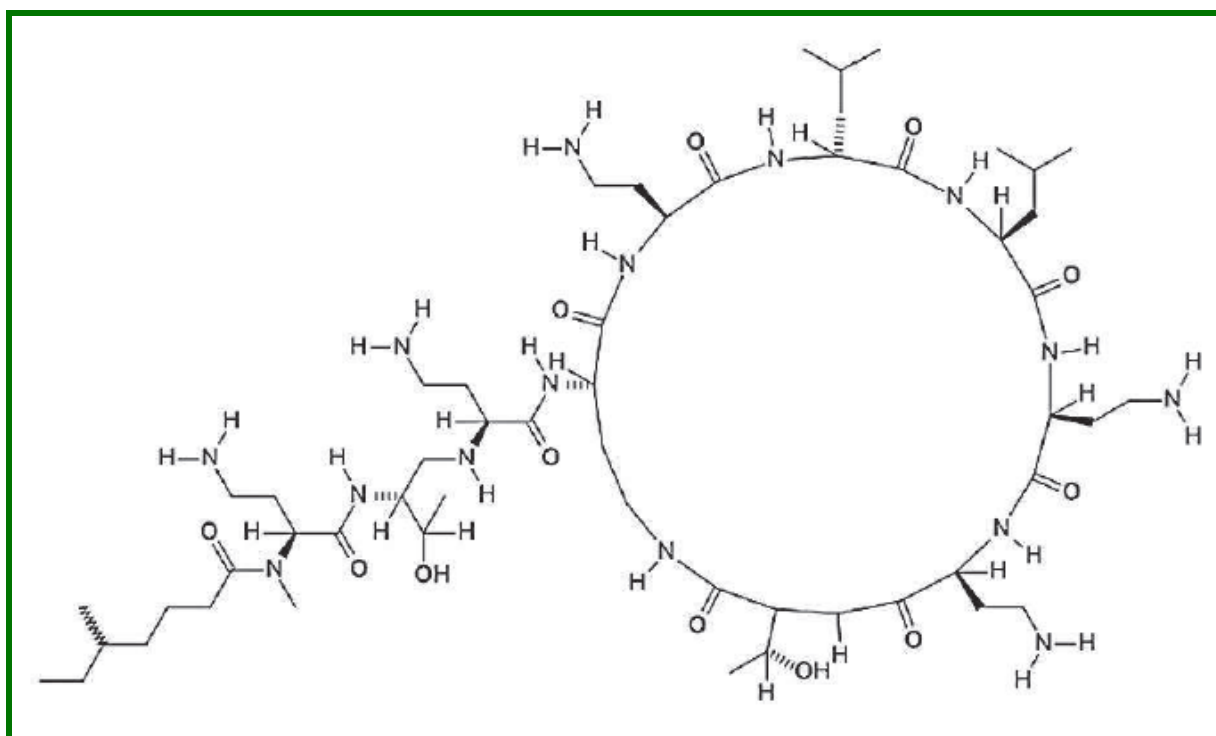


Figure 2 : Structure de la polymyxine M (Kipnis et Guery, 2010)

Ces antibiotiques agissent comme des détergents de par leur caractère amphiphile et s'insèrent parmi les phospholipides membranaires. Cette insertion perturbe la perméabilité de la membrane bactérienne entraînant la mort cellulaire [15].

III.2.2.2. Les polypeptides non tensio-actifs

Dans ce groupe, on note la tyrocidine, la bacitracine et la gramicidine (Figure 3). Ce dernier est un mélange d'antibiotiques composé de gramicidine A (environ 80%), de gramicidine B (6%) et gramicidine C (14%) qui sont produits par *Bacillus bevis* [15].

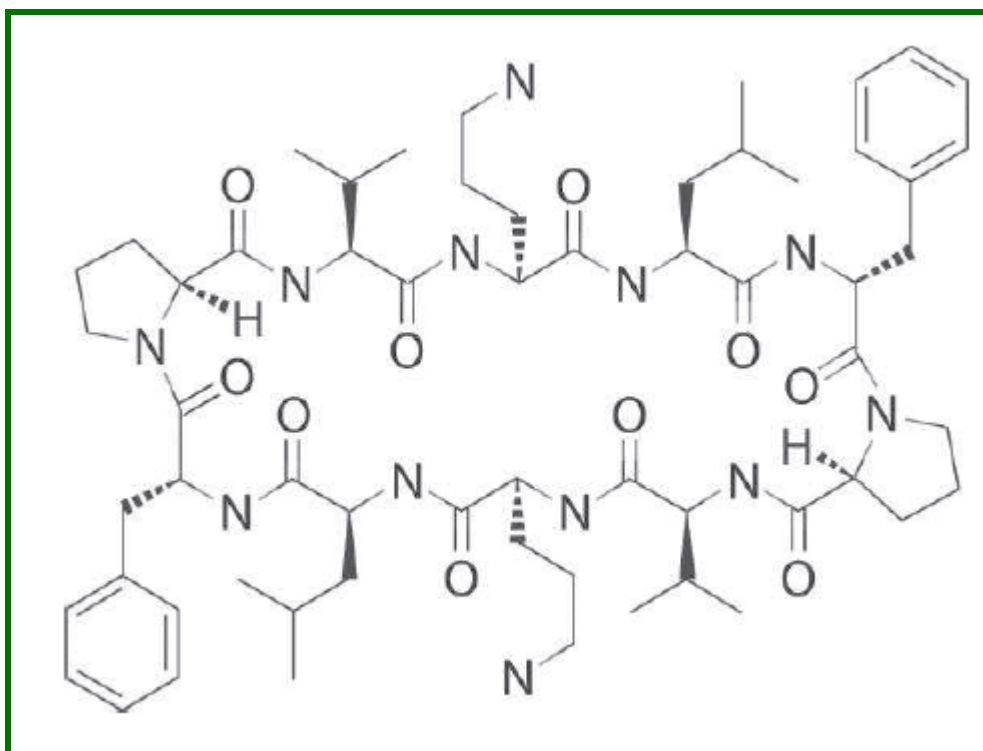


Figure 3: Structure de la Gramicidine

La structure primaire de la gramicidine est composée d'un ensemble d'acides aminés qui alternent les conformations L- et D- (Sarges et Witkop, 1965). Cette alternance va entraîner une variété de conformations pour sa structure secondaire en fonction de son environnement. Deux formes existent dont la forme double hélice (ou forme poreuse) et la forme simple hélice (ou forme canal) (Wallace, 1998).

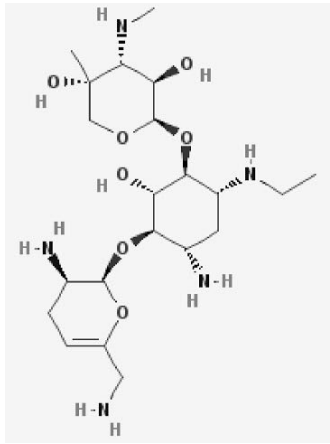
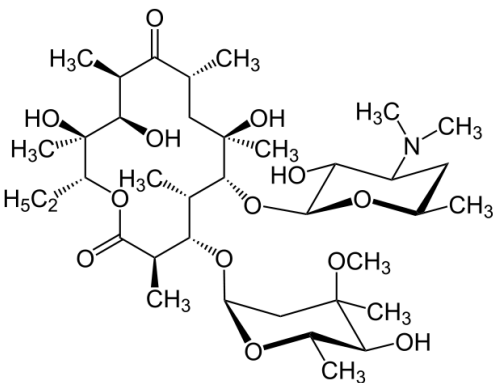
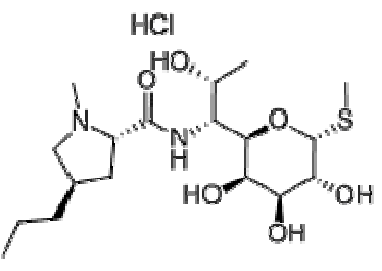
En s'insérant dans la membrane plasmique, la gramicidine forme des canaux et augmente la perméabilité de la membrane (Bourinbaiar et Coleman, 1997) [15].

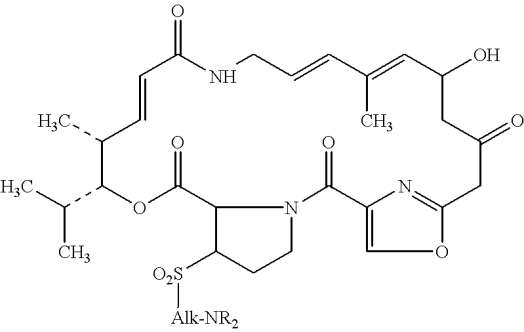
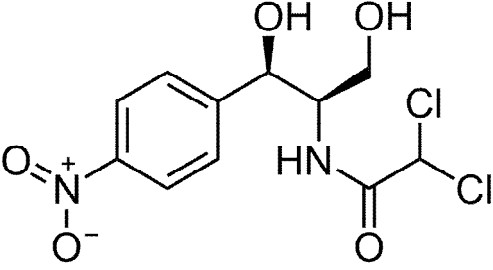
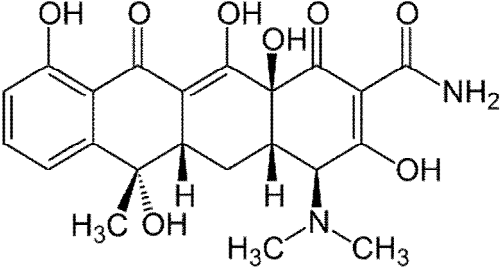
III.2.3. Les antibiotiques qui ciblent les ribosomes

Les ribosomes sont des organites présents dans les cellules eucaryotes et procaryotes (Cellule bactérienne). Leur structure se compose de protéines et d'ARN. Ils synthétisent les protéines en décodant l'information contenue dans l'ARN messenger. Ces organites comportent une petite sous-unité (qui se charge de lire l'information portée par l'ARN messenger) et d'une grande sous-unité qui se charge d'intégrer les acides aminés.

La plupart des antibiotiques qui ont pour cible les ribosomes interfèrent avec la synthèse protéique en induisant des erreurs de synthèse ou en inhibant cette synthèse. La cellule bactérienne est ainsi dans une incapacité de synthétiser des protéines qui lui sont vitales. Les familles des antibiotiques concernées ainsi que leur mode d'actions sont présentées par le Tableau II [15].

Tableau II : Classification des antibiotiques qui ont pour cible les ribosomes

Mode d'action	Famille	Sous famille	Exemple	Spectre d'activité
Inducteur d'erreurs de decodage	aminosides		Netilmicine 	Germes à Gram positif (sauf streptocoques) et à Gram négatif
Inhibition de l'élongation par le site P	Macrolides, Lincosamides Synergistines (MLS)	Macrolides	Erythromycine 	Germe à Gram positif et négatif sauf <i>Enterobacter</i> et <i>Pseudomonas</i>
		Lincosamides	Lincomycine 	

		Synergistines	Dalfopristine 	Germe à Gram positif et négatif sauf <i>Enterobacter</i> et <i>Pseudomonas</i>
Inhibition de l'activité de la peptidyl transferase	Phénicoles		Chloramphénicol 	Germe à Gram positif et négatif y compris <i>Neisseria</i>, streptocoque, <i>Haemophilus</i> et Salmonelle
Inhibition de la fixation de l'ARN de transfert	Cyclines		Tétracycline 	

III.2.4. Les antibiotiques qui ciblent l'ARN

Pour ce mode d'action, on dénombre la famille des rifamycines, composée des rifamycines A, B, C, D, E, S et SV. Ces antibiotiques ont une structure chimique macrocyclique et sont isolés de *Streptomyces nordia mediterranei*. La rifampicine (Figure 4) et la rifabutine sont des molécules hémi synthétisées à partir de la rifamycine B [15].

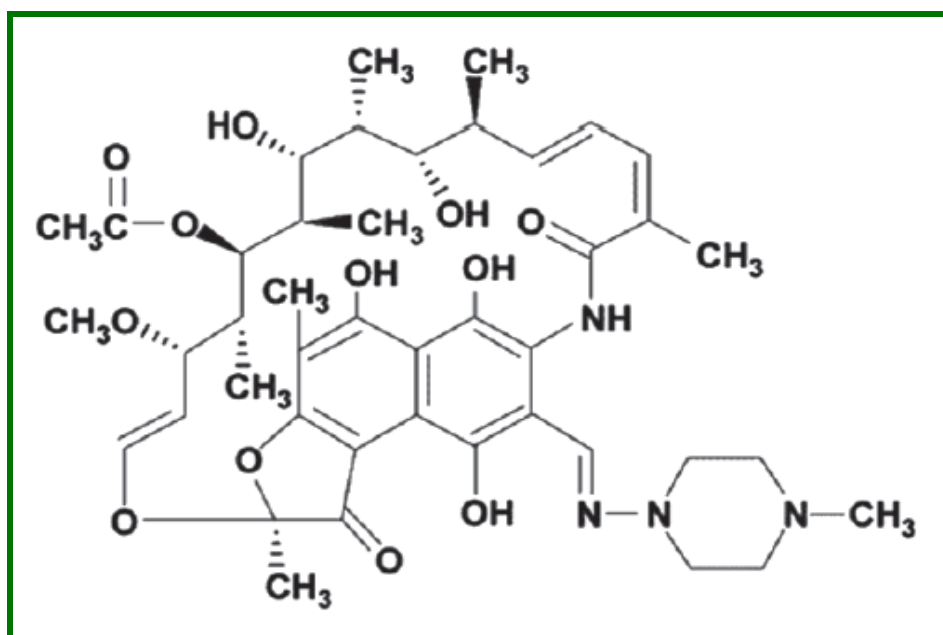


Figure 4: Structure de la rifampicine

En se liant à l'ARN polymérase, ces antibiotiques bloquent la formation de la chaîne d'ARN messager et par conséquent on assiste à un arrêt de la synthèse protéique.

Les rifamycines sont des antibiotiques actifs sur les bactéries à Gram positif, sur *Mycobacterium*, quelques bactéries à Gram négatif et surtout les *Neisseria meningitidis* (Méningocoque) (Tenstddt, 2010) [15].

III.2.5. Les antibiotiques qui ciblent l'ADN

L'ADN est la cible des quinolones, qui forment une large famille d'antibiotiques de synthèse et dérivent de l'acide nalidixique. Ils sont caractérisés par un large spectre d'activité, une bonne biodisponibilité orale, et une bonne diffusibilité dans les tissus. Les molécules de cette famille sont classées par génération (Figure 5) à l'instar des céphalosporines (Andriole, 2000; Hooper et Rubinstein, 2003) [15].

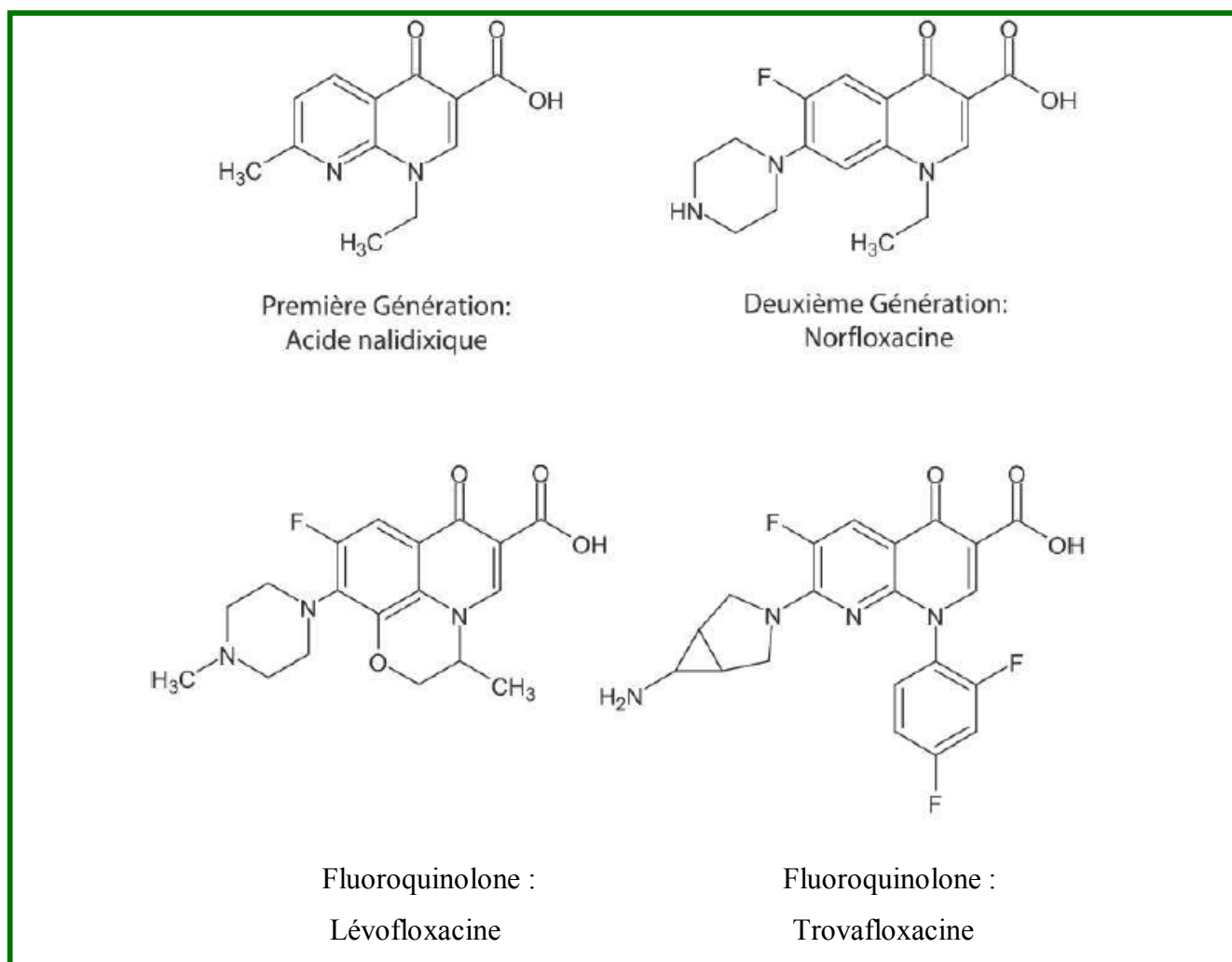


Figure 5: Structure de quelques quinolones de différentes générations

Les quinolones de la première génération regroupent l'acide nalidixique, l'acide pipemidique et la fluméquine. Ils sont actifs sur les bactéries à Gram négatif et leurs utilisations se limitent principalement dans le traitement des infections urinaires du fait de leur mauvaise diffusion dans les tissus.

Dans le groupe de la seconde génération, la norfloxacin est caractérisée entre autres, par l'ajout d'un atome de fluor à l'acide nalidixique en position C6 et de la pipérazine en position C7, renforçant l'activité antibactérienne. L'ajout du fluor caractérise les fluoroquinolones. La ciprofloxacine dérive de la norfloxacin avec l'apport d'un radical (cyclopropyl) sur l'azote N1 [15].

C'est un groupement qui améliore la biodisponibilité de la molécule. Toutes ces modifications chimiques à partir des quinolones de la première génération ont permis d'élargir leur spectre sur les bactéries à Gram négatif et avec une activité sur *Pseudomonas aeruginosa*. Leur spectre d'action s'étend sur les bactéries à Gram positif excluant *Streptococcus pneumoniae*. Certains antibiotiques de ce groupe comme la norfloxacin, la loméfloxacin et l'enoxacin, par leur biodisponibilité insuffisante, sont exploités uniquement dans le traitement des infections urinaires. Les autres antibiotiques tels que la ciprofloxacine, l'ofloxacine sont utilisés pour le traitement d'une grande gamme d'infections.

Concernant les Fluoroquinolone, on note une activité sur les bactéries à Gram positif y compris le genre *Streptococcus* et les espèces *Klebsiella pneumoniae* et *Moraxella catarrhalis* (anciennement *Branhanella catarrhalis*). Cette dernière activité les qualifie de « quinolones des infections respiratoires ».

Ce groupe renferme la balofloxacin, la grépafoxacin, la lévofloxacin, la pazufloxacin, la sparfoxacin et la tosufloxacin.

Les nouvelles Fluoroquinolone ont une activité qui s'étend aux bactéries anaérobies [15].

Les quinolones sont des antibiotiques qui se présentent avec deux cibles moléculaires dont l'ADN et la topoisomérase. Ces antibiotiques possèdent une région qui se lie par liaison hydrogène à l'ADN bactérien. Il s'agit de la région de la molécule qui comporte le groupe carbonyle de la quinone. Cette molécule établit également une interaction spécifique avec les enzymes de type topoisomérase (Figure 6). Ce sont des enzymes qui permettent le déroulement de l'ADN pour sa transcription ou l'enroulement de l'ADN après sa transcription. Elles contrôlent donc plus loin la synthèse des protéines ou encore la division cellulaire de la bactérie. L'interaction des quinolones avec ces enzymes se fait par les radicaux qui jouxtent la quinone [15].

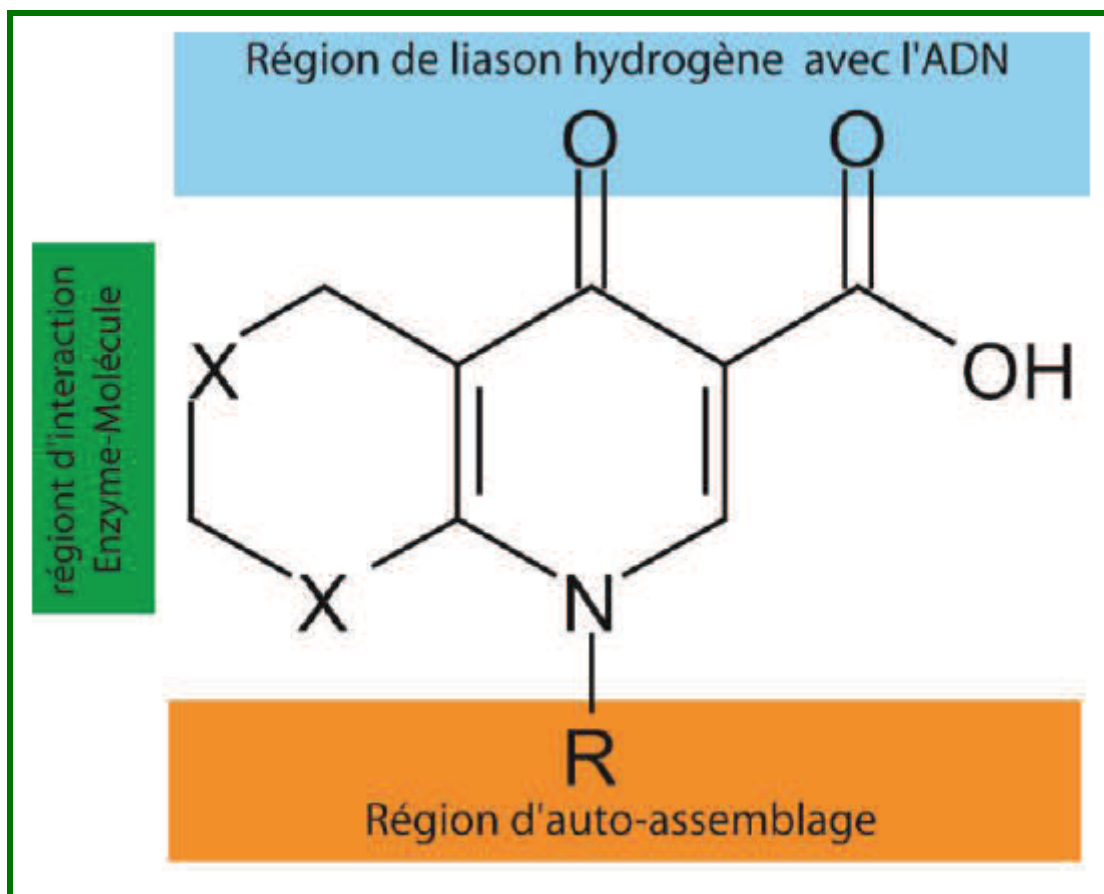


Figure 6: Régions fonctionnelles des quinolones

Selon plusieurs auteurs, les interactions entre ces antibiotiques avec l'ADN et les topoisomérases induisent la formation d'un complexe ternaire qui inhibe l'activité de l'enzyme impliquée dans cette réaction. Une cartographie de la structure chimique des quinolones qui met en évidence la relation structure-activité de ces antibiotiques a été donc établie (Figure 6) (Yoshida et al., 1991; Mitscher et al., 2003; Shen, 2003) [15].

III.3. Les résistances aux antibiotiques

III.3.1 La résistance bactérienne naturelle

Si les antibiotiques, molécules naturelles, sont synthétisés par la plupart des microorganismes pour supplanter d'autres micro-organismes dans un environnement donné, ces substances peuvent ne pas être actives sur tous les micro-organismes. On dira que ces micro-organismes ont une résistance naturelle vis-à-vis de cette molécule. La résistance naturelle à un antibiotique donné est un caractère présent chez toutes les souches de la même espèce (Courvalin et al., 2001). C'est ainsi que, les bacilles à Gram négatif sont naturellement résistants aux antibiotiques hydrophobes car ces molécules ont des difficultés à passer la membrane externe de leur paroi. Les mycoplasmes, bactéries dépourvues de parois présentent une résistance naturelle aux β -lactames, puisque le mode d'action de cette famille d'antibiotique consiste à inhiber la synthèse du peptidoglycane (Normak et Normak, 2002) [15].

III.3.2. La résistance acquise

La résistance bactérienne acquise à un antibiotique est un phénomène qui apparaît au niveau des souches d'une espèce donnée, normalement sensible à cet antibiotique. C'est l'acquisition d'un facteur génétique qui se traduit par une réduction de la sensibilité à la molécule qui lui était fatale. Elle peut donc se faire soit par mutation chromosomique soit par acquisition des gènes transférés d'un autre micro-organisme [15].

III.3.2.1. Résistance par mutation chromosomique

Les résistances bactériennes par mutation chromosomique sont induites par des modifications structurales pouvant se traduire soit par un problème de

perméabilité à un ou plusieurs antibiotiques, soit en rendant les cibles spécifiques des antibiotiques indifférentes. La résistance chromosomique est un phénomène qui présente plusieurs caractères exceptionnels. Il s'agit premièrement de sa rareté puisqu'il intervient en moyenne tous les 10⁵ à 10¹⁰ divisions de la bactérie. Ensuite elle possède un caractère aléatoire car l'antibiotique n'est pas une molécule mutagène donc n'induit pas de mutation chez la bactérie. Cependant l'antibiotique participe à la sélection des bactéries mutantes. On note aussi son caractère spécifique (affecte un antibiotique ou une famille d'antibiotiques qui ont le même mécanisme d'action), son indépendance et son absence de transmissibilité (Courvalin et al., 2001) [15].

III.3.2.2. La résistance par acquisition de gènes

Il s'agit ici de la résistance par un gain d'ADN extra-chromosomique le plus souvent un plasmidique. Le plasmide est un fragment d'ADN extra-chromosomique (présent dans le cytoplasme) et qui peut porter un ou plusieurs gènes de résistance. Ces fragments d'ADN peuvent être transmis d'une bactérie donneuse à une autre bactérie dite receveuse ; cette transmission peut se faire entre deux espèces différentes de bactéries.

A travers ce mécanisme, on se trouve face à une facilité d'acquisition de résistance et même de multi-résistance contrairement à celle acquise par mutation d'ADN chromosomique. Ce mode d'acquisition de résistance peut se faire selon trois mécanismes différents dont la transduction (avec un bactériophage comme vecteur), la transformation (capture d'ADN par la bactérie) et la conjugaison (transfert de plasmide d'une bactérie à une autre qui peut être d'espèce différente) (Baudry et Brézellec, 2006) [15].

III.3.3. Evolution des bactéries résistantes aux antibiotiques

Les différents modes d'acquisition des résistances donnent une idée de la fréquence de leurs apparitions ainsi que des activités qui les favorisent. L'acquisition de la résistance par le transfert des gènes est celle qui présente la fréquence la plus élevée. Les résistances bactériennes acquises par mutation chromosomique concernent 10 à 20% des souches isolées en clinique (Courvalin et al., 2001). La combinaison de ces deux modes se traduit par une augmentation de la fréquence des résistances. Comme le présente la Figure 7, certains auteurs ont observé une augmentation rapide de la fréquence d'apparition des *Staphylococcus aureus* producteurs de la pénicillinase dès les années 1945 (Barber, 1947; Bush, 1997; Medeiros, 1997; Bush, 2004) [15].

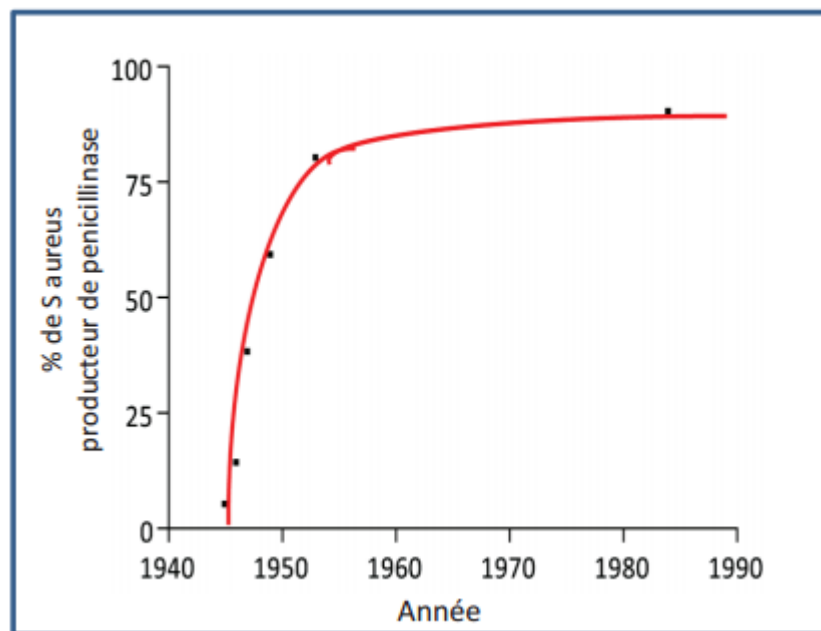


Figure 7: Croissance rapide de production de pénicillinase par *Staphylococcus aureus* (Bush, 1997; Medeiros, 1997; Tankovic et al., 1997; Bush, 2004)

D'un pourcentage d'apparition de moins de 10% en 1945, cette valeur atteint environ 80% en 1955. Du fait de l'inefficacité des pénicillines sur les *Staphylococcus aureus*, d'autres familles d'antibiotiques ont dû être utilisées. Par conséquent, à côté de l'acquisition de cette résistance aux pénicillines, ces souches de *Staphylococcus aureus* ont acquis de nouvelles résistances aux antibiotiques, et sont devenues progressivement des souches multirésistantes. L'acquisition de ces résistances mixtes par ces souches déjà résistantes aux pénicillines a été mise en évidence par Tankovic (1997) dans leurs travaux à l'hôpital Henri Mondor sur la période de 1969 à 1995 (Figure 8). Toujours par le même principe, on observe des fréquences d'apparition de ces types de résistances de plus en plus élevées dans le temps. Le taux de résistance de cette bactérie (déjà résistante aux pénicillines) aux autres familles d'antibiotiques tel que les cyclines, les aminosides et les quinolones augmente également et atteint des valeurs proches de 100% sur cette période (Figure 8). On notera que ces résistances croisées sont apparues progressivement avec l'usage d'autres antibiotiques pour le traitement des infections aux *Staphylococcus aureus*. La bactérie n'a fait que s'adapter aux nouveaux types de traitement par l'addition des résistances [15].

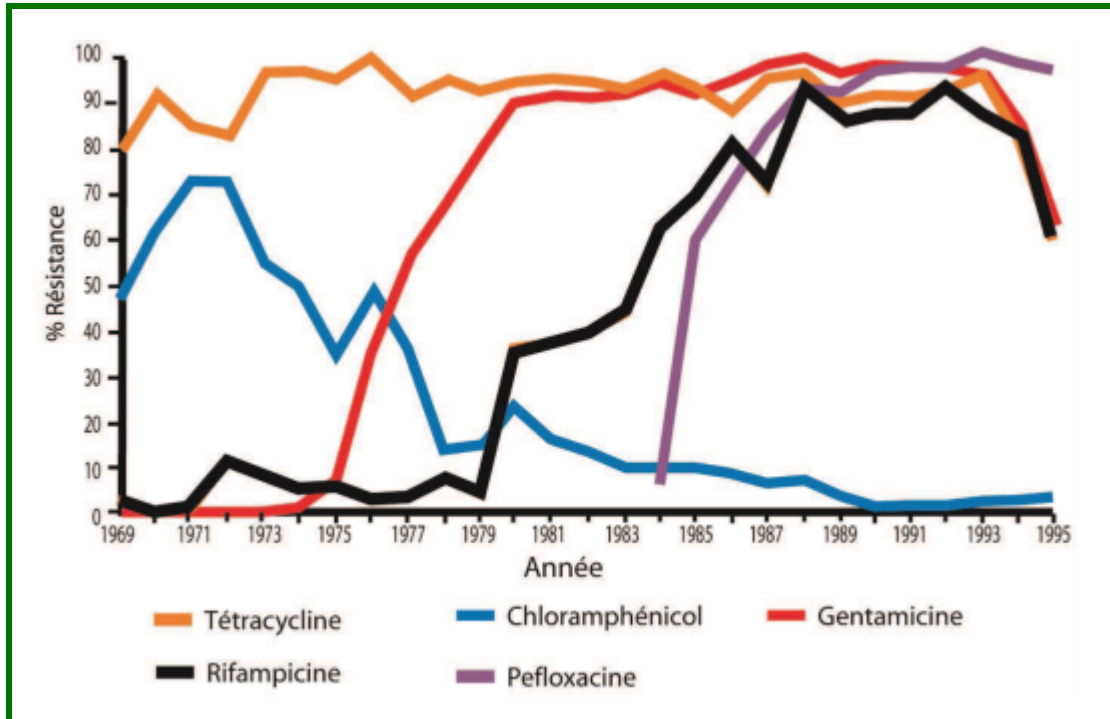


Figure 8: Evolution de la résistance de *Staphylococcus aureus* résistants à la méthiciline à d'autres antibiotiques (Tankovic et al., 1997)

L'addition des résistances des bactéries est de plus en plus observée et ce phénomène constitue une véritable inquiétude. Les bactéries résistantes à plusieurs antibiotiques sont classées en fonction du nombre de famille d'antibiotiques n'ayant plus d'activité sur elles. Par ce mode de classification basé sur le phénotype des bactéries, on distingue les multirésistances de type MDR (MultiDrug resistant), XDR (Extensively Drug resistant) et PDR (Pandrug resistant). Selon l'ECDC (European Center for Disease prevention and Control) (2011), les bactéries multirésistantes de type MDR se définissent comme résistantes à au moins trois familles différentes d'antibiotiques [15]. Les multirésistants de type XDR se caractérisent par leur sensibilité à une seule

famille d'antibiotique préconisée pour leur traitement. Enfin, les bactéries multirésistantes de type PDR sont résistantes à toutes familles d'antibiotiques disponibles (Magiorakos et al., 2011). Toute bactérie multirésistante de type PDR est aussi une bactérie qui remplit les critères des multirésistances de type XDR qui elles-mêmes font partie des MDR .

L'acquisition des gènes de multirésistance se fait majoritairement par transferts plasmidiques. Par ailleurs, il arrive que dans le cas d'une mutation chromosomique, la mutation affecte les porines et cela induit des résistances simultanées comme par exemple celles aux β -lactamines et aux aminosides chez des souches de *Pseudomonas aeruginosa*. On note aussi par ce même mécanisme des résistances simultanées aux β -lactamines, aux quinolones, au chloramphénicol et au triméthoprimé au niveau des souches de *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp.* et *Serratia spp* [15].

*IV. EPIDEMIOLOGIE
DE LA RESISTANCE
BACTERIENNE*

Les fréquences d'apparition des résistances et multi-résistances sont le plus souvent conditionnées par une utilisation accrue des antibiotiques. La pression de ces molécules exercée sur les flores bactériennes semble être à l'origine des émergences des résistances bactériennes. De ce fait, sur la recommandation de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), des structures des surveillances des résistances aux antibiotiques ainsi que des comités sur le bon usage de ces molécules sont mis en places dans la plupart des pays du monde. L'objectif de ces structures est de dresser périodiquement l'état des lieux des résistances bactériennes en vue de mieux adapter l'antibiothérapie [15-18]

Des enquêtes réalisées entre 2005 et 2010 concernant les infections nosocomiales (IN) dans différents CHU du royaume ont montré une prévalence élevée. En 2005 elle se situait à 17,8% à l'hôpital Ibn Sina de Rabat et 8,2% au CHU de Fès, et en 2010 elle était de 10,3% au CHU Ibn Sina de Rabat et 13,3% à Fès. Ces enquêtes ont aussi révélé un usage très large d'antibiotiques : 20% à Rabat et 56,4% à Fès en 2005 et 32,8% et 42,9% respectivement à Rabat et à Fès en 2010 [19]

En 2012, une étude a été réalisée au sein du CHU Ibn Sina a révélé que les unités les plus touchées par ce phénomène étaient les services de soins intensifs avec une prévalence de 34,5%. Les infections des voies urinaires ont été le site infectieux le plus fréquent avec 35%. Le *staphylocoque* qui était le micro-organisme le plus couramment isolé (18,7%) résistant à la méthicilline dans 50% des cas [20]

Dans les différentes enquêtes réalisées à l'échelle nationale, des taux de résistance bactérienne très élevées ont été notés :

50% de *staphylococcus spp* méthicillino-résistant, 45,5% de *Klébsiella spp* BLSE ; 66,7% d'*Acinetobacter spp* imipènem résistant [19]

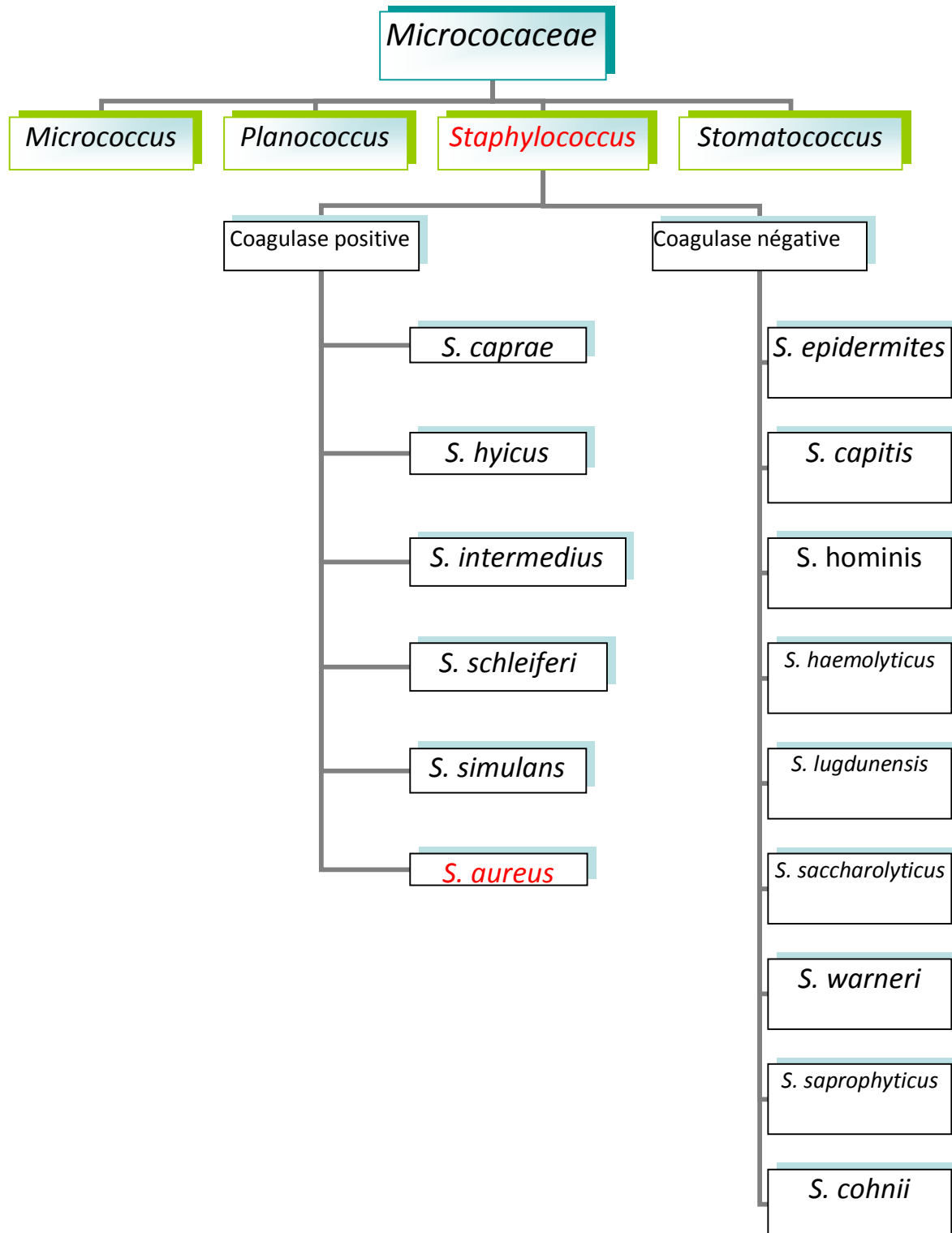
Des taux plus élevés sont relevés dans une enquête d'incidence de l'IN sur 3 ans réalisée dans un services de réanimation médicale du CHU Ibn Sina de rabat : 75% de *Klebsiella app*, 31% d'*E. coli* et 68,4% d'*Enterobacter spp* résistants aux C3G et 35% de *pseudomonas spp* résistants à la céftazidine [21].

*V. DEFINITION
DES BMR*

Les bactéries sont dites multirésistantes aux antibiotiques lorsque, du fait de l'accumulation des résistances naturelles et acquises, elles ne sont plus sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotiques habituellement actifs en thérapeutique [22].

*VI. Staphylococcus aureus
résistant à la méthicilline
(SARM)*

VI.1. Taxonomie [23-24]



VI.2. Caractères bactériologiques

Staphylococcus aureus est une bactérie appartenant au groupe des cocci à Gram positif qui se présente en amas ou en grappe de raisin (Figure 9) (Tableau III) [25].

Tableau III : Différents caractères bactériologiques de *Staphylococcus aureus*. [26]

Morphologie	Cocci à Gram positif regroupé en paire, tétrade ou amas réguliers Immobile ; non sporulé
Dimension (µm)	0,5-1
Taille du génome (Mb)	2,8-2,9
Type respiratoire	Aéro anaérobie facultatif
Métabolisme	Fermentaire et/ ou respiratoire
Autre caractères	Catalase positive - oxydase négative Halophile (75 g/L) – mésophile (37°C) et psychrophile (6-12°C)

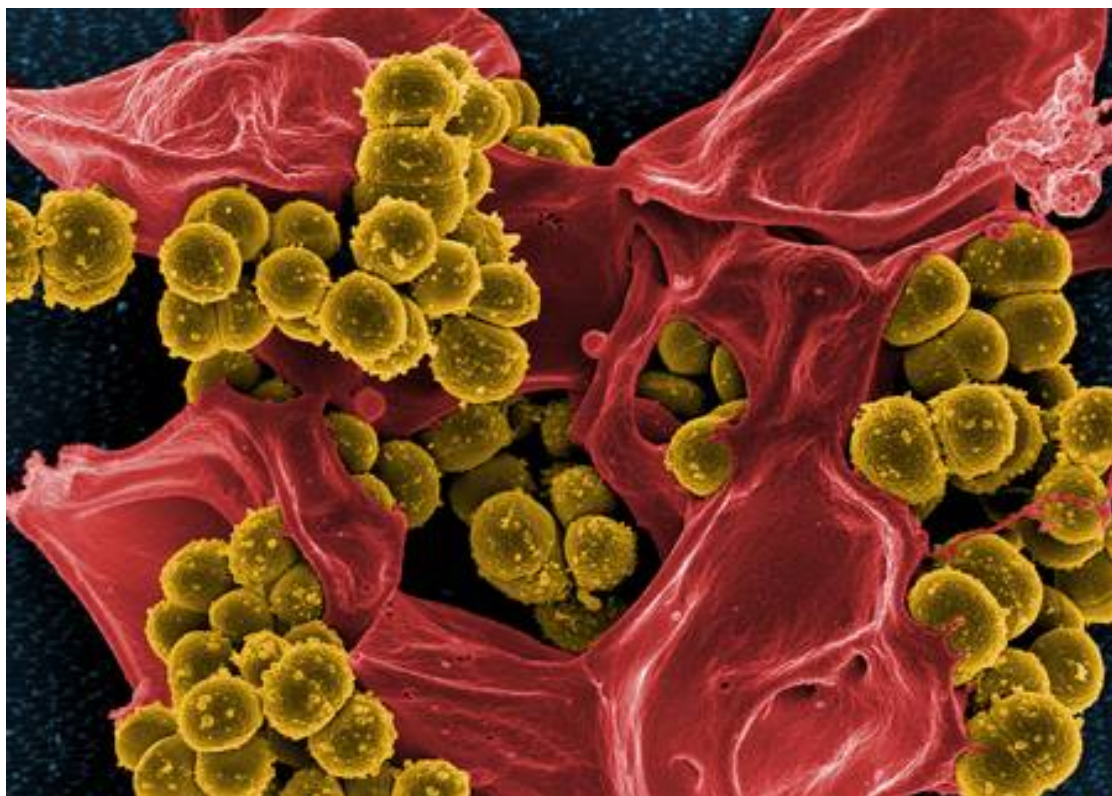


Figure 9 : Aspect de *Staphylocoque aureus* en microscopie électronique[27]

VI.3. Mécanismes de résistance à la méthicilline

La résistance à la méthicilline chez les *staphylocoques aureus* est principalement due à la présence du gène *mecA* [28] présent dans une cassette SCC *mec* (*staphylococcal cassette chromosome mec*) (figure 10,11) [29], c'est un élément génétique mobile intégré dans le chromosome. Ce gène code pour une transpeptidase appelée PLP2a, impliquée dans la synthèse du peptidoglycane et qui a une faible affinité pour la β -lactamine. [30]

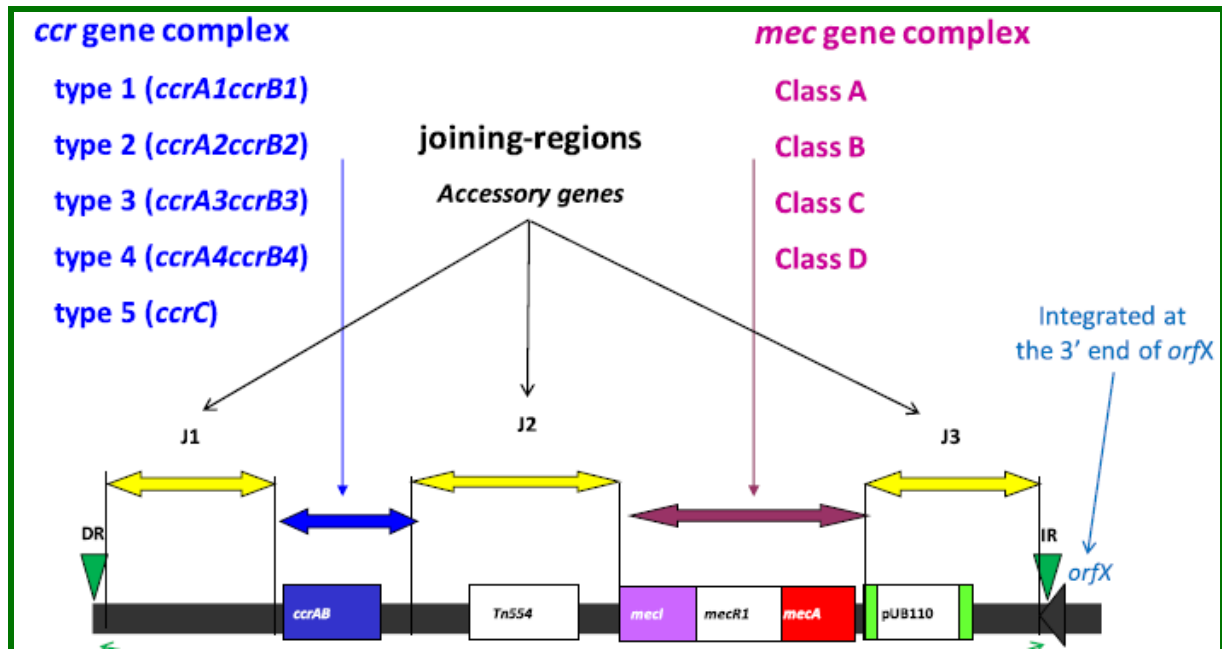


Figure 10 : Composition de la cassette [29]

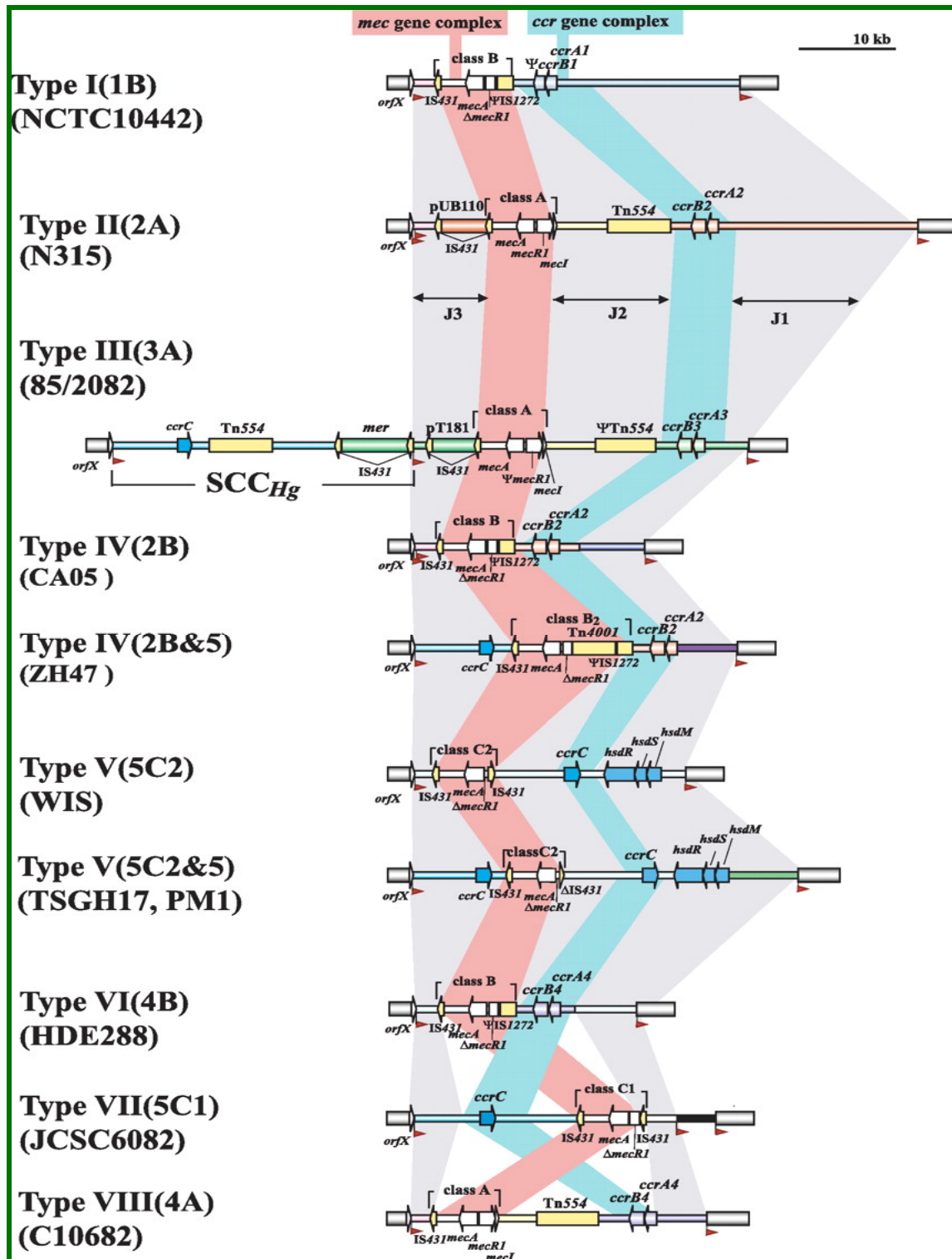


Figure 11 : Les structures représentatifs de base d'éléments de SCCmec [29]

L'origine de la méticilline-résistance chez *Staphylococcus aureus* est triple :

- Synthèse d'une nouvelle PLP :

Elle est le fait de la présence d'un gène *mecA* qui contrôle la synthèse de PLP additionnelles « anormales » ayant une très faible affinité.

- Production d'enzymes : l'hyperproduction de β -lactamases aboutit à un bas niveau de résistance à l'oxacilline. Ces souches sont nommées BORSA (Borderline Oxacilline Resistant *Staphylococcus aureus*). Cette résistance est restaurée in vitro par les inhibiteurs de β -lactamases [31].

- Modification des PLP : appelée aussi résistance intrinsèque, la résistance par modification de la cible moléculaire des β -lactamines est la plus fréquente [32], les PLP sont normales, elles ne sont pas néosynthétisées mais leur affinité pour les β -lactamines est diminuée, modifiée (souche MODSA pour Modified *Staphylococcus aureus*)[31].

VI.4. Stratégies antibiotiques en cas d'infection à SARM

Le traitement de référence est la vancomycine, ses indications « sont limitées aux infections dues aux germes sensibles à la vancomycine (à l'exclusion des méningites), notamment les infections sévères à *staphylocoques*, y compris les *staphylocoques* résistants à la méticilline (infections respiratoires banales, ostéites, endocardites, septicémie...). »

Chez les sujets adultes aux fonctions rénales et hépatiques normales la posologie est de 2 g/jour (soit environ 30 mg/kg/jour). La dose usuelle est de 500 mg toutes les 6 heures ou de 1 g toutes les 12 heures. Elle peut-être augmentée jusqu'à 4 g/jour (60 mg/kg/jour). Dans presque tous les cas le

contrôle des concentrations sériques est indiqué, à la fois pour minimiser les risques de toxicité, mais aussi assurer l'efficacité du traitement. L'administration se fait par voie veineuse, en perfusion discontinue de 60 minutes 2 à 4 fois par jour [33].

L'administration continue est possible et en vogue. On avance une meilleure efficacité lors d'infections sévères car le temps passé avec des taux sériques élevés, stables, au-dessus de la CMI du germe traité, est augmenté. Dans ce cas des dosages sériques sont indispensables. Il convient d'être très prudent en cas d'insuffisance rénale [33].

La téicoplanine est le deuxième glycopeptide, disponible depuis 1988

C'est un antibiotique complémentaire de la vancomycine qu'elle ne saurait en aucun cas remplacer. Elle est parfois choisie pour des raisons microbiologiques car elle est plus facile à administrer, notamment lors de traitements prolongés et/ou ambulatoires et elle peut être administrée, outre par voie veineuse, en intra musculaire. Ses caractéristiques pharmacocinétiques et le temps nécessaire au début du traitement pour obtenir des concentrations sériques efficaces, obligent à rappeler que le traitement d'une infection à SARM ne doit débiter que de façon exceptionnelle, et documentée par la téicoplanine. En fait cette molécule ne doit jamais être utilisée comme un traitement probabiliste.

Les indications sont les infections de toutes localisations, dues à des bactéries à Gram +, sensibles ou résistantes à la méthicilline, ainsi que les septicémies et les endocardites [33].

Les posologies comportent lors du traitement d'infections sévères un régime d'attaque de 3 à 6 injections à 12 heures d'intervalles (400 mg soit environ 6 mg/kg chez l'adulte — et 10 à 12 mg/kg chez l'enfant pour chacune de ces injections) suivies d'un traitement d'entretien d'une seule administration quotidienne, soit IV, soit IM (6 mg/kg/jour environ chez l'adulte — et 10 mg/kg/jour chez l'enfant). La détermination des concentrations plasmatiques par dosage de l'antibiotique aide à l'obtention d'une posologie optimale. Le contrôle des concentrations plasmatiques résiduelles est nécessaire lors du traitement d'attaque afin de vérifier qu'une concentration plasmatique résiduelle comprise entre 20 et 30 mg/l (HPLC) ou 30 à 40 mg/l (FPIA, méthode immuno-enzymatique) est atteinte, et pendant le traitement d'entretien pour vérifier le maintien de ces concentrations. En cas d'insuffisance rénale, le schéma thérapeutique habituel est recommandé pendant les 3 premiers jours ; la posologie ne doit être adaptée qu'à partir du quatrième jour :

- Clairance de la créatinine entre 40 et 60 ml/min : réduire la posologie normale de moitié (soit avec la dose unitaire initiale tous les deux jours, soit avec la moitié de cette dose une fois par jour) ;
- clairance de la créatinine < 40 ml/min et chez les patients hémodialysés : réduire la posologie au tiers (soit avec la même dose unitaire tous les trois jours, soit avec le tiers de cette dose une fois par jour) [33].

En fait la mesure de la concentration résiduelle plasmatique est dans ce cas absolument indispensable.

Outre ces deux glycopeptides qui ont comme cible exclusive (outre quelques anaérobies) des bactéries à Gram positif, dont les SARM, ou lorsqu'existe une allergie documentée interdisant la prescription de bêta-lactamines, les antibiotiques qui peuvent être actifs sur des SARM sont en réalité assez nombreux et on peut même en compter environ une douzaine. Mais de nombreux problèmes existent concernant la qualité de leur évaluation, et donc les possibilités de les recommander. Plusieurs molécules anciennes n'ont pas fait l'objet de mises au point actualisées ; a contrario des molécules récentes ne présentent pas encore les validations d'usage pour autoriser en toute quiétude le traitement d'infections graves, par des pathogènes résistants dont le SARM [33].

Le linézolide

Le linézolide, 1^{er} membre de cette nouvelle classe d'antibiotiques appelée oxazolidinones, a prouvé son efficacité sur un large éventail d'infections causées par des bactéries à Gram positif. Contrairement à d'autres classes d'antibiotiques (par exemple, les b-lactamines, les aminosides, les macrolides), le linézolide est une molécule complètement synthétique (Figure 12).

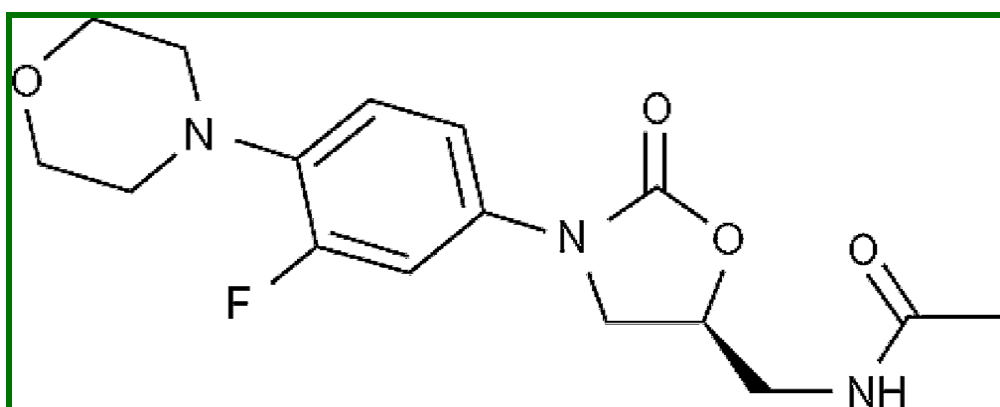


Figure 12 : Structure chimique du linézolide.

Son mécanisme d'action est d'inhiber la synthèse protéique bactérienne en se liant à l'ARN ribosomal (ARNr) 23S au niveau du site catalytique de la sous-unité ribosomale 50S [34]. Actuellement, le linézolide possède une AMM dans le traitement des infections de la peau et des tissus mous par des bactéries à Gram positif et dans le traitement des pneumonies communautaires et nosocomiales [35]. Son profil pharmacocinétique est intéressant notamment en raison d'une bonne diffusion démontrée dans de nombreux tissus [36]. En effet, Stein et al. ont montré que 51 % de la concentration sérique du linézolide diffusait dans les tissus mous [37]. Une autre étude, menée sur des patients diabétiques souffrant de mal perforant plantaire, a montré la bonne diffusion du linézolide dans les tissus sous-cutanés sains et infectés [38]. Sa diffusion dans le tissu pulmonaire est également correcte [39]. En effet, il a été démontré que sa concentration pulmonaire est supérieure à la concentration minimale inhibitrice des bactéries habituellement responsables de pneumopathies [40]. La liaison moyenne aux protéines plasmatiques est de 15 %. Elle n'est pas concentration-dépendante, et varie entre les patients. Le métabolisme de cette molécule n'est pas affecté par la voie du cytochrome P450. Elle est disponible sous forme injectable, mais aussi per os (comprimés et solution buvable), avec 100 % de bioéquivalence entre les deux formes [41]. L'âge et le sexe du patient n'ont pas d'incidence significative sur la pharmacocinétique de cette molécule, et aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. Le linézolide a une activité bactériostatique et montre un effet post-antibiotique vis-à-vis des bactéries sensibles [41].

Les effets indésirables du linézolide sont le plus souvent modérés, notamment si le traitement dure moins de 28 jours, comme le préconise l'AMM. Les plus fréquents sont la diarrhée (4 %), les nausées (3,3 %) et les céphalées (1,9 %) [42]. Sous traitement, les examens biologiques peuvent révéler une anémie, une thrombopénie voire une pancytopénie, réversibles à l'arrêt du traitement.

Des effets indésirables plus graves liés à un dysfonctionnement mitochondrial peuvent survenir, comme une acidose lactique, une neuropathie périphérique irréversible, et une névrite optique [43].

Le linézolide inhibe la monoamine oxydase et peut donc provoquer un syndrome sérotoninergique chez les patients qui prennent concomitamment des médicaments sérotoninergiques [43]. Ce syndrome peut se manifester par une confusion mentale, une agitation, une hypertension, une hyperthermie et une insuffisance rénale aiguë [44,45]. Néanmoins, cette interaction médicamenteuse a été récemment remise en cause [46]. Il existe également une interaction entre les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) et le linézolide provoquant une hypoglycémie. Cette interaction a été récemment rapportée chez un homme de 64 ans souffrant d'un diabète de type 2 et traité par linézolide pour une cellulite [47].

Ses hypoglycémies ont disparu à l'arrêt du linézolide, alors remplacé par la vancomycine. A l'instar de tous les autres antibiotiques, l'apparition d'une résistance bactérienne au linézolide n'était qu'une question de temps. Les premiers investigateurs pensaient qu'un mécanisme de résistance naturelle serait plus lent à se développer chez les bactéries du fait de la nature synthétique du

linézolide [42]. Toutefois, des souches de *S. aureus* sont devenues résistantes au linézolide par mutation du gène codant pour le domaine V de l'ARNr 23S [48]. Un autre mécanisme de résistance au linézolide a également émergé du monde animal grâce à un vecteur plasmidique portant le gène *cfr* [49]. Toutefois, une étude récente a montré que le taux de résistance au linézolide parmi les souches de *S. aureus* en Europe reste bas (< 1 %) et stable depuis que la surveillance a commencé en 2006 [50,51].

La daptomycine

La daptomycine est un lipopeptide qui n'a à ce jour d'indication que dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous chez l'adulte

La dose recommandée est de 4 mg/kg administrés en une fois par 24 heures par voie veineuse, pendant 7 à 14 jours ou jusqu'à résolution de l'infection. Le RCP précise que « On ne dispose que d'une expérience limitée dans le traitement de patients présentant simultanément une bactériémie (moins de 3 % des patients traités par daptomycine pour une infection compliquée de la peau et des tissus mous avaient une bactériémie). Pour cette raison, la daptomycine est déconseillée chez ces patients.

La tygécycline

La tygécycline est une glycylcycline. Ses indications sont : « infections compliquées de la peau et des tissus mous et infections intra-abdominales compliquées ».

La posologie recommandée chez l'adulte est une dose initiale de 100 mg (IV) suivie d'une dose de 50 mg toutes les 12 heures pendant 5 à 14 jours. La durée du traitement dépend de la sévérité et du site de l'infection ainsi que de la

réponse clinique du patient. Aucune adaptation posologique n'est à prévoir chez le sujet âgé ou au cours des insuffisances hépatiques légères et modérées ou des insuffisances rénales. Il n'y a pas d'indication chez l'enfant, en l'absence de validation.

Le rapport bénéfice/risque de ce nouvel antibiotique n'est pas connu car les données sont encore limitées. Cet antibiotique a été surtout utilisé dans le traitement des cellulites (59 %) et des abcès (27,5 %) pour ce qui concerne les infections de la peau et des tissus mous et de l'appendicite compliquée (51 %), suivie par d'autres infections moins fréquemment rapportées péritonites pour l'essentiel des infections intra-abdominales. On ne peut préconiser l'usage d'une telle molécule qu'en l'absence d'autre alternative, ou en cas d'échec de tout autre traitement.

*VII. ENTEROBACTERIES
PRODUCTRICES DE
BETA-LACTAMASES
A SPECTRE ELARGI*

Les *Entérobactéries* sont des bacilles Gram négatif, retrouvées partout dans le sol, dans l'eau et surtout dans l'intestin de l'homme et des animaux. Elles comprennent un nombre très élevé de genres et d'espèces.

Ils sont aérobies ou anaérobies facultatifs, mobiles avec une mobilité péritriche ou immobiles, asporulés, oxydase négative, réduisant les nitrates en nitrites, fermentant le glucose avec ou sans production de gaz, culture sur milieux ordinaires et catalase positive sauf le bacille de Shigam ou *Shigella dysenteriae* de type 1 [52].

La famille des *Entérobacteriaceae* comprend 130 espèces actuellement répertoriées. Les espèces les plus communément isolées en bactériologie clinique appartiennent aux genres *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Escherichia*, *Hafnia*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Providencia*, *Salmonella enterica*, *Serratia*, *Shigella*, *Yersinia* [53].

VII.1 Caractères morphologiques

Ce sont des bacilles Gram négatif de 2 à 3 micromètres de long sur 0,6 de large.

Les *Proteus* sont très polymorphes : formes longues et filamenteuses ou petits bacilles droits.

La plupart des espèces pathogènes pour l'homme possèdent des fimbriae ou pili communs qui sont des facteurs d'adhésion.

VII.2 Différents types de *BLSE*

VII.2.1 Anciennes *BLSE*

VII.2.1.1 *BLSE* de type TEM (Temoneira - nom du patient)

De nombreux dérivés de TEM-1/2 (> 150) ont été décrits à ce jour, dont plus de 100 avec un phénotype de *BLSE*. Bien que fréquemment retrouvées chez *E. coli* et *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), les *BLSE* de type TEM ont aussi été rapportées parmi les autres membres de la famille des *entérobactéries* ainsi que *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*)[54, 55].

Les mutations responsables de l'élargissement de spectre ont généralement lieu au niveau de 4 «hot spots» de la protéine (positions 104, 164, 238 et 240)[56].

A noter que certains dérivés de TEM (environ 30)(Figure 13) ne sont pas des *BLSE* mais présentent une diminution de sensibilité aux I β L, ce sont les TRI (pour TEM Résistantes aux Inhibiteurs) [54].

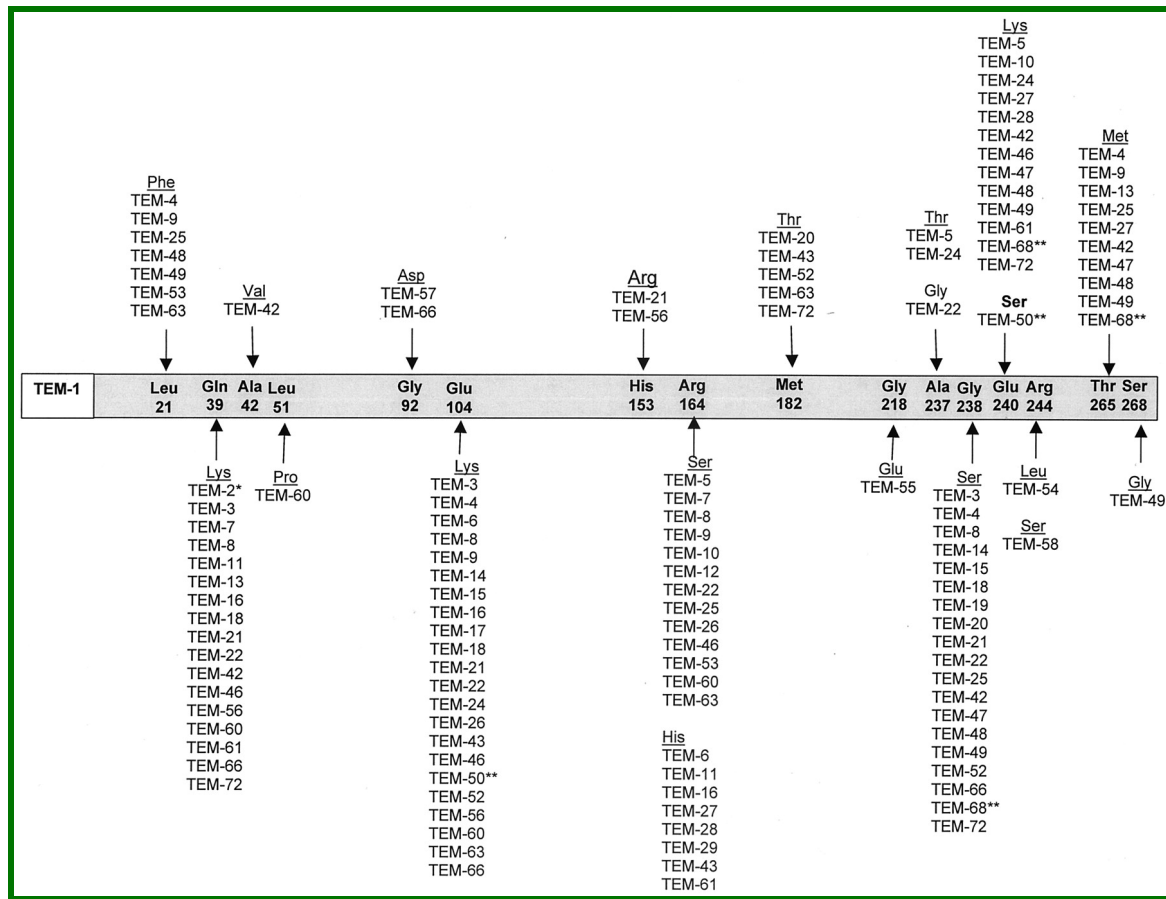


Figure 13 : La famille des TEMs [57]

VII.2.1.2 BLSE de type SHV (Sulfhydryl variable)

Les *BLSE* de type SHV ont été détectées parmi de nombreuses *entérobactéries* (notamment *K.pneumoniae*) mais aussi chez *P. aeruginosa* et *Acinetobacter spp.* [54-55] Comme les dérivés de TEM, les mutations dans SHV-1 (68% d'identité avec TEM-1) ont lieu classiquement au niveau de quelques positions (notamment 238 et 240).

Enfin, le gène codant pour SHV-12 a été décrit en association avec le déterminant plasmidique de résistance aux quinolones, QnrB [58].

VII.2.2 Nouvelles **BLSE**

VII.2.2.1 **BLSE** de type CTX-M (Céfotaximase -Munich)

Ces enzymes hydrolysent préférentiellement le céfotaxime, d'où leur nom de céfotaximases [59]. En effet, les bactéries productrices de CTX-M sont résistantes au céfotaxime (CMI > 64 µg/mL) et plus ou moins sensibles à la ceftazidime (CMI de 2 à 8 µg/mL), tandis que les CMI de l'aztréonam sont variables [56].

Au niveau structural, les CTX-M ne sont pas proches des β-lactamases de type TEM ou SHV (< 40 % d'identité)[59]. A ce jour, de nombreux variants de CTX-M ont été décrits (>50), et sont classés en 6 groupes phylogénétiques distincts : CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-8, CTX-M-9, CTX-M-25 et CTX-M-45 [60].

Les enzymes Toho-1/2, décrites au Japon, sont très proches structuralement des CTX-M et sont donc classées parmi celles-ci [59].

VII.2.2.2 **BLSE** de type PER (Pseudomonas extended résistance)

L'enzyme PER-1 est fréquente chez *P. aeruginosa* et *Acinetobacter spp.* mais a aussi été détectée chez *Salmonella enterica* sérovar *Typhimurium*, *Providencia spp.*, *Proteus mirabilis* et *Alcaligenes faecalis* [61].

Une seconde enzyme, PER-2 (86 % d'identité avec PER-1), a été détectée chez *Salmonella enterica* sérovar *Typhimurium* en Argentine, et depuis chez d'autres entérobactéries, *Vibrio cholerae* et *A. baumannii* [61-62].

VII.2.2.3 *BLSE* de type VEB (Vietnam Extended-spectrum Beta-lactamase)

L'enzyme VEB-1 (38 % d'identité avec PER-1) a été retrouvée chez une souche de *E. coli* isolée chez un patient vietnamien puis chez *P. aeruginosa* en Thaïlande.

Jusqu'à 40 % et 80 % des souches d'entérobactéries et de *P. aeruginosa* résistantes à la ceftazidime produisaient VEB-1 [62]. A ce jour, 4 dérivés de VEB-1 ont aussi été décrits (VEB-2 à VEB-5).

Le gène codant pour VEB-1 est souvent localisé au sein d'un intégron et peut donc être associé à d'autres gènes de résistance comme *QnrA*, déterminant plasmidique de la résistance aux quinolones [62].

VII.2.2.4 *BLSE* de type GES (Guyana Extended-Spectrum Beta-lactamase)

Les *BLSE* de type GES sont de plus en plus rapportées chez les bacilles Gram négatif, notamment *P. aeruginosa*, *E. coli* et *K. pneumoniae*. GES-1 a été initialement décrite chez une souche de *K. pneumoniae* [62].

A ce jour, 9 variants différents ont été décrits dont GES-2 en Afrique du Sud, GES-5 à GES-8 (GES-7 = IBC-1 ; GES-8 = IBC-2) en Grèce, GES-3 et GES-4 au Japon, GES-5 en Corée du Sud, en Chine et au Brésil, et GES-9 en France.

Contrairement à la plupart des *BLSE*, GES-1 n'hydrolyse pas l'aztréonam et surtout GES-2 hydrolyse les carbapénèmes en étant moins sensible aux IβL. Par une unique mutation [62].

VII.2.2.5 *BLSE* de type OXA (Oxacillinase)

Bien que les *BLSE* appartiennent souvent à la classe A, plusieurs oxacillinases (classe D et classe 2d) ont des propriétés de *BLSE* [54-55-63]. Les β -lactamases de type OXA confèrent la résistance à l'ampicilline et à la céfalotine, et sont caractérisées par une forte activité hydrolytique des pénicillines M (oxacilline, cloxacilline). De plus, elles sont faiblement inhibées par l'acide clavulanique [55].

La plupart des β -lactamases de type OXA n'hydrolysent pas de façon significative les C3G/C4G mais l'évolution par mutation(s) ponctuelle(s) vers un élargissement du spectre a dû avoir lieu comme pour les dérivés de TEM/SHV. Les β -lactamases de type OXA représentent une famille phylogénétiquement très hétérogène et les *BLSE* de type OXA dérivent de OXA-10, de OXA-13, de OXA-2 ou sont non reliées (OXA-18, -45).

La plupart des *BLSE* dérivées de OXA-10 confèrent une résistance plus élevée au céfotaxime, les activités enzymatiques des *BLSE* de type OXA sont très variables. Les *BLSE* de type OXA sont principalement retrouvées chez *P. aeruginosa*, mais ont aussi été détectées chez d'autres bacilles Gram négatif dont les entérobactéries [55-62].

VII.3 Traitement des infections dues à entérobactéries productrices de carbapénèmases

Carbapénèmes

Parce que la nature et le taux d'expression de la carbapénémase ainsi que de la coexistence d'autres mécanismes de résistance (ex. hyperproduction de céphalosporinase et/ou de BLSE, imperméabilité membranaire) sont très variables d'une souche à l'autre, les CMI des carbapénèmes vis-à-vis des EPC sont très variables allant de 0,12 à >256 mg/L [64]. Ainsi, la présence d'une carbapénémase ne conditionne pas à elle seule la catégorisation clinique, certaines souches d'EPC pouvant être sensibles aux carbapénèmes et pour lesquelles ces antibiotiques sont potentiellement utilisables [65]. En effet, seule la CMI semble conditionner l'utilisation de ces molécules. Dans une revue de 15 études portant sur 50 patients traités en monothérapie par carbapénèmes, la proportion d'échecs cliniques était significativement plus faible en cas de CMI 8 mg/L (28,6 %) par rapport à une CMI > 8 mg/L (75,0 %) (OR = 7,5 ; p = 0,02) [64]. De façon intéressante, il n'y avait pas de différence du taux d'échecs cliniques entre les souches avec des CMI comprises entre 1 et 8 mg/L (25,0 à 33,3 %) [64] alors que les concentrations critiques de sensibilité recommandées par l'EUCAST sont beaucoup plus basses. Un autre point important de l'utilisation des carbapénèmes est celui des modalités d'administration. En effet, la durée de perfusion doit être prolongée à plusieurs heures pour atteindre les propriétés pharmacodynamiques optimales (valeur cible : 50 % temps > CMI) [65]. Par exemple, pour une souche présentant une CMI du méropénème à 4 mg/L, les probabilités d'atteindre cette valeur cible sont respectivement de 69%,

93 % et 100 % pour une perfusion de 1 g (30 min), 1 g (3 h) et 2 g (3 h) toutes les 8 heures alors qu'elles sont de 0 %, 0 % et 85 % pour une souche avec une CMI à 8 mg/L.

Une autre possibilité de l'utilisation des carbapénèmes est l'association entre doripénème/méropénème et ertapénème, ce dernier jouant le rôle de « substrat suicide ». En effet, l'ertapénème ayant une affinité plus importante pour les carbapénémases bloque l'enzyme, laissant ainsi l'autre carbapénème agir. L'efficacité de cette association a été démontrée in vitro en modèle chémostat et in vivo en modèle murin d'infection de cuisse [66]. Plusieurs cas de succès cliniques ont également été rapportés avec des associations ertapénème (1 g/j en 1 fois) et doripénème (1-2 g/j en 3 fois, perfusion de 4 h) ou méropénème (1-2 g/j en 3 fois, perfusion de 3 h) pour le traitement de bactériémies, PAVM ou IU [67-68].

Aztréonam et ceftazidime

Une des particularités de l'aztréonam est qu'il n'est pas hydrolysé par les métallo- β -lactamases, ni par l'enzyme OXA-48. Ainsi, son efficacité a été démontrée dans un modèle d'abcès intra-abdominal à *Escherichia coli* NDM-1 chez le lapin avec 100 % de survie [69]. Cependant, l'efficacité de ce monobactame (à la posologie de 2 g toutes les 6 h en perfusion de 1 h) n'a pas été confirmée dans un autre modèle d'infection chez la souris [70]. Enfin, aucune étude clinique n'a été publiée à ce jour et la majorité des souches MBL(+) co-produisent une BLSE et/ ou une céphalosporinase (qui dégradent toutes les deux cet antibiotique). Les entérobactéries qui produisent uniquement OXA-48 restent sensibles in vitro aux céphalosporines de 3^e génération (C3G).

Ainsi, un traitement par C3G pourrait être envisageable en l'absence de co-production de BLSE/ céphalosporinase (environ 10 à 20 % des souches OXA-48). Dans un modèle murin de péritonite à *K. pneumoniae* OXA-48, il a été démontré que la ceftazidime était l'antibiotique le plus actif [71]. Une autre étude a également confirmé la bonne efficacité de la ceftazidime (à la posologie de 1 g toutes les 8 h en perfusion de 2 h) dans un autre modèle d'infection chez la souris [72]. Cependant, aucune étude clinique n'a confirmé ces résultats à ce jour.

Polymyxines

L'utilisation d'une dose de charge est fortement recommandée pour l'administration des polymyxines, notamment pour la colistine. Cette dernière, qui est administrée sous forme d'une pro-drogue inactive (colistiméthate), est lentement convertie en forme active. Ainsi, les concentrations thérapeutiques sont généralement atteintes après 48 heures sans dose de charge alors que seulement 12 à 24 heures sont nécessaires avec une dose de charge [73-74]. Les polymyxines sont généralement utilisées en association (voir ci-dessous). Dans une revue de 15 études totalisant 55 infections à *K. pneumoniae* KPC, il a été montré que l'utilisation des polymyxines en association était associée à 73 % de succès cliniques alors qu'il n'y en avait que 14 % en cas de monothérapie [75]. L'association est souvent faite avec les carbapénèmes, du fait d'une synergie *in vitro*. En effet, une méta-analyse récente rapporte qu'une association colistine-carbapénème est synergique dans 44 % des cas sur *K. pneumoniae* [76].

Tigécycline

La tigécycline conserve une activité *in vitro* sur un grand nombre de bacilles à Gram négatif multi-résistants. Par exemple, 98 % des 51 souches de *K. pneumoniae* résistantes aux carbapénèmes testées dans une étude récente restaient sensibles à cet antibiotique, avec des CMI₅₀ et CMI₉₀ toutes deux égales à 1 mg/L (concentration critique EUCAST 1 mg/L)[77]. Malgré cette bonne activité *in vitro*, la tigécycline a été associée à un sur-risque de mortalité et d'échecs cliniques [78] et n'est pas recommandée en monothérapie dans les infections sévères. Ceci est en partie dû aux faibles concentrations plasmatiques (entre 0,6 et 0,9 mg/L) avec les doses actuellement recommandées. Un essai randomisé contrôlé a récemment montré que la tigécycline à doses plus élevées (150 mg de dose de charge puis 75 mg toutes les 12 heures ; 200 mg de dose de charge puis 100 mg toutes les 12 heures) n'était pas inférieure au traitement de référence (imipénème 1 g toutes les 8 heures) dans le traitement des pneumopathies nosocomiales avec des taux respectifs de succès cliniques à 70%, 85 % et 75 % dans la population cliniquement évaluable [79]. Ainsi, des posologies plus importantes de tigécycline (à la fois de dose de charge et de dose d'entretien) semblent être indispensables pour une efficacité optimale, mais ceci reste à confirmer par des études supplémentaires. Tandis que l'association tigécycline-méropénème est indifférente *in vitro*, celle avec la colistine a été retrouvée synergique *in vitro* (à 4 fois la CMI) et *in vivo* dans un modèle invertébré chez *Galleria mellonella* [80-81]. La tigécycline doit être utilisée en association dans le traitement des infections à EPC (voir ci-dessous).

Aminosides

Parmi les aminosides, la gentamicine reste le représentant le plus souvent actif. Dans une étude récente sur 174 ERC, 85 % des souches étaient sensibles in vitro à la gentamicine alors que seulement 15 % l'étaient à l'amikacine [8]. Plusieurs études cliniques ont également montré l'intérêt des aminosides en monothérapie dans le traitement des IU à EPC [82-83].

Dans une étude rétrospective américaine sur les bactériuries à *K. pneumoniae* KPC traitées (n = 87) ou non (n = 69) par antibiotiques, il a été montré que l'éradication microbiologique dans les urines était atteinte dans 88 % des cas avec un aminoside, 64 % des cas avec la polymyxine B, 43 % des cas avec la tigécycline et 36 % des cas sans traitement [82].

Fosfomycine

Alors que 100 % des souches d'E. Coli productrices de carbapénémases sont sensibles à la fosfomycine, les CMI sont plus élevées chez les souches EPC de *Klebsiella* spp. et *Enterobacter* spp. (48 % et 80 % de souches catégorisées sensibles, respectivement) [84]. Cette molécule devant toujours être associée du fait du risque important de sélection de mutants résistants, plusieurs études d'associations ont été réalisées in vitro. Dans une étude portant sur des souches de *K. pneumoniae* OXA-48, une synergie était retrouvée dans 30 à 40 % des cas avec les carbapénèmes ou la tigécycline mais pas avec la colistine [85]. Alors que quelques cas cliniques rapportent un succès clinique avec la fosfomycine en association, il faut noter que des cas d'émergence de résistance sous traitement ont également été décrits [86-87], ce qui semble limiter son intérêt. Enfin, l'utilisation de la fosfomycine est également possible par voie orale (sous forme

de fosfomycine-trométhamol) dans le traitement des IU. Dans une étude rétrospective américaine chez 13 patients infectés par des souches de *K. pneumoniae* résistantes aux carbapénèmes, il y avait une divergence notable entre sensibilité in vitro (92 %) et succès clinique (46 %) avec émergence de résistance chez 3 patients [88].

Associations

Une question essentielle pour le traitement des infections à EPC se pose sur l'utilisation ou non d'une association d'antibiotiques, et si oui pour quels types d'infections et avec quelles molécules. Une revue récente synthétisant 38 études et correspondant à 105 cas d'infections à EPC KPC(+) a mis en évidence des taux d'échecs cliniques plus importants en cas de monothérapie par rapport à l'utilisation d'associations pour les bactériémies (50 % vs. 28 %, $p = 0,09$), les pneumonies (13 % vs. 0 %, $p = 0,03$) et les IU (13 % vs. 0 %, $p = 0,4$) [6]. Ceci souligne le probable intérêt d'utiliser une association pour le traitement des bactériémies et des infections respiratoires alors que celui des IU pourrait être réalisé à l'aide d'une monothérapie, notamment par aminosides [89]. Concernant les bactériémies, cela a été confirmé par plusieurs études. Dans une étude rétrospective italienne portant sur une cohorte de 125 patients souffrant de bactériémies à *K. pneumoniae* KPC, la mortalité à 30 jours était significativement différente entre les patients traités par monothérapie et ceux traités par association (54,3 % vs. 34,1 %, $p = 0,02$) [35]. Dans une seconde étude rétrospective américaine de 41 patients avec bactériémies à *K. pneumoniae* KPC, le traitement par association d'antibiotiques était associée de façon indépendante à une moindre mortalité (OR = 0,07 ; $p = 0,02$) [36]. Une autre question importante porte sur la nature des antibiotiques à associer. Les

associations qui sont le plus souvent utilisées et qui ont montré un avantage significatif sur la monothérapie sont les suivantes : polymyxinescarbapénèmes, tigécycline-carbapénèmes et polymyxinestigécycline [90-91].

Même si les EPC sont a priori résistantes aux carbapénèmes, les CMI de ces antibiotiques sont très variables (voir cidessus) et ils peuvent être utilisés en association. En effet, plusieurs revues ont montré l'avantage d'une association d'antibiotiques contenant des carbapénèmes. Dans une première revue de 9 études cliniques grecques à *K. pneumoniae* résistantes aux carbapénèmes incluant 234 patients (dont 215 bactériémies ; 132 VIM et 102 KPC), un succès clinique était significativement plus important avec une association avec un carbapénème (26,9 %) que celle n'en contenant pas (6,7 %) (OR = 5,15 ; p = 0,04) [92]. Dans une seconde revue exhaustive, il a été démontré que le traitement par associations (au moins deux antibiotiques actifs in vitro) avec carbapénème était significativement associé au taux d'échecs cliniques le plus bas (8,3 %) comparé à tous les autres traitements, y compris les associations (au moins deux antibiotiques actifs in vitro) sans carbapénème (OR = 4,4 ; p = 0,02) [64]. Il apparaît que l'association ne semble bénéfique que lorsque la CMI du carbapénème utilisé (généralement méropénème ou doripénème) est inférieure ou égale à 4—8 mg/L. Dans une étude portant sur une série de 79 bactériémies à *K. pneumoniae* EPC, le taux de mortalité était plus élevé si la CMI était supérieure à 8 mg/L (58,3 %) par rapport à une CMI inférieure ou égale à 8 mg/L (33,3 %) [93]. Dans une étude grecque prospective observationnelle portant sur une série de 162 patients souffrant de bactériémies à *K. pneumoniae* résistantes aux carbapénèmes (dont 67 VIM-1), il y avait une différence significative en termes de mortalité à J14 entre souche VIM(+) avec une CMI >

4 mg/L (42,9 %) et souche VIM(+) avec une CMI 4 mg/L (18,9 %) ($p = 0,044$) [94] À noter qu'il n'y avait pas de différence entre souche VIM(+) avec une CMI 4 mg/L (18,9 %) et souche VIM(—) avec des CMI entre 0,06 et 0,5 mg/L (15,8%) [94] Enfin, une seule étude a mis en évidence un potentiel intérêt d'une trithérapie par rapport à une bithérapie. Dans cette étude rétrospective italienne portant sur 125 patients avec bactériémie à *K. pneumoniae* KPC, une trithérapie avec tigécycline-colistine-méropénème était un facteur indépendant de survie (OR = 0,11 ; $p = 0,01$) [95].

*VIII. PSEUDOMONAS
AERUGINOSA
MULTIRESISTANT
(PAR)*

VIII.1 Taxonomie

Pseudomonas aeruginosa (*P. aeruginosa*) est une bactérie à Gram négatif appartenant à la famille des Pseudomonadaceae qui inclut dix genres : *Azomonas*, *Azomonotrichon*, *Azorhizophilus*, *Azotobacter*, *Cellvibrio*, *Mesophilobacter*, *Pseudomonas*, *Rhizobacter*, *Rugamonas*, et *Serpens*. Le genre *Pseudomonas* regroupe plus de 140 espèces dont les principales sont: *Pseudomonas aeruginosa* (espèce type), *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas stutzeri*, *Pseudomonas mendocina*, *Pseudomonas pseudoalcaligenes*, *Pseudomonas cepacia*, *Pseudomonas pseudomallei*, *Pseudomonas mallei*, *Pseudomonas pickettii*, *Pseudomonas solanacearum*, *Pseudomonas diminuta*, *Pseudomonas vesicularis*, *Pseudomonas paucimobilis*, *Pseudomonas fragi*, *Pseudomonas mesophilica* et *Pseudomonas nautica* [96] .

Pseudomonas aeruginosa est l'espèce type du genre *Pseudomonas*. Sa taxonomie est présentée dans le tableau IV.

Tableau IV : Taxonomie de *Pseudomonas aeruginosa* [96]

Règne	<i>Bacteria</i>
Embranchement	<i>Prokaryota</i>
Division	<i>Proteobacteria</i>
Classe	<i>Gammaproteobacteria</i>
Ordre	<i>Pseudomonadales</i>
Famille	<i>Pseudomonadaceae</i>
Genre	<i>Pseudomonas</i>
Espèce	<i>Aeruginosa</i>

VIII.2 Caractéristiques

Pseudomonas aeruginosa est connue depuis longtemps sous le nom de *Bacillus pyocyaneus* (bacille pyocyanique) ou agent du pus bleu des plaies surinfectées. Il s'agit d'un bacille à Gram négatif non sporulant. Il mesure 1 à 5 µm de long et 0,5 à 1 µm de large. *Pseudomonas aeruginosa* est une bactérie mobile grâce à la présence d'un flagelle monotriche polaire. Cette bactérie est mésophile. Elle est capable de se développer dans des températures allant de +4°C à +45°C. La température optimale de croissance se situe entre 30 et 37°C. *Pseudomonas aeruginosa* est une bactérie aérobie et possède un métabolisme oxydatif. Elle utilise l'oxygène comme accepteur d'électrons mais en absence de ce dernier.

VIII.3 Résistance aux β-lactamines

VIII.3.1 Modification de mécanismes intrinsèques

Pseudomonas aeruginosa a une remarquable capacité de développer une résistance à la plupart des agents antimicrobiens par de multiples mécanismes. Un de ses mécanismes de résistance est lié à sa capacité de changer de phénotype en mutant d'une souche invasive non mucoïde à une souche mucoïde surexprimant l'alginate, une matrice d'exopolysaccharide favorisant une colonisation pulmonaire chronique. La mutation responsable de la forme mucoïde (muc) est associée à l'activation de la transcription du gène de l'alginate algD [97]. La région responsable des formes mucoïdes et non mucoïdes contient trois gènes étroitement liés algU, mucA, et mucB. AlgU est un régulateur positif, mucA et mucB constituent le cluster de gènes contrôlant la conversion à la forme mucoïde.

Une importante activation de la transcription d'*algD* et la conversion à la souche mucoïde sont observées quand *mucA* ou *mucB* sont inactivés au niveau du chromosome des souches initialement non mucoïdes. La production locale, par *P. aeruginosa*, d'exopolysaccharides (alginates) provoque la formation d'un biofilm enrobé d'une matrice d'exopolysaccharides.

Des mécanismes de résistance intrinsèque sont également à l'origine d'une résistance aux antibiotiques [97].

VIII.3.2. Surproduction de la céphalosporinase naturelle, AmpC

Presque toutes les souches de *Pseudomonas aeruginosa* produisent une β -lactamase à large spectre, dénommée AmpC (classe C de Ambler), dont l'expression peut être induite par certaines β -lactamines comme les carbapénèmes et la céfoxitine, ou encore l'acide clavulanique [97]. L'enzyme est faiblement produite chez les bactéries sauvages et hydrolyse, principalement les aminopénicillines (amoxicilline et ampicilline), les céphalosporines de 1^{ère} (C1G) et de 2^{ème} (C2G) génération ainsi que le céfotaxime. Cependant, la survenue de mutations dans des gènes impliqués dans le recyclage du peptidoglycane tels que *dacB* (W92Stop, T428P), *ampD* (délétion, codon stop prématuré, M200I, IS1669) et *ampDH3*, ou dans le gène *ampR* (D135N, G154R), qui code pour un régulateur transcriptionnel de la famille LysR, peut entraîner la dérégulation partielle ou totale du gène *ampC*. Il en résulte une hydrolyse plus ou moins importante, selon le niveau de production de l'enzyme, de la plupart des β -lactamines à l'exception des carbapénèmes (Figure 14,A) [97].

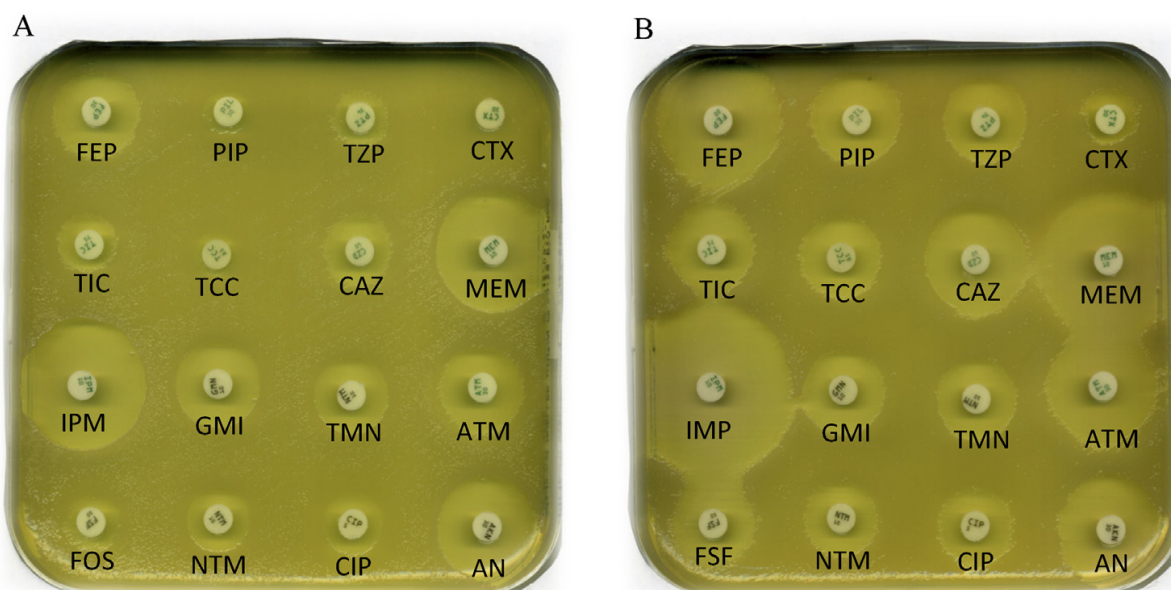


Figure 14 : Antibiogrammes d’une souche de *Pseudomonas aeruginosa* surproduisant la céphalosporinase naturelle, AmpC. Antibiogrammes réalisés selon les recommandations du CA-SFM 2015, sur un (A) milieu de Mueller Hinton (B) et un milieu de Mueller Hinton additionné de 2000 mg/mL de cloxacilline. FEP : céfépime ; PIP : pipéracilline ; TZP : tazobactam/pipéracilline ; CTX : céfotaxime ; TIC : ticarcilline ; TCC : ticarcilline/ac. Clavulanique ; CAZ : ceftazidime ; MEM : mérépénème ; IMP : imipénème ; GMI : gentamicine ; TMN : tobramycine ; ATM : aztréonam ; FOS : fosfomycine ; NTM : nétilmicine ; CIP : ciprofloxacine ; AN : amikacine. [97]

Par ailleurs, certains variants de séquence de l’enzyme AmpC, dénommés ESAC pour Extended Spectrum AmpC, ont été décrits récemment confèrent une résistance de très haut niveau à la ceftazidime et au ceftolozane, pouvant s’étendre au céfépime et à la ticarcilline, mais ne touchant pas ou peu la pipéracilline [97].

L'impact sur la résistance aux céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) diffère selon la localisation des mutations dans la structure de la β -lactamase (boucle oméga, domaine R2, partie C-terminale). Certaines de ces mutations (E221K, E221G, N347I, P154L, F121L, G216R) augmentent l'activité hydrolytique de l'enzyme vis-à-vis du ceftolozane, même en présence du tazobactam, ou encore diminuent le pouvoir inhibiteur de l'avibactam [97].

Certaines ESAC (portant les mutations G216R ou E221K) et la production concomitante de β -lactamases extrinsèques peuvent conduire à des résultats faussement négatifs. Le gène chromosomique codant l'enzyme AmpC n'a, pour l'instant, pas été identifié sur des plasmides. Il n'est donc pas, a priori, transmis à d'autres espèces comme c'est le cas des AmpC plasmidiques d'entérobactéries [97].

VIII.3.3. Surproduction des systèmes d'efflux actif

La résistance acquise aux β -lactamines peut résulter de la surproduction de systèmes d'efflux actif. Pas moins de 12 systèmes de type RND (Resistance Nodulation cell Division family) sont codés par le chromosome de *P. aeruginosa*. Ces transporteurs membranaires ou « pompes » s'opposent à l'accumulation intracellulaire de tout un ensemble de molécules inhibitrices en les refoulant activement vers le milieu extérieur. Formés de l'association de trois protéines, les systèmes d'efflux Mex (Multiple efflux) se distinguent des autres mécanismes de résistance par leur polyspécificité, c'est-à-dire leur capacité à transporter des molécules ayant des structures chimiques très différentes les unes des autres. Toutefois, seuls les deux systèmes majeurs, MexAB-OprM et MexXY(OprM), peuvent entraîner une résistance significative aux β -lactamine

ainsi qu'aux aminosides, aux (fluoro) quinolones, aux tétracyclines, aux sulfamides, au triméthoprim et/ou au chloramphénicol. Ces pompes sont activées par des mutations spontanées survenant dans des gènes régulateurs. Les mutants surexprimant l'un ou l'autre de ces systèmes, voire les deux simultanément [97].

Le diamètre d'inhibition autour du disque d'aztréonam (30 mg) est inférieur d'au moins 4 mm à celui autour du disque de ceftazidime (30 mg), sur un antibiogramme réalisé selon les recommandations du CASFM 2013. À noter que la modification de la charge (de 30 à 10 mg) du disque de ceftazidime selon les critères de l'EUCAST 2014 rend désormais cette règle inapplicable. En routine, l'identification des mutants d'efflux n'est pas nécessaire car les résultats de l'antibiogramme ne sont pas interprétés. La surproduction de la pompe MexAB-OprM se traduit aussi par une réduction des zones d'inhibition autour des disques de fluoroquinolones (ofloxacin, ciprofloxacine, lévofloxacine) [97]. L'activation du système MexXY(OprM) s'accompagne, quant à elle, d'une augmentation de 2 à 8 fois des CMI des céphalosporines zwitterioniques (céfépime, cefpirome), des aminosides (gentamicine, amikacine, tobramycine) et des fluoroquinolones. Enfin, certains mutants (ParRS) surproduisant le système d'efflux MexXY(OprM) présentent des phénotypes plus complexes où s'ajoutent une résistance aux carbapénèmes par repression de la porine OprD et une baisse de sensibilité aux polymyxines telles que la colistine, par modification enzymatique des lipopolysaccharides [97].

VIII.3.4. Altération de la porine OprD

Pour franchir la membrane externe et pénétrer dans la bactérie, les β -lactamines utilisent la porine majoritaire OprF, à l'exception des carbapénèmes qui empruntent la porine spécifique OprD. L'altération qualitative ou quantitative de cette porine par des mutations dans le gène *oprD* ou divers régulateurs constitue un mécanisme de résistance très fréquent aux carbapénèmes chez les souches cliniques [97].

La résistance touche l'ensemble des carbapénèmes (CMI _ 4 à 32 fois) sans affecter la sensibilité aux autres β -lactamines (Figure 15). L'impact de cette imperméabilité membranaire sur la catégorisation S/I/R des bactéries est moindre pour le doripénème et le méropénème dont l'activité intrinsèque est meilleure que celle de l'imipénème sur le bacille pyocyanique. Ainsi, des mutants d'imperméabilité apparaissant « I » ou « R » à l'imipénème peuvent parfois rester « S » aux deux autres carbapénèmes [97]. Par ailleurs, les CMI des carbapénèmes peuvent être augmentées de 2 à 4 fois chez une autre catégorie de mutants surexprimant le système d'efflux actif Mex- XY(OprM), MexEF-OprN ou CzcCBA, suite à une corégulation négative de l'expression du gène *oprD*. C'est le cas des mutants appelés agrW2 dont la sensibilité diminuée aux aminosides et aux fluoroquinolones est due à la surproduction de la pompe MexXY(OprM) et la résistance aux carbapénèmes à un défaut de perméabilité membranaire impliquant la porine OprD [97]. Les mutants MexEF-OprN et CzcCBA sont respectivement plus résistants aux fluoroquinolones et aux métaux lourds . Enfin, il n'existe pas actuellement d'éléments permettant de penser que des altérations de la porine majoritaire OprF sont à l'origine d'une augmentation de la résistance aux antibiotiques chez *P. aeruginosa* comme c'est le cas chez

d'autres espèces à Gram négatif appartenant, notamment, à la famille des entérobactéries.

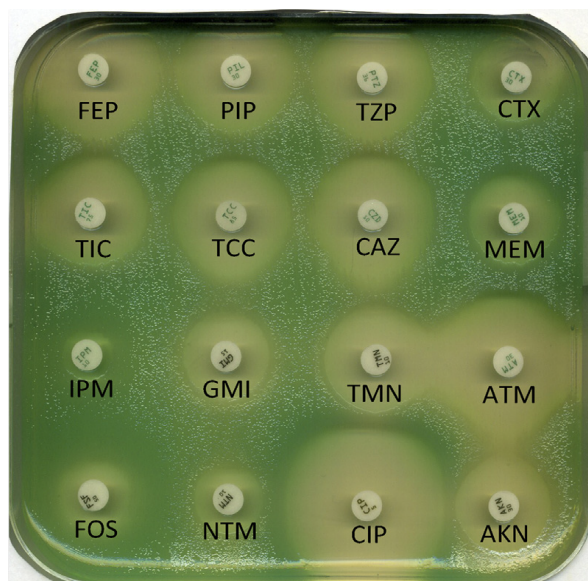


Figure 15 : Antibiogramme d'une souche de *Pseudomonas aeruginosa* présentant une altération de la porine OprD [97].

VIII.3.5. Acquisition d'ADN étranger

L'apparition de nouvelles résistances chez *Pseudomonas aeruginosa* est fréquemment liée à l'acquisition de matériel génétique étranger porté par des plasmides, des transposons et/ou des intégrons. Ces divers supports génétiques véhiculent fréquemment des gènes codant pour des pénicillinases, des β -lactamases à spectre élargi (BLSEs) et/ou des carbapénèmases. Comme chez les entérobactéries, les isolats cliniques de *P. aeruginosa* peuvent héberger des β -lactamases appartenant aux classes A, B, et D de Ambler. Les BLSEs et les métallo- β -lactamases (MBLs) ont un impact thérapeutique majeur car elles confèrent des hauts niveaux de résistance vis-à-vis des β -lactamines antipyocyaniques [97].

VIII.4 Traitement des infections dues à *Pseudomonas aeruginosa* multirésistant

Le traitement recommandé comme dans toutes les infections sévères à *P. aeruginosa* repose sur une association de deux antibiotiques actifs sur la souche, à bonnes doses, initialement par voie intraveineuse. Le but d'associer plusieurs antibiotiques est d'obtenir un effet synergique, d'augmenter la vitesse de bactéricidie, d'augmenter les chances que le traitement initial soit efficace d'emblée sur la souche et d'éviter l'émergence de mutants résistants au cours du traitement. Les inconvénients potentiels d'une bithérapie sont : un coût plus élevé, le cumul des effets secondaires des classes médicamenteuses associées, le risque d'émergence de germes de plus en plus résistants à plusieurs classes d'antibiotiques, le risque de surinfection fongique . L'association d'une b-lactamine et d'un aminoside est synergique sur *P. aeruginosa*, même quand la souche est de sensibilité intermédiaire à la b-lactamine, et même dans 50 % cas quand la souche est intermédiaire ou résistante aux deux antibiotiques [98] . La rifampicine a un effet synergique in vitro avec les b-lactamines ou les aminosides. Les associations entre b-lactamine et fluoroquinolones ou fluoroquinolones et aminosides sont additives ou indifférentes, de même que l'association entre fosfomycine et b-lactamine ou fluoroquinolone ou aminoside.

Choix de l'antibiothérapie anti-*Pseudomonas* en probabiliste

Il est basé sur la présence de facteurs de risque de résistance aux antibiotiques, l'écologie du service, la présence d'une insuffisance rénale ou d'antécédents d'allergie aux b-lactamines et le site de l'infection. Le plus souvent, il est conseillé de débiter par l'association d'une b-lactamine et d'un

aminoside, la ceftazidime étant la b-lactamine de référence et l'amikacine l'aminoside de référence. L'utilisation d'une fluoroquinolone en première intention est déconseillée du fait de la fréquence des résistances acquises et, notamment, de résistances croisées avec les b-lactamines. L'aztréonam est la molécule de choix en cas d'allergie aux b-lactamines classiques. La ciprofloxacine sera préférée à un aminoside en cas d'insuffisance rénale. L'imipénème devra être réservé aux patients présentant un risque élevé d'infection par une souche hyperproductrice de céphalosporinase, c'est-à-dire, ayant des antécédents récents de traitement par b-lactamine. Dans tous les cas, l'antibiothérapie sera à adapter aux résultats de l'antibiogramme. En cas de souche multirésistante, la fosfomycine peut être intéressante en association avec la ceftazidime (notamment sur les souches de sérotype O:12, qui sont multirésistantes mais restent le plus souvent sensibles à la fosfomycine). En cas d'impasse thérapeutique due à une souche résistante à toutes les familles d'antibiotiques, des tests d'association in vitro peuvent s'avérer nécessaires, pour rechercher une synergie entre deux molécules aux quelles la souche est intermédiaire, voire résistante [98].

*IX. ACINETOBACTER
BAUMANNII MULTI
RESISTANT (BAR)*

IX.1 Taxonomie

Tableau V: Classification d'*Acinetobacter baumannii* selon Bergey's manual [99]

Règne	<i>Bacteria</i>
Embranchement	<i>Prokaryota</i>
Division	<i>Proteobacteria</i>
Classe	<i>Gammaproteobacteria</i>
Ordre	<i>Pseudomonadales</i>
Famille	<i>Moraxellaceae</i>
Genre	<i>Acinetobacter</i>
Espèces	<i>Baumannii</i>

IX.2. Caractères morphologiques

Tableau VI: Caractères morphologiques d' *Acinetobacter baumannii* [100]

Caractère	Bacille ou coccobacille (Figure 16)
Gram	Négatif ou douteux du fait d'une résistance à la décoloration par alcool-acétone
Diamètre	Compris entre 0,9 et 1,6 μm
Longueur	Variable entre 1,5 μm (forme coccoïde) et 5 μm (forme filamenteuse)
Forme	Souvent associé par deux
Mobilité	Immobile, il peut se déplacer grâce à des structures polaires ressemblant à des fimbriae de 5 nm de diamètre et de 10 à 15 nm de longueur
Sporulation	Non sporulé
Encapsulation	Certaines souches peuvent être capsulées mais en général très polymorphes avec des formes filamenteuses dans les cultures âgées

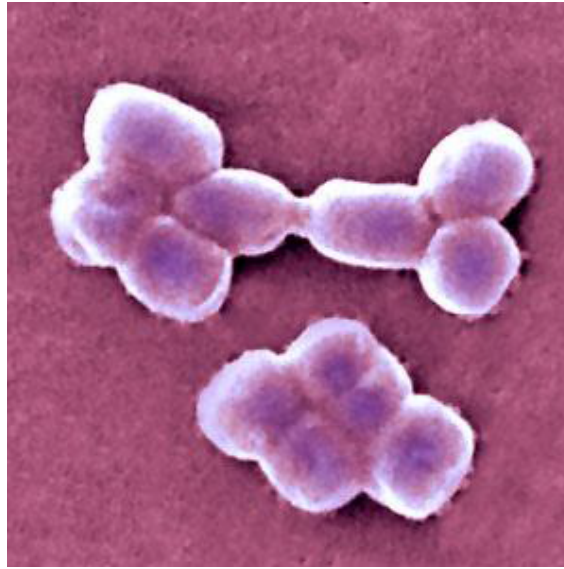


Figure 16 :Groupe d'*Acinetobacter baumannii* [101]

IX.3. Résistance acquise aux β -lactamines

IX.3. 1. β -lactamase de classe A et BLSE

L'acquisition d'une β -lactamase à spectre élargi (BLSE) est rare chez *Acinetobacter baumannii*. Les plus classiques sont VEB-1 (Poirel et al., 2003) et PER-1 (Vahaboglu et al., 1997), mais d'autres β LSE plus rares ont été décrites comme SHV-12 (Huang et al., 2004), SHV-5 (Naas et al., 2007), TEM-92 (Endimiani et al., 2007) ou CTX-M-2 (Nagano et al., 2004) [102].

Les β LSE de type GES ont aussi été décrites chez *Acinetobacter baumannii*, certains variants comme GES-11 et surtout GES-14 pouvant conférer une résistance à toutes les β -lactamines, incluant les carbapénèmes (Bonnin et al., 2011). Plus récemment, la β LSE la plus répandue dans le monde, CTX-M-15, a été identifiée chez *Acinetobacter baumannii* (Poirel et al., 2011 ; Shakil et al., 2010) [102].

IX.3. 2. β -lactamase de classe C

Jusqu'à présent, le gène de la céphalosporinase chromosomiques n'a été identifié que dans quelques espèces d'*Acinetobacter* (*Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter pittii* et *Acinetobacter baylyi*) (Ribera et al., 2004 ; Jacoby, 2009). En conséquence, ces enzymes représentent une famille distincte des β -lactamases de classe C appelées *Acinetobacter*-derived cephalosporinases (ADCs) [102]. Bien que la céphalosporinase AmpC d'*A. baylyi* (désignée comme ADC-8) était considérablement moins similaire que celle d'*A. pittii* (ADC-5) et d'*A. baumannii* (ADC- 7), la phylogénétique de toutes les céphalosporinases semblait évoluer d'un ancêtre commun (Beceiro et al., 2007) . Les gènes bla_{ADC} à *Acinetobacter baumannii* sont normalement exprimés à bas niveau (Jacoby, 2009). L'expression de ces gènes aux niveaux élevés est basée sur la présence d'un promoteur fort au sein d'une séquence d'insertion en amont dit ISAba1 (Jacoby, 2009). C'est le principal mécanisme responsable de la résistance à la ceftazidime et d'autres céphalosporines à large spectre dans *Acinetobacter baumannii* (Hujer et al., 2006) . À ce jour, au moins 44 gènes de blaADC ont été identifiés (Huang et al., 2010) [102].

IX.3. 3. Résistance acquise aux carbapénèmes

IX.3. 3.1. Les β -lactamases de Classe B (métallo- β -lactamases, M β L)

Les déterminants les plus importants sont les dérivés de type IMP, VIM, SPM et NDM. Plusieurs variants d'IMP (IMP-1, IMP-2, IMP-4, IMP-5, IMP-6, IMP-8, IMP- 11) et de VIM (VIM-1, VIM-2, VIM-4 et VIM-11) ont été détectés parmi les isolats du complexe *Acinetobacter baumannii* - *Acinetobacter*

calcoaceticus (Lim et al., 2007 ; Huang et al., 2010 ; Poirel et al., 2006a ; Di Popolo et al., 2011) . SIM -1 a été décrite pour la première dans des isolats d' *Acinetobacter baumannii* en Corée (Lee et al., 2005) [102]. Les niveaux de résistance aux carbapénèmes conférés par SIM-1 sont inférieurs par rapport à ceux conférés par IMP et VIM (Lee et al., 2005). Tous les différents variants de blaIMP , blaVIM , et blaSIM chez *Acinetobacter baumannii* ont été trouvés sur des intégrons de classe 1 (Poirel et al., 2006a). Un des derniers déterminants décrits, NDM-1 (New-Delhi Métallo- β -Lactamase), a notamment largement été médiatisé et son importante capacité de dissémination cause un réel problème de santé publique (Rolain et al., 2010) [102].

Cette métallo- β -lactamase a été détectée chez *Acinetobacter baumannii* (Karthikeyan et al., 2010 ; Chen et al., 2011). NDM- 2, un variant de NDM- 1 a récemment été trouvé dans des souches d' *Acinetobacter baumannii* chez une patiente en Allemagne venant de l'Égypte (Kaase et al., 2011) [102].

IX.3. 3.2. Les β -lactamases de Classe D (appelées oxacillinases)

Les sous-groupes bla_{OXA-51-like}, bla_{OXA-23} et le variant bla_{OXA-134} sont intrinsèquement présents dans *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter radioresistans* et *Acinetobacter lwoffii*, respectivement (Brown et al., 2005; Poirel et al., 2008b ; Figueiredo et al., 2010) [102].

➔ Le sous-groupe OXA -23

OXA-23, à l'origine appelée ARI-1 pour " *Acinetobacter* resistant imipenem ", elle a été identifiée en Ecosse en 1985 et isolée à partir d'un plasmide d'une souche d' *Acinetobacter baumannii*, qui possédait une CMI de l'imipénème de 16 μ g/ ml (Paton et al., 1993 : Donald et al., 2000). OXA-23

partage 99% d'identité en acides aminés avec OXA-27, qui a été mise en évidence à Singapour (Afzal-Shah et al., 2001). Le gène a été identifié dans de nombreux pays à travers le monde, il est intrinsèquement présent et situé sur le chromosome chez *Acinetobacter radioresistens* alors qu'il est acquis et porté par un plasmide chez *Acinetobacter baumannii*. Il a été trouvé uniquement chez l'espèce *Acinetobacter* à l'exception de *Proteus mirabilis* (Bonnet et al., 2002) [102].

➔ Le sous-groupe OXA-40

OXA-40 est une β -lactamase qui a une capacité d'hydrolyser principalement les pénicillines et beaucoup moins les céphalosporines et l'imipénème. Elle est résistante à l'inhibition par l'acide clavulanique, le tazobactam et le sulbactam (Bou et al., 2000b ; Afzal-Shah et al., 2001; Heritier et al., 2003) et aussi au NaCl (Héritier et al., 2003) contrairement aux autres oxacillinases. Appelée précédemment OXA-24, elle a été identifiée en Espagne chez des souches d'*Acinetobacter baumannii* résistantes aux carbapénèmes et elle présente 63% et 60% d'identité en acides aminés avec OXA-51/69 et OXA-23 respectivement (Bou et al., 2000b) [102]. Ce groupe comprend aussi les variants OXA-24, OXA-25, OXA-26, OXA-33, OXA-72 OXA-139 et OXA-160 (Tian et al., 2011). Le gène OXA-40 a été trouvé chez plusieurs espèces d'*Acinetobacter spp.* ainsi que chez *Pseudomonas aeruginosa*, et peut être chromosomique ou plasmidique (Quinteira et al, 2007 ; Sevillano et al., 2009.). L'enzyme a été rapportée en Espagne et en Asie (Ruiz et al., 2007, Wang et al., 2007). Les OXA-25 et OXA-26 sont des mutants ponctuels d'OXA-40, ces enzymes ont été caractérisées à partir d'isolats d' *Acinetobacter baumannii* en provenance d'Espagne et de Belgique (Afzal-Shah et al., 2001) [70]. OXA-72 a

été identifiée dans des isolats d'*Acinetobacter baumannii* de Chine (Wang et al., 2007), Corée du Sud (Lee et al., 2009b), Taiwan (Lu et al., 2009) et Bahreïn (Mugnier et al., 2009). OXA-160, un nouveau variant d'OXA-40, a récemment été identifié dans une souche d'*Acinetobacter baumannii* isolée aux Etats-Unis (Tian et al., 2011). Récemment, deux nouvelles carbapénémases, OXA-143 et OXA-182 ont été identifiées. OXA-182 partage 93% d'identité en acides aminés avec OXA-143 et 89% avec OXA-40 (Kim et al., 2010). La carbapénémase OXA-143 partage 88% d'identité en acides aminés avec OXA-40, 63% avec OXA-23 et 52% avec OXA-58 (Higgins et al. 2009) [102].

➔ Le sous groupe OXA-51

OXA-51 est une β -lactamase qui est intrinsèque et ubiquitaire chez *Acinetobacter baumannii* (Brown et al, 2005 ; Turton et al., 2006a). Le premier rapport d'OXA-51, était en 2005 dans des souches isolées en Argentine en 1996 (Brown et al., 2005) et un grand nombre de variants d'enzymes ont depuis été découverts. OXA-51 présente moins de 63% d'identité en acides aminés avec les sous-groupes 1 (OXA-23-like), sous-groupe 2 (OXA-40-like) et moins de 50% avec le sous-groupe 4 (OXA-58-like). Les enzymes OXA-51-like représentent actuellement l'un des plus grands groupes de β -lactamases, avec 81 enzymes actuellement identifiées, elles ne sont pas inhibées par l'acide clavulanique ou le tazobactam et leur activité est inhibée par le NaCl (Poirel et al., 2008a). Le gène OXA-51 a initialement été identifié sur un support chromosomique et est non-transférable [70]. Cependant, de récentes études et analyses par PCR pour blaOXA-51 indiquent que le gène est localisé sur un plasmide (Chen et al., 2010). Les gènes du sous-groupe OXA-51 identifiés chez *Acinetobacter baumannii* à l'exception d'OXA-138, ont été identifiés aussi chez

Acinetobacter nosocomialis dans des souches isolées au Taiwan, suggérant que ces gènes peuvent être transférés entre les espèces du complexe *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* (Lee et al., 2009c) [102].

➔ Le sous-groupe OXA-58

Le gène bla_{OXA-58} a été identifié pour la première en France à partir d'une souche isolée à Toulouse (France) en 2003 (Poirel et al., 2005) . L'enzyme hydrolyse les pénicillines, l'oxacilline mais pas les céphalosporines à spectre étendu, et elle hydrolyse l'imipénème deux fois plus efficacement que l'OXA-40. OXA-58 possède un faible pourcentage d'identité en acides aminés avec les autres oxacillinases. Les gènes codant pour OXA-58 ont été trouvés chez de nombreuses espèces d'*Acinetobacter* et sont généralement portés par un plasmide, bien que la localisation chromosomique a également été décrite (Bogaerts et al., 2006 ; Poirel et al., 2006b) [102]. Les isolats portant ce groupe de gènes sont les plus fréquemment rapportés en Europe même s'ils ont été rapportés aussi en Amérique du Sud, en Amérique du Nord, en Asie et en Australie (Marqué et al., 2005 ; Bogaerts et al., 2006 ; Coelho et al., 2006 ; revu par Peleg et al., 2006 ; Wang et al., 2007 ; Zarrilli et al., 2008 ; Lee et al., 2009b; Mendes et al., 2009a) [102].

IX.3. 4. Diminution de la perméabilité membranaire

Une membrane externe imperméable, un faible nombre de porines et plusieurs autres caractéristiques constitutives jouent un rôle dans le comportement des *Acinetobacters* en ce qui concerne la capacité de résistance aux antibiotiques et la survie dans l'environnement. Une diminution des porines associée avec le mécanisme d'efflux empêchent l'absorption des antibiotiques

chez *Acinetobacter baumannii* (Hooper, 2005 ; Vila et al., 2007) [102]. Des modifications de la perméabilité membranaire d' *Acinetobacter baumannii* peuvent entraîner une résistance aux carbapénèmes. La protéine de la membrane externe la plus importante chez *Acinetobacter* est HMP-AB, un membre de la famille des OmpA (Walzer et al., 2006). Elle partage une identité de séquence et des similitudes structurelles avec OprF de *Pseudomonas aeruginosa* et OmpA d' *Escherichia.coli* (Gribun et al., 2003). Ainsi, la perte d'une autre protéine de membrane externe CarO, secondaire à l'interruption du gène carO par différentes séquences d'insertion (notamment ISAba825) peut être à l'origine d'une résistance aux carbapénèmes (Mussi et al., 2005) [102].

IX.3. 5. Efflux

L'implication de systèmes d'efflux naturels ou acquis dans la multirésistance aux antibiotiques chez *Acinetobacter baumannii* est de plus en plus étudiée (Coyne et al., 2011). Parmi les superfamilles de pompes à efflux, les systèmes RND (Resistance-Nodulation-Division) sont les plus prévalents chez *Acinetobacter baumannii* [102]. Les systèmes "Multidrug And Toxic compound Extrusion" (MATE), et "major facilitator superfamily (MFS)" ont été également impliqués (Magnet et al., 2001). Les pompes RND comme les pompes AdeABC, AdeDE, AdeIJK et AdeXYZ, contribuent à la virulence d'*Acinetobacter spp.* (Roca et al., 2011). La surexpression d'AdeABC est associée à une augmentation du niveau de résistance à l'imipénème et au méropénème, surtout lorsqu'elle est associée à l'expression d'enzymes de type CHDL (Héritier et al., 2005). La pompe AdeIJK est capable d'effluer les β -lactamines, le chloramphénicol, les tétracyclines, l'érythromycine, les

lincosamides, les fluoroquinolones, l'acide fusidique, la rifampicine, la novobiocine et le triméthoprim (Damier-Polle et al., 2008) [102].

IX.3.6 Modification de PLPs

Une modification des PLPs à l'origine de la résistance aux carbapénèmes chez *Acinetobacter baumannii* n'a été que très rarement investiguée mais il semble que la régulation de l'expression des PLPs puisse être associée à une diminution de sensibilité aux carbapénèmes (Fernandez-Cuenca et al., 2003) [102].

IX.4. Traitement des infections dues à *Acinetobacter baumannii*

Il n'existe pas actuellement de consensus sur le traitement des infections à *A. baumannii*. Certains antibiotiques, en monothérapie ou en association, sont proposés pour le traitement des infections à *A. baumannii* multirésistant selon les données obtenues in vitro. Cinq classes d'antibiotiques sont possiblement actives: les inhibiteurs de bêta-lactamases, les carbapénèmes, la tigécycline, les aminoglycosides et les polymyxines. Le sulbactam est un inhibiteur de bêta-lactamase ayant in vitro une activité bactéricide intrinsèque contre de nombreuses souches du genre *Acinetobacter* y compris des souches multirésistantes. Cette molécule a montré son efficacité dans des infections dues à des souches d'*A. baumannii* modérément résistantes à l'imipénème. Dans ce contexte, l'association ampicilline-sulbactam a été proposée comme un traitement efficace et peu coûteux [103-104]. Cependant, des études récentes montrent une diminution de l'activité du sulbactam contre certaines souches d'*A. baumannii*, résistantes à la classe des carbapénèmes [105]. Il convient donc

avant de l'utiliser de tester sa concentration minimale inhibitrice (CMI). Avant l'arrivée sur le marché de la tigécycline, le méropénème ou l'imipénème associé au sulbactam était considéré comme une bonne option vis-à-vis des *A. baumannii* résistants aux carbapénèmes. Malheureusement, certaines souches cliniques ne répondent pas bien à cette association.

La tigécycline, premier antibiotique de la classe des glycylcyclines, est considérée comme une alternative vis-à-vis d'*A. baumannii* résistant aux carbapénèmes même si son action bactériostatique et le risque de survenue de surinfections (surtout lors d'une monothérapie) par des pathogènes ayant une résistance intrinsèque à la tigécycline sont des préoccupations importantes quant à son efficacité clinique. Les récentes études cliniques montrent une efficacité et une sécurité d'emploi satisfaisantes [106-107]. Les résultats de l'étude européenne TEST (The Tigecycline evaluation and surveillance trial) menée de 2004 à 2006 révèlent que peu d'antibiotiques sont actifs sur les souches d'*A. baumannii*; aucun agent antimicrobien testé n'était actif sur tous les isolats provenant des cinq pays participants (France, Allemagne, Royaume-Uni, Espagne, Italie). La tigécycline était la seule molécule dont les CMI se maintenaient à des concentrations basses ($\text{CMI}_{90} \leq 1 \text{ mg/L}$) [108]. Ainsi cette molécule s'avère être un précieux allié dans le traitement des infections dues aux souches d'*A. baumannii* résistantes aux carbapénèmes. Montero et al. ont étudié l'efficacité de la colistine en comparaison avec l'imipénème, le sulbactam, la tobramycine et la rifampicine dans un modèle de pneumonie expérimentale chez la souris immunocompétente. Trois souches d'*A. baumannii* correspondant aux principaux clones impliqués dans les foyers épidémiques de leur hôpital et ayant des degrés différents de résistance à l'imipénème (CMI imipénème d'1,8, et 512

mg/ml) et aux autres antibiotiques ont été utilisées. La tobramycine et la rifampicine ont montré de bons résultats vis-à-vis des souches intermédiaires ou faiblement résistantes [109].

La colistine (ou polymyxine E) a une bonne activité in vitro vis-à-vis de la plupart des bactéries à Gram négatif. Une étude réalisée chez des patients présentant une pneumopathie acquise sous ventilation assistée a montré que l'administration IV de 2 millions d'unités internationales (174 mg) toutes les 8 heures entraînait des concentrations plasmatiques de colistine apparemment sub-optimales et indétectables dans le liquide broncho-alvéolaire [110]. Cependant, l'étude la plus importante réalisée à ce jour sur la colistine IV montre que celle-ci a une efficacité considérable qui dépend de la dose quotidienne et du site de l'infection (258 patients de réanimation d'âge moyen 61 ans, traités pour une infection à germe multirésistant : *A. baumannii* pour 65,9 % des cas et *P. aeruginosa* pour 26,4 % des cas). De plus, les effets indésirables du traitement étaient acceptables avec la survenue d'une néphrotoxicité dans seulement 10 % des cas [111]. La colistine peut aussi être administrée sans risque par inhalation chez des patients souffrant de pneumopathie nosocomiale ou bien en intrathécal chez des patients atteints de méningite. Une meilleure compréhension des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la colistine est une urgence afin de déterminer les schémas posologiques optimaux que ce soit en monothérapie ou en association. La rifampicine seule ou associée à l'imipénème ou au sulbactam a prouvé son efficacité dans le traitement de la pneumopathie murine induite par des souches d'*A. baumannii* panrésistant [112]. Malgré le petit nombre de cas (étude rétrospective de 10 patients), l'étude de Song et al. suggère que l'association colistine-rifampicine est efficace pour le traitement

des pneumopathies acquises sous ventilation causées par des souches d' *A. baumannii* résistantes aux carbapénèmes avec une résistance de bas niveau à la rifampicine ($\text{CMI} \leq 16 \text{ mg/L}$) [113]. De même, l'étude de Bassetti et al. incluant un plus grand nombre de patients retrouve une bonne efficacité associée à une sécurité d'emploi satisfaisante pour cette association [114].

*X. PNEUMOCOQUE
MULTIRÉSISTANT*

X.1. Taxonomie

Streptocoque pneumoniae appartient à la famille des *Streptococcaceae*, au genre *Streptococcus*. Ce genre comprend actuellement 44 espèces et sous-espèces, regroupées en trois ensembles : pyogènes, oraux et du groupe D. [115]

Streptocoque pneumoniae est inclus dans l'ensemble des streptocoques oraux, mais reste dans le Bergey's manual, édition 1986, parmi les streptocoques pyogènes pour son pouvoir pathogène.

Sur des critères de pathogénicité et d'identification pratique, les *streptocoques* oraux sont regroupés en cinq sous-ensembles (or1, or3 à or6). Le *Streptocoque pneumoniae* constitue à lui seul le sous-ensemble or3. [116-117]

X.2. Morphologie

Le *Streptocoque pneumoniae* se présente comme un cocci à Gram positif de diamètre inférieur à 2 µm, immobile et asporulé. Il est groupé en diplocoque ou en courte chaînette (figure 17 ,18).

Dans les produits pathologiques, l'aspect typique est celui de cocci lancéolés, appariés par leurs extrémités pointues, à Gram positif, entourés d'une capsule souvent difficile à voir.

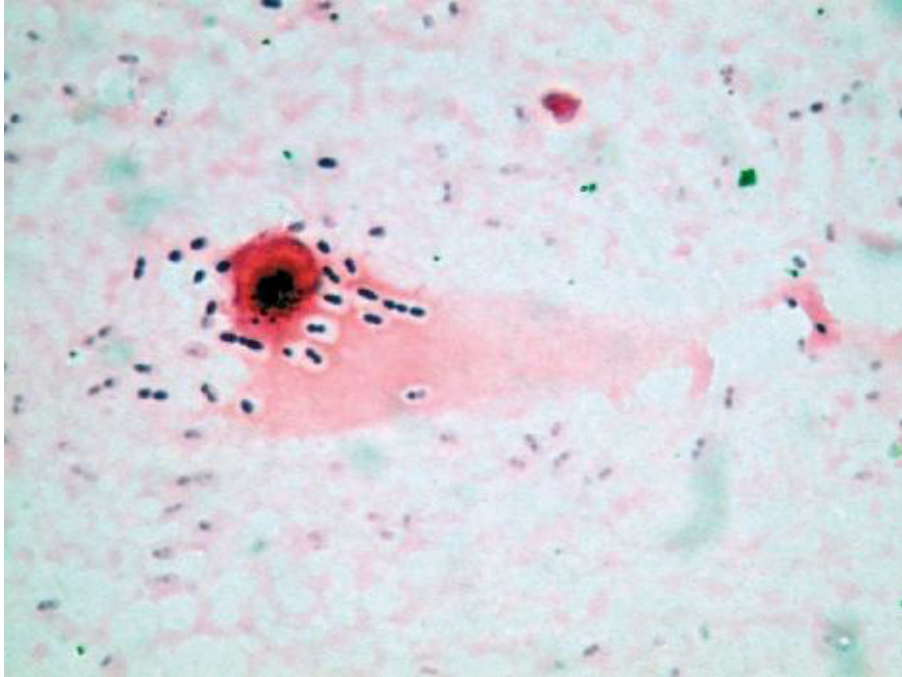


Figure 17 : Aspect en coloration de Gram d'un *Streptocoque pneumoniae* dans du liquide céphalorachidien (LCR). [115]

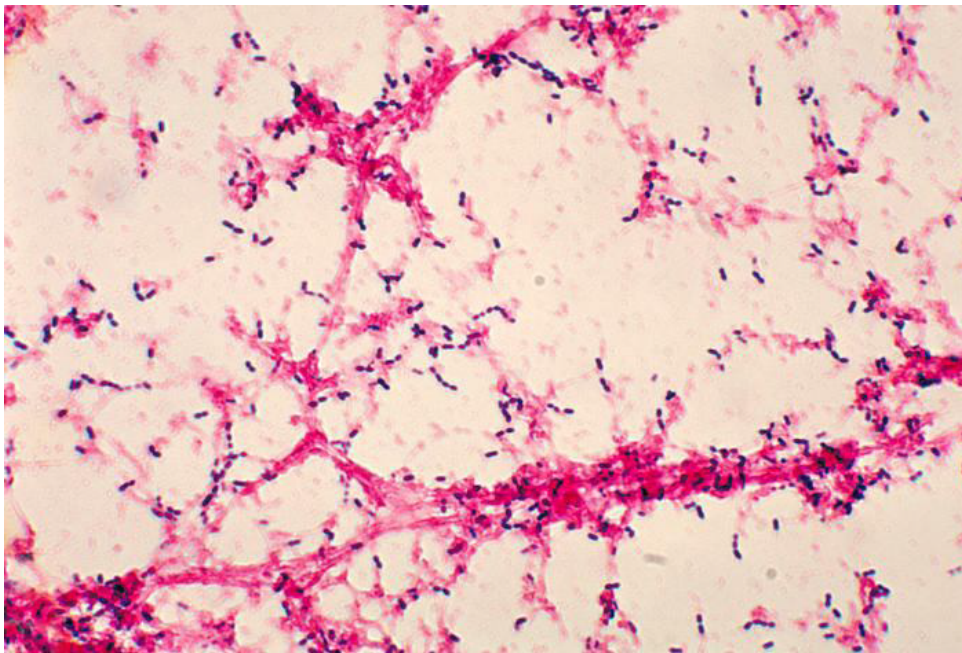


Figure 18 : Aspect en coloration de Gram des *Streptocoque pneumoniae* dans un frottis d'hémoculture [115]

X.3. FACTEURS DE VIRULENCE

Les facteurs majeurs de virulence de *Streptocoque pneumoniae* sont la capsule bactérienne et la pneumolysine.

X.3.1. Capsule

Le rôle de la capsule est fondamental. Seules les souches capsulées possèdent un pouvoir pathogène expérimental (démontré grâce à l'expérience de Griffith) [118]. Ce complexe polysaccharidique forme un gel hydrophile à la surface de la bactérie. La capsule permet à la bactérie d'échapper au système immunitaire de l'hôte en résistant à la phagocytose en l'absence d'anticorps spécifiques, en diminuant l'opsonisation et l'activation de la voie alterne du complément. Le degré de virulence dépend de la quantité de capsule produite et de sa composition [118].

X.3.2. Pneumolysine

La pneumolysine appartient à la famille des toxines thiol activables.

Intracytoplasmique, elle ne devient active qu'après libération dans le milieu extérieur par l'action d'une autolysine. Elle possède une activité cytotoxique directe vis-à-vis des cellules respiratoires et endothéliales. Sa capacité de liaison au fragment Fc des immunoglobulines et de fixation au fragment C1q du complément est responsable d'un effet pro-inflammatoire [118].

X.3.3. Autres facteurs de virulence

D'autres facteurs sont déterminants dans l'expression de la virulence du *Streptocoque pneumoniae*. Parmi les éléments de surface du *Streptocoque pneumoniae*, les protéines de surface PspA et PspC (pneumococcal surface

protein) par inhibition de la voie alterne du complément, contribuent à l'activité antiphagocytaire. Les autres facteurs n'agissent qu'après la lyse bactérienne ; Parmi eux, les éléments de la paroi bactérienne induisent des réactions inflammatoires puissantes. Le peptidoglycane active la voie alterne du complément, les acides teïchoïques permettent l'attachement aux cellules activées. Certaines protéines hydrolytiques cytoplasmiques (neuraminidase , hyaluronidase , immunoglobuline A1 protéase) contribuent aux phénomènes de colonisation et d'invasion systémique [118].

X.4. Mécanisme de la résistance aux β -lactamine

Le mécanisme de la résistance repose sur une modification des cibles des β -lactamine : les protéines de liaison à la pénicilline (PLP). *Streptococcus pneumoniae* possède 6 PLP : PLP 1a, PLP 1b, PLP 2a, PLP 2x, PLP 2b, PLP 3. Les PLP 2b et 2x sont principalement concernées pour l'action de la pénicilline G. Chaque β -lactamine inhibe plusieurs PLP qui diffèrent selon les molécules d'antibiotique. Ces modifications font suite à une mutation ponctuelle ou à une recombinaison génétique par transfert de gènes de PLP issues d'espèces voisines de la sphère oro-pharyngée (*Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis*) qui aboutit à la formation de gènes mosaïques. Ces espèces donneuses ont acquis la résistance aux pénicillines [119]. La modification des PLP entraîne une augmentation des CMI de toutes les β -lactamine, mais l'ampleur de cette augmentation est variable selon les molécules. Selon le nombre et la nature des PLP modifiées, les CMI des différentes β -lactamine augmentent de façon imprévisible. C'est la raison pour laquelle il est recommandé de déterminer la CMI de la β -lactamine utilisée en cas d'infection sévère, d'échec clinique et de souches suspectées d'être des PSDP lors du screening microbiologique [119].

En général, certaines β -lactamine sont aussi actives ou légèrement plus actives que la pénicilline G sur la quasi-totalité des souches : l'ampicilline, l'amoxicilline, le céfotaxime, la ceftriaxone, le céfépime, le cefpirome, le céfuroxime et l'imipénème . L'isolement exceptionnel de souches sensibles à l'amoxicilline et résistantes au céfotaxime empêche de déduire la sensibilité du céfotaxime et de la ceftriaxone de celle de l'amoxicilline et doit conduire à la mesure des CMI des antibiotiques prescrits [119].

X.5. Traitement des infections dues au *Pneumocoque*

L'antibiothérapie d'une PFLA (pneumonie franche lobaire aiguë) est une urgence, compte tenu du risque d'aggravation rapide et de complications au cours des premières heures (choc septique, détresse respiratoire, empyème) [120]. Le risque de séquelles respiratoires est également majoré en cas de retard de prise en charge. L'urgence thérapeutique est moins évidente pour les pneumonies atypiques d'évolution torpide, sur quelques jours, avec probablement une proportion importante de guérison spontanée. Cependant, de nombreux arguments poussent à prôner une antibiothérapie pour toutes les pneumonies bactériennes, notamment l'impact de l'antibiothérapie sur les symptômes (asthénie, douleurs), sur le risque de transmission dans l'entourage, et sur la récupération de la fonction respiratoire.

L'importance d'un traitement rapide des pneumonies bactériennes, alors qu'on ne connaît pas la nature de la bactérie responsable dans la majorité des cas, est à la base du concept d'antibiothérapie empirique, dont l'intérêt est documenté pour les pneumonies [121]. Les recommandations françaises de 2010 émanent de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

(AFSSAPS, devenue l'Agence nationale de la santé et du médicament, ANSM), et des Sociétés de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) et de pneumologie de langue française (SPLF). Elles tiennent compte des bactéries les plus souvent rencontrées selon le contexte et la présentation clinique, de leur sensibilité aux antibiotiques, et font autorité [122]. Elles sont détaillées dans les Figure 19 et 20.

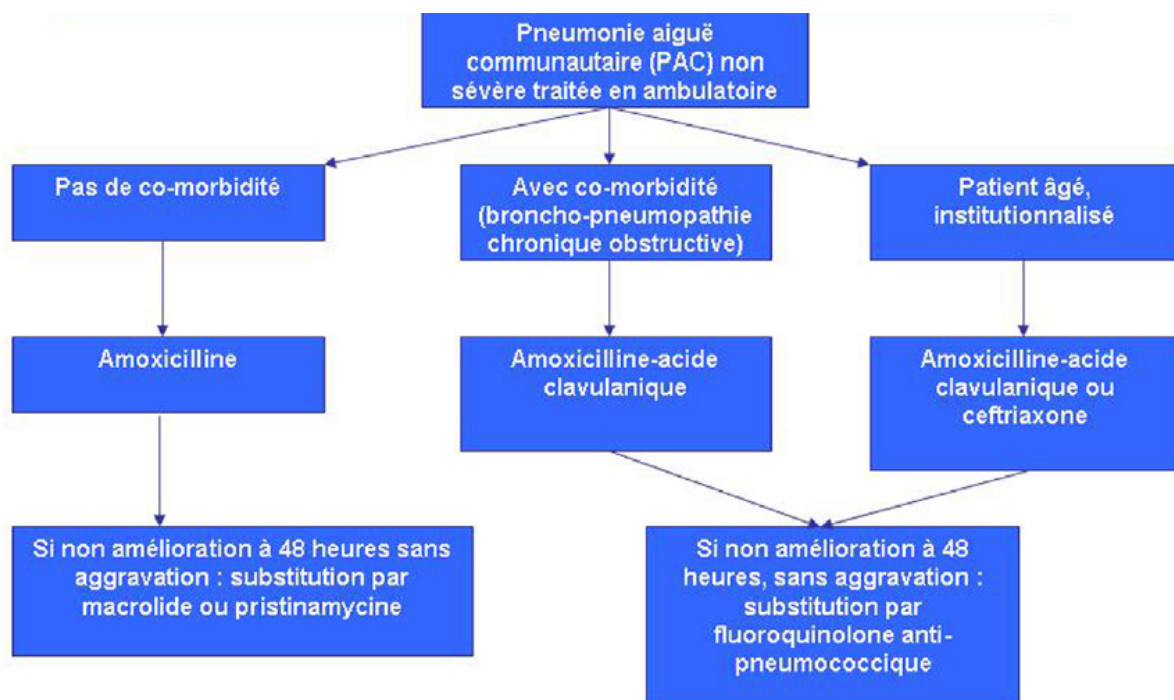


Figure 19 : Antibiothérapie empirique des pneumonies aiguës communautaires traitées en ambulatoire [122].

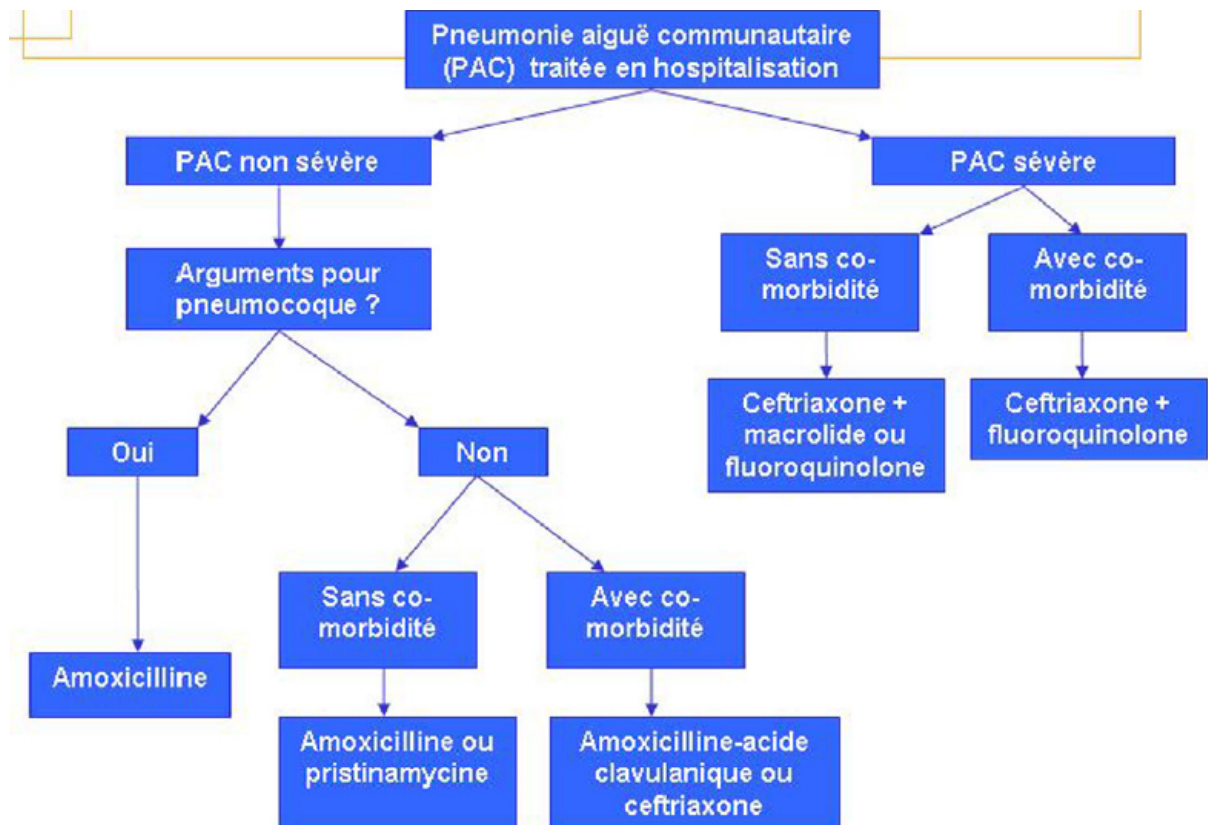


Figure 20 : Antibiothérapie empirique des pneumonies aiguës communautaires traitées en hospitalisation [122].

*XI. Entérocoque
résistant à la vancomycine*

XI.1. Caractères généraux

Les *entérocoques* sont des bactéries à Gram positif, non sporulantes qui se présentent sous forme de coques isolés ou arrangés en paires ou en chaînettes et dont le génome contient un faible pourcentage en G+C (37,5 à 44 %). Ce sont des organismes anaérobies aérotolérants, oxydase et catalase négatives (Figure 21) [123].

En 1984, des expériences d'hybridation ADN-ADN et l'analyse des séquences des ARNr16S ont permis de montrer que les espèces *Streptococcus faecium* et *Streptococcus faecalis* étaient suffisamment distinctes des autres streptocoques pour justifier leur transfert dans le genre *Enterococcus*. A ce jour, 33 espèces forment le genre *Enterococcus* [123]. Cependant, l'évolution des techniques de taxonomie, ainsi que l'intérêt grandissant pour ce groupe de bactéries laisse augurer d'autres réarrangements possibles dans la phylogénie de ce genre. Les *entérocoques* ont une température de croissance optimale de 35 °C bien que la plupart des espèces de ce genre peuvent croître à des températures allant de 10 à 45 °C. Ils peuvent aussi croître en présence de 6,5 % de NaCl, à pH 9,6 ; et ils survivent à un traitement de 60 °C pendant 30 min (certaines exceptions existent quant à ces capacités). De part leur faculté à métaboliser les sucres en produisant (majoritairement) de l'acide lactique, les entérocoques appartiennent également au groupe des bactéries lactiques. La plupart des *entérocoques* appartiennent au groupe sérologique D de la classification de Lancefield [123].

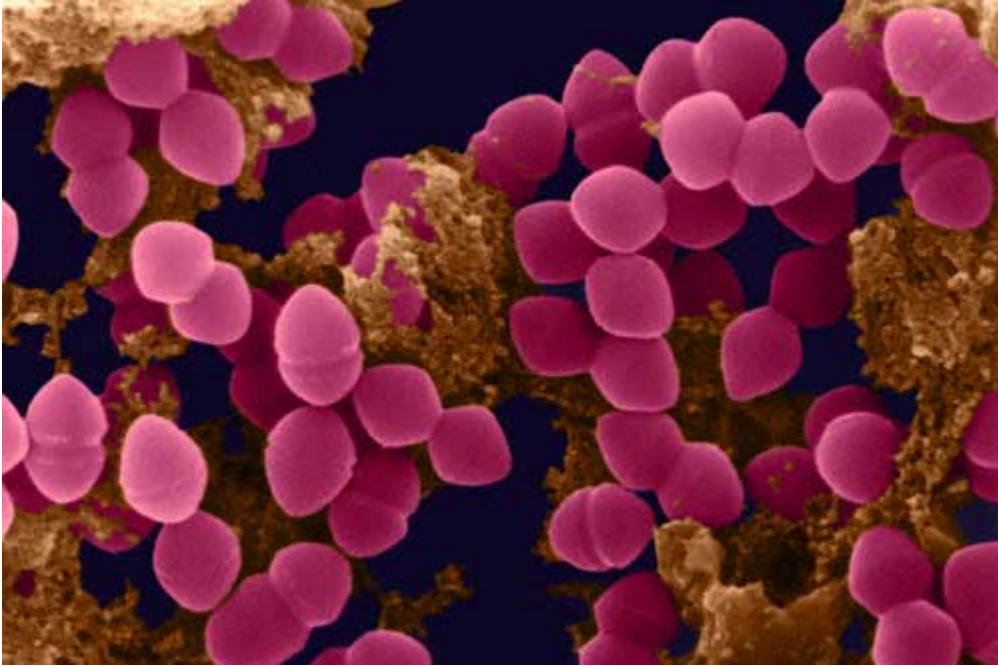


Figure 21 : Aspect d'un *Entérocooccus faecalis* en microscope optique

XI.2. Mécanisme de résistance

L'acquisition de résistance par les *Entérocoques* fut observée chez des souches de *Entérocooccus faecalis* présentant une résistance de haut niveau à la gentamicine .

la résistance aux trois grandes classes d'agents antibactériens communément utilisés dans les infections à *entérocoques* limite les options thérapeutiques et pose de réels problèmes de santé publique [102]. Les entérocoques sont naturellement résistants aux céphalosporines et aux sulfamides tandis qu'ils présentent une résistance naturelle de bas niveau aux aminosides. Certaines espèces, dont *Entérocoques faecalis*, sont aussi naturellement résistantes aux lincosamides et aux streptogramines A. De plus, ils

acquièrent facilement des résistances supplémentaires par mutation (β -lactamine, fluoroquinolones, rifampicine, acide fusidique) ou transfert de gènes (aminosides, glycopeptides, macrolides, tétracyclines, chloramphénicol) [124]. Ces transferts sont d'autant plus aisés que les entérocoques bénéficient d'un mécanisme moléculaire qui leur permet de promouvoir la stabilité à travers les générations ou lors des transferts horizontaux interespèces de plasmides de résistance. Ce système, appelé toxine-antitoxine, a été décrit la première fois sur des plasmides à bas nombre de copies chez *Escherichia coli*. Les transferts horizontaux d'éléments génétiques mobiles se produisent principalement dans le tractus gastro-intestinal qui comporte de très nombreuses familles de bactéries, elles-mêmes soumises à une pression de sélection induite par les antibiothérapies [124].

XI.2.1 Résistance aux β -lactamines

Les β -lactamines agissent par inhibition des protéines de liaison à la pénicilline (PLP) qui ont essentiellement une fonction D,D-transpeptidase (intervenant dans la biosynthèse et le remodelage du peptidoglycane). Il existe de nombreuses classes de PLP, et le profil et le nombre de chaque PLP varient en fonction de l'espèce bactérienne [124]. Les D,D-transpeptidases décrites chez les *entérocoques* sont multimodulaires et réparties en deux classes : classe A (à activité transglycosylasique et transpeptidasique) et classe B (à activité transpeptidasique). L'analyse du génome de *Entérocoques faecium* et de *Entérocoques faecalis* a permis de mettre en évidence trois PLP de classe A et trois PLP de classe B. À noter que l'association des PLP avec les aminosides est synergique sur les *entérocoques* tandis que l'effet est additif ou indifférent avec les fluoroquinolones [124].

XI.2.1.1 Résistance naturelle

Les *entérocoques* possèdent une PLP5 présentant une faible affinité pour les β -lactamines, expliquant notamment la résistance aux céphalosporines et l'augmentation de dix à 100 fois des CMI des PLP par rapport à celles des streptocoques [124].

XI.2.1.2 Résistance acquise

Chez *Entérocoques faecium*, la résistance aux β -lactamines est fréquente et elle est due à des mutations au niveau de la PLP5, associées ou non à une hyperproduction.

La production de pénicillinase plasmidique transférable a exceptionnellement été décrite chez les souches de *Entérocoques faecalis* aux États-Unis, Argentine et Liban mais jamais en Europe. Cette pénicillinase, dont l'expression est constitutive, est sensible à l'action des inhibiteurs de β -lactamases.

Cette résistance est souvent associée à une résistance de haut niveau à la gentamicine [124].

XI.2.2 Résistance aux Glycopeptides

Les glycopeptides représentent une famille d'antibiotiques bactéricides à spectre d'action étroit dirigé contre les bactéries à Gram positif. Les représentants majeurs en médecine humaine sont la vancomycine et la téicoplanine. Les glycopeptides, ne pénétrant pas dans le cytoplasme, agissent donc à l'extérieur de la bactérie, lors des dernières étapes de maturation du peptidoglycane. Plus précisément, la molécule se fixe avec grande affinité à

l'extrémité des précurseurs du peptidoglycane se terminant par le dipeptide D-alanyl-D-alanine. La fixation provoque un encombrement stérique qui empêche le branchement du précurseur au peptidoglycane en cours d'élongation et bloque ainsi les étapes finales de formation de la paroi bactérienne [124].

XI.2.2.1 Résistance naturelle

La résistance naturelle est observée chez *Enterococcus gallinarum* et *Enterococcus casseliflavus*. En effet, ces espèces contiennent au niveau chromosomique un opéron vanC qui confère une résistance de bas niveau à la vancomycine (CMI = 2—32 mg/L) tandis que la téicoplanine reste active [124].

XI.2.2.2 Résistance acquise

Le mécanisme moléculaire de la résistance aux glycopeptides chez les *entérocoques* est une modification de la cible de l'antibiotique : le dipeptide de l'extrémité du précurseur. À la chaîne enzymatique habituelle, se substitue une chaîne métabolique alternative permettant la synthèse de précurseurs modifiés ayant une faible affinité pour la vancomycine. Ces précurseurs modifiés se terminent par un dipeptide D-alanyl-D-lactate ou D-alanyl-D-sérine au lieu de D-alanyl-D-alanine. À ce jour, neuf types de résistance aux glycopeptides ont été décrits chez les entérocoques, dont VanA et VanB sont les plus fréquents [124].

XI.2.3 Résistance aux Aminosides

Les aminosides sont des antibiotiques bactéricides qui agissent en se liant principalement à l'ARN ribosomal 16S de la sous-unité 30S du ribosome bactérien, altérant ainsi la synthèse protéique de la paroi bactérienne. Bien que les *entérocoques* fassent partie des espèces bactériennes présentant une résistance de bas niveau aux aminosides, ces derniers sont toutefois utilisés pour

leur activité synergique avec les β -lactamines et les glycopeptides dans le traitement des infections sévères à entérocoques [124].

XI.2.3.1 Résistance naturelle

La pénétration des aminosides au niveau du cytoplasme bactérien nécessite l'implication de la force proton-motrice produite par la chaîne respiratoire, qui est incomplète chez les *streptocoques* et les *entérocoques* (expliquant la résistance de bas niveau) et absente chez les bactéries anaérobies strictes (expliquant la résistance de haut niveau). De plus, l'espèce *Entérocoques faecium* produit naturellement une enzyme chromosomique, l'aminoside acétyltransférase AAC(6')-Ii, qui inactive tous les aminosides sauf la streptomycine et la gentamicine [124].

XI.2.3.2 Résistance acquise

Trois mécanismes de résistance peuvent être retrouvés chez les *entérocoques* : altération de la cible ribosomale par mutation chromosomique, défaut de perméabilité et inactivation enzymatique.

Le dernier mécanisme est le plus fréquent avec trois classes d'enzymes : aminoside-O phosphotransférase (APH), aminoside-O acétyltransférase (AAC) et aminoside-O nucléotidyltransférase (ANT) [124]. Les souches d'entérocoques peuvent ainsi porter jusqu'à trois gènes de résistance aux aminosides. Le gène *aac(6')-Ie-aph(200)-Ia*, porté par un transposon ou un plasmide, code pour une enzyme bifonctionnelle AAC(6')-APH(200) exprimé par plus de 90 % des *entérocoques* présentant une résistance de haut niveau à la gentamicine. Les autres enzymes communément identifiées sont codées par les gènes *aph(200)-Ic*, *aph(200)-Id*, ou *aph(200)-Ib* [124].

XI.2.4 Résistance aux Macrolides-lincosamides-streptogramines

Les macrolides-lincosamides-streptogramines (MLS) sont des antibiotiques distincts chimiquement mais regroupés de part leurs modes d'action proches. Ils inhibent la synthèse protéique en se liant à la sous-unité 50S du ribosome au niveau du centre peptidyltransférase [124].

L'espèce *Entérocoques faecalis* présente une résistance naturelle aux lincosamides et aux streptogramines A (phénotype LSA), associée au gène *lsa*, spécifique de l'espèce. Ce type de résistance s'observe également chez *Enterococcus avium*, *Entérocoques gallinarum*, *Entérocoques casseliflavus*, contrairement aux espèces *Entérocoques faecium*, *Enterococcus durans* et *Enterococcus hirae* qui sont naturellement sensibles aux lincosamides et aux streptogramines A [124].

XI.2.4.1 Résistance acquise

La résistance acquise est le fait de trois mécanismes : une modification de cible bactérienne par méthylation du site de fixation de l'antibiotique (gènes *erm*, correspondant au phénotype MLSB), une modification enzymatique de l'antibiotique (gènes *lnu*, correspondant au phénotype L) ou un efflux actif (gène *mef*, correspondant au phénotype M et le gène *msrC*, ubiquitaire chez *E. faecium*) [124].

XI.3. Traitement des infections dues au *Entérocoque*

Aminosides et endocardites infectieuses à entérocoques.

Les pénicillines ont une activité bactériostatique sur les entérocoques, et différentes études ont montré une amélioration significative des taux de guérison des endocardite infectieuse à entérocoque traitées par des associations pénicilline et aminoglycoside [137]. Depuis la découverte de la streptomycine en 1944, les aminoglycoside sont largement employés en pratique clinique, notamment dans le traitement empirique des sepsis sévères.

Les recommandations européennes et américaines préconisent une administration des aminoglycoside en 2 ou 3 injections par jour dans le traitement des endocardite infectieuse à entérocoque, en vertu d'observations expérimentales déjà anciennes : en 1990, une équipe française avait montré dans un modèle d'endocardite infectieuse à *E. faecalis* chez le lapin une réduction plus importante du titre bactérien dans les végétations après 4 jours d'antibiothérapie avec l'association pénicilline G - nétilmicine 4 mg/kg trois fois par jours qu'avec l'association pénicilline G – nétilmicine 12 mg/kg une fois par jour [137]. Cependant, des travaux plus récents ont remis en cause cette supériorité d'efficacité des aminoglycosides en administration pluriquotidienne. Dans un modèle similaire d'endocardite infectieuse à *E. faecalis* chez le lapin, une équipe espagnole démontre une équivalence d'efficacité des associations ampicilline plus gentamicine 2 mg/kg trois fois par jour et ampicilline plus gentamicine 6 mg/kg une fois par jour. Chez l'Homme, un essai contrôlé randomisé mené au Danemark chez 71 patients porteurs d'endocardite infectieuse a comparé l'administration de la gentamicine en une ou deux doses

journalières. Il s'agissait le plus souvent d'endocardite infectieuse à streptocoque (60% des patients) ou à entérocoque (20% des patients). La gentamicine était administrée pendant une durée moyenne similaire (7 jours en moyenne), et à une posologie totale journalière équivalente dans les deux groupes (3 mg/kg /jour initialement puis adaptation de la posologie selon la gentamicinémie résiduelle). La baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) était similaire dans les groupes recevant la gentamicine en une administration journalière (- 17%) et en deux administrations (- 20,4% par rapport au DFG à l'admission). Par ailleurs, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en termes de mortalité intra hospitalière, à un mois et à trois mois [137].

L'émergence de souches d'entérocoques de haut niveau de résistance aux aminoglycoside (souches HNR : haut niveau de résistance aux aminoglycoside) a conduit différentes équipes à rechercher des antibiothérapies alternatives, sans aminoglycoside. Dès 1999, une équipe espagnole démontrait l'efficacité d'une association d'ampicilline et de ceftriaxone dans un modèle d'endocardite infectieuse à *E. faecalis* HNR chez le lapin [137].

Le rationnel de cette association reposait sur la découverte d'un effet synergique de l'association pénicilline et céphalosporine de troisième génération: en 1995, des chercheurs parisiens avaient mis en évidence une synergie d'action entre l'amoxicilline et le céfotaxime testés in vitro sur 50 souches d'*E. faecalis*. Ainsi, pour 48 des 50 souches, la CMI d'amoxicilline inhibant la croissance de 50% des isolats passait de 0,5 g/mL .De $\mu\text{g/ml}$ en présence de céfotaxime à 4 $\mu\text{g/ml}$ en moyenne à 0,06 μ même, la CMI de

céfotaxime inhibant la croissance de 50% des isolats passait de 256 g/mL . Cette synergie en présence d'amoxicilline à 0,06 µg/ml à 1 µ d'action obtenue en présence de 2 bétalactamines résulterait de la saturation partielle des PLP1, 4 et 5 par l'amoxicilline associée à la saturation totale des PLP2 et 3 par le céfotaxime [130]. En 2003, l'équipe de Gavalda montrait l'équivalence d'efficacité bactériologique des associations ampicilline (2g toutes les 4 h) avec gentamicine (1mg/kg toutes les 8 h) et ampicilline (2g toutes les 4 h) avec ceftriaxone (2g toutes les 12 h), dans un modèle d'endocardite infectieuse chez le lapin, avec des souches d'E. faecalis non HNR. Par contre, l'emploi d'une trithérapie par ampicilline (2g toutes les 4 h, (ceftriaxone (2g toutes les 12 h) et gentamicine (6 mg/kg/24 h) ne permettait pas d'obtenir une réduction plus importante du titre bactérien dans les végétations [137].

L'efficacité de l'association amoxicilline et ceftriaxone chez l'Homme a été soulignée par une étude multicentrique, en ouvert, menée par la même équipe en 2007. Quarante-trois patients porteurs d'endocardite infectieuse à E. faecalis (dont 49% de souches HNR et 51% de souches non HNR) ont été traités par l'association ampicilline (2 g toutes les 4 h IV) et ceftriaxone (2 g toutes les 12 h IV) pendant 6 semaines. A 3 mois, le taux de guérison était de 67,4%, une rechute était observée dans 5% des cas. Les auteurs concluaient que la bithérapie pénicilline A plus ceftriaxone était un traitement efficace et sûr des endocardites infectieuses à E. faecalis, et pouvait constituer une alternative à la bithérapie pénicilline A plus aminoglycoside dans les cas d'endocardite infectieuse à E. faecalis non HNR, à haut risque de néphrotoxicité [137]. En 2013 sont parus les résultats d'une large étude de cohorte, observationnelle, visant à comparer l'efficacité des associations ampicilline plus ceftriaxone et ampicilline plus

gentamicine dans le traitement des endocardite infectieuse à *E. faecalis*, indépendamment de leur niveau de résistance aux aminoglycoside. Cette étude incluait au total 291 cas d' endocardite infectieuse, traités dans 17 centres en Espagne et 1 en Italie entre Janvier 2005 et Décembre 2011. La souche d'*E. faecalis* isolée était hautement résistante aux aminoglycoside dans 25% des cas. Parmi les 291 cas, 159 (55%) ont été traités avec l'association ampicilline plus ceftriaxone, 87 (30%) avec l'association ampicilline plus gentamicine, et 45 (15%) avec une autre association. Aucune différence significative n'a été observée entre les patients traités par ampicilline plus ceftriaxone et ceux traités par ampicilline plus gentamicine en termes de mortalité sous antibiothérapie, mortalité à 3 mois, échec du traitement nécessitant un changement d'antibiothérapie ou rechute. En revanche, l'arrêt de l'antibiothérapie en raison d'effets indésirables était observé chez 25% des patients traités par ampicilline plus gentamicine et 1% des patients traités par ampicilline plus ceftriaxone ; il était lié le plus souvent à une altération de la fonction rénale sous traitement.

Le recours à la pénicilline A à forte dose en monothérapie pourrait constituer une autre possibilité dans le traitement des endocardite infectieuse à entérocoque, mais la littérature manque d'études de grande ampleur sur le sujet. Les publications montrant une efficacité médiocre d'une monothérapie par pénicilline sont anciennes [137], incluant des patients traités par pénicilline G à faible dose ou pour de courtes durées, à une époque où la chirurgie de remplacement valvulaire n'existait pas encore. Depuis, les modèles animaux ont montré l'efficacité d'une monothérapie par ampicilline à haute dose en perfusion continue . Diverses observations ou séries de cas ont confirmé l'efficacité de la pénicilline A à haute dose en traitement des endocardites infectieuses à

entérocoque chez l'Homme, mais nous n'avons pas retrouvé de large série de cas ou d'étude comparative sur le sujet dans la littérature récente. Cette alternative nécessite donc des études supplémentaires, et notamment une comparaison entre ampicilline seule à haute dose et ampicilline plus ceftriaxone ou ampicilline plus gentamicine pourrait être envisagée [137].

Teicoplanine et endocardites infectieuses à entérocoques.

Les recommandations Européennes (ESC 2009) et Américaines (AHA 2005) préconisent l'association d'une pénicilline et d'un aminoside en première intention, et l'association vancomycine et aminoside en cas d'allergie aux bêtalactamines. Cependant, l'administration prolongée d'un traitement par aminosides en association avec la vancomycine s'accompagne d'une nette majoration du risque de toxicité rénale et cochléo-vestibulaire. Dans ce contexte, certaines équipes ont proposé une bithérapie associant les aminosides à un traitement par teicoplanine. Comme la vancomycine, la teicoplanine est un glycopeptide et agit en inhibant la synthèse de la paroi bactérienne des bactéries à Gram positif. Son spectre d'action est similaire à celui de la vancomycine, avec une activité antibiotique sur les bactéries à Gram positif, dont les entérocoques. Sa longue demi-vie d'élimination (70 à 100 heures en l'absence d'insuffisance rénale) permet une administration en une seule dose journalière, après une phase initiale comprenant 5 injections de teicoplanine à 12 heures d'intervalle. Par ailleurs, contrairement à la vancomycine qui impose la voie intraveineuse stricte (cas de nécroses tissulaires au décours d'administrations par voie intramusculaire), la teicoplanine peut être administrée par voie sous-cutanée ou intramusculaire. Les effets indésirables sont rares, et sont principalement des manifestations générales (fièvre, nausées, vomissements) et

cutanées (éruption maculaire ou urticarienne). La néphrotoxicité de la teicoplanine est faible et moins importante en comparaison à celle de la vancomycine, survenant principalement en cas de concentrations sériques très élevées ou d'associations avec d'autres substances néphrotoxiques : produits de contraste iodés, aminosides [137].

XII.
RECOMMANDATIONS

La prévention de l'émergence de la résistance et de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques représente un enjeu majeur de santé publique pour les établissements de soins. Il convient donc de mettre en oeuvre des stratégies de maîtrise de ces pathogènes.

La lutte contre les BMR s'articule autour de trois grands objectifs :

- maîtrise de la diffusion des BMR par transmission croisée ;
- prévention de l'émergence de BMR liée à l'utilisation trop large des antibiotiques ;
- information et formation.

XII.1 Maîtrise de la diffusion des BMR

La limitation de la propagation dans et entre les établissements de soins mais aussi en milieu communautaire des BMR représente un défi à relever. Cependant pour bien maîtriser cette diffusion il est opportun de rappeler les moyens par lesquels ces bactéries diffusent-elles en milieu hospitalier (figure 22).

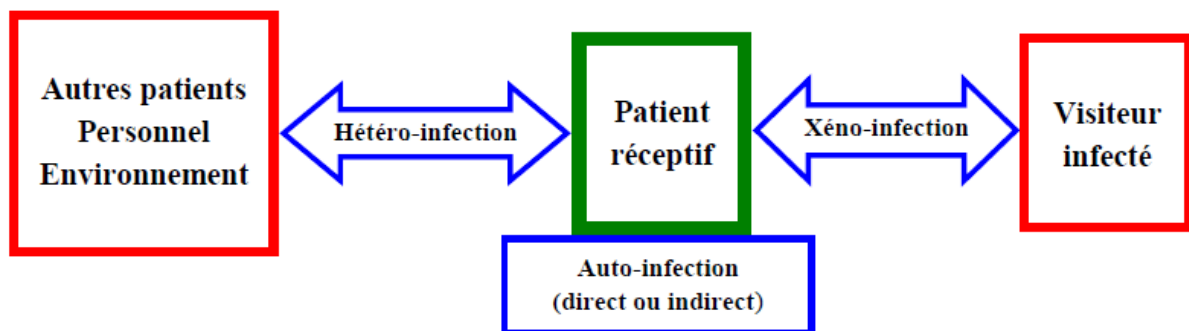


Figure 22 : Moyens de transmissions des bactéries en milieu hospitalier [125]

Cette figure établit clairement que l'Homme est au centre du phénomène comme :

- principal réservoir et source de bactéries ;
- principal transmetteur, notamment pendant les traitements ;
- principal récepteur pour les bactéries, ce qui fait de lui un nouveau réservoir.

Donc toute stratégie visant à maîtriser la diffusion des bactéries multirésistantes doit d'abord être centrée sur l'Homme et ensuite sur son environnement. Elle consisterait à mettre en oeuvre des précautions dites « standard », qui s'appliqueront au personnel soignant médical et paramédical, aux patients ainsi qu'à tout intervenant auprès des patients [125].

Tout d'abord il faut qu'il y ait suffisamment de personnel au niveau des hôpitaux afin d'éviter toute surcharge de travail. Une application de solutions hydro-alcooliques doit être faite avant et après chaque contact avec un malade afin d'éliminer la charge bactérienne au niveau des mains, les stéthoscopes doivent être essuyés avec les solutions hydro-alcooliques, l'usage des portables doit être limité et si nécessaire il faut prendre soins de les essuyer. Les lavabos doivent être adaptés afin que la manipulation puisse se faire avec les pieds et non avec les mains et du savon liquide dans un flacon y doit être également déposé en permanence. D'autres mesures doivent être si possible prises :

- établissement de protocoles d'hygiène et formation du personnel en matière d'hygiène hospitalière ;
- dépistage des bactéries multirésistantes [125].

XII.1.1 Etablissement de protocoles d'hygiène et formation du personnel en matière d'hygiène hospitalier

Ce point doit être piloté par un comité de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN) chargé de coordonner la surveillance, la prévention et la formation continue en matière de lutte contre les infections nosocomiales. Il sera composé de médecins, pharmaciens, biologistes/microbiologistes, infirmiers, administrateurs et autres professionnels de l'établissement. Ce comité pourra être assisté par une équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière (EOHH), composée également de médecins, de pharmaciens, de spécialistes en hygiène, d'infirmiers, de biologistes/microbiologistes, d'administrateurs et autres professionnels de l'hôpital [126].

L'EOHH se chargera de mettre en place une politique d'hygiène hospitalière. Celle-ci sera axée sur cinq points :

- l'équipement des points d'eau ;
- la stérilisation et la désinfection correcte du matériel de travail ;
- l'hygiène des mains par utilisation des solutions hydro-alcooliques ;
- l'isolement septique et signalisation des patients porteurs de BMR ;
- la formation continue en hygiène hospitalière et évaluation des actions menées [127].

XII.1.2 Dépistage des bactéries multirésistantes

Le dépistage doit être effectué (dans la mesure du possible) chez tous les patients avant leur admission et durant toute la durée de leur séjour dans l'hôpital. A défaut le dépistage dans les services qui présentent des risques

importants d'émergence et/ou d'acquisition de bactéries multirésistantes doit être fait. Il aura pour principaux objectifs :

XII.1.2.1 Identification des porteurs

On réalise des prélèvements nasaux, anaux, environnementaux et éventuellement au niveau de plaies des patients. Il permettra d'appliquer des précautions spécifiques d'isolement technique ou géographique. L'isolement technique comprend :

- lavage antiseptique des mains (polyvidone iodée ou chlorhexidine) après contact avec un patient porteur ou son environnement, puisque l'on sait que l'antisepsie des mains est la mesure la plus efficace pour prévenir la transmission manuportée des BMR ;
- traitement hygiénique des mains par friction (solutions hydro-alcooliques) ;
- signalisation des patients colonisés ou infectés (porte de la chambre ou dossiers du patient) ;
- port de tablier à usage unique en cas de contact rapproché avec les patients, de gants à usage unique lors de soins contaminants ainsi que l'individualisation du matériel finalisent l'isolement technique [125-128].

L'isolement géographique est réalisé dans la mesure du possible et selon les contraintes architecturales du service. Il consiste à isoler le patient porteur de BMR dans une chambre [125].

L'isolement technique ou géographique des patients ne sera levé qu'au retour négatif des résultats de dépistage [128].

XII.1.2.2 Eradication du portage

- *décontamination nasale* : l'élimination du portage nasal des SARM peut être obtenue avec un antibiotique systémique tel que la rifampicine ou avec un traitement local par la mupirocine. Elle doit être associée à une toilette antiseptique cutanée pour être efficace [130-131].

- *décontamination digestive des EBLSE* : les données de la littérature concernant l'utilité de cette mesure sont très limitées. Le schéma adéquat doit être choisi sur la base du profil de résistance aux antibiotiques dans l'hôpital. L'élimination peut être complexe à cause de la multirésistance de ces germes. Les régimes antibiotiques utilisés ont inclus la ciprofloxacine, la colistine, la polymyxine B et la néomycine. La décontamination digestive est envisageable comme mesure complémentaire à court terme pour la maîtrise d'épidémies. En revanche elle doit être évitée en situation endémique car elle peut faciliter la sélection de souches multirésistantes [132].

XII.1.2.3 Evaluation de la qualité de la prescription et du respect des mesures d'hygiène dans l'hôpital

Puisque l'émergence et la diffusion des BMR sont liées à la prescription des antibiotiques et à l'application des mesures d'hygiène, il est logique d'en faire des indicateurs dans la lutte contre celles-ci. Cet indicateur présente de nombreux avantages car il est relativement peu coûteux et d'obtention facile. De plus il reflète la qualité des soins et le degré d'application ou non des mesures d'hygiène instaurées. L'évaluation de la politique de lutte contre les BMR peut

aussi s'effectuer par réalisation d'études épidémiologiques périodiques et dont les résultats seront comparés aux précédents. Ainsi toute augmentation des bactéries multirésistantes pourrait dériver d'une antibiothérapie mal adaptée et/ou de déficiences en matière d'hygiène dans un service voire même dans l'hôpital [125].

XII.2 Prévention de l'émergence de BMR

La prévalence élevée des bactéries multirésistantes ainsi que la gravité des infections qu'elles induisent amènent à prescrire largement les quelques molécules encore actives, souvent les plus récentes et/ou de spectre étendu. Ces pratiques favorisent l'émergence de nouvelles résistances. Il est donc essentiel de retarder l'apparition et/ou l'extension des résistances bactériennes et de préserver le plus longtemps possible l'activité des antibiotiques. D'où la nécessité d'un bon usage des antibiotiques. Quatre acteurs principaux se doivent de collaborer autour du bon usage des antibiotiques à l'hôpital : la commission des antibiotiques, le laboratoire de microbiologie, la pharmacie et les services cliniques [125].

XII.2.1 La commission des antibiotiques

L'hôpital doit se doter d'une commission des antibiotiques (CA) dirigée par un référent en antibiothérapie. Elle se chargera d'impulser et de coordonner des actions en matière de bon usage des antibiotiques. Sa composition reposera sur des critères de compétence dans le domaine de l'antibiothérapie et de représentativité des spécialités fortement concernées par la prescription d'antibiotiques et/ou l'acquisition de résistances bactériennes. En plus des cliniciens concernés, en font partie des praticiens compétents en antibiothérapie

et, notamment, des pharmaciens chargés de la dispensation des antibiotiques, des biologistes/microbiologistes. Le référent sera un praticien ayant une compétence reconnue attestée par une expérience clinique et éventuellement des publications scientifiques dans le domaine. La reconnaissance de la compétence de ce praticien, par l'ensemble des prescripteurs, serait un élément important de l'acceptabilité des conseils en matière d'antibiothérapie. Et lorsque son avis sera sollicité, le référent aura pour rôle d'aider les prescripteurs dans l'indication, le choix et la conduite de la meilleure antibiothérapie. Il devra, en collaboration avec le(s) pharmacien(s) et le(s) biologiste(s)/ microbiologiste(s) s'assurer de la promotion sur le terrain des actions de bon usage définies par la commission des antibiotiques et participer aux actions de formation (pour le personnel médical et paramédical) et d'évaluation. Il peut avoir un interlocuteur ou correspondant local en antibiothérapie dans chaque service afin de faciliter la mise en oeuvre des bonnes pratiques en antibiothérapie au sein des services [125].

XII.2.2 Le laboratoire de microbiologie

Il intervient à plusieurs niveaux :

XII.2.2.1 Diagnostic de l'infection, initiation et suivi de l'antibiothérapie

Le laboratoire de microbiologie définit avec les services concernés la nature et la qualité de tous les prélèvements microbiologiques nécessaires avant de mettre en place une antibiothérapie empirique. Tout effort d'organisation et de prise en charge technique des prélèvements permettant de réduire le délai entre leur réalisation et l'identification des bactéries et de leur sensibilité aux antibiotiques doit être favorisé, afin d'aider à réduire le délai entre le

prélèvement et l'administration d'une antibiothérapie adéquate. Le résultat des antibiogrammes est rendu après lecture interprétative. Dans certains cas, la détermination des CMI des antibiotiques est une information qui peut être utile à la détermination des posologies afin d'obtenir des concentrations sériques satisfaisantes [125].

XII.2.2.2 Surveillance épidémiologique

Des informations relatives à l'écologie locale (globale et par service) et aux résistances des principales espèces bactériennes aux principaux antibiotiques considérés comme des indicateurs pertinents doivent être régulièrement produites (au moins une fois par an) [125].

XII.2.2.3 Système d'alerte

Il est nécessaire de développer un système opérationnel d'alerte capable de prévenir les services cliniques en cas de profil de résistance particulier et de mettre en place les mesures nécessaires (isolement, adaptation de l'antibiothérapie). Le laboratoire de microbiologie doit mettre en place les moyens permettant de détecter précocement la survenue d'un phénomène épidémique et l'apparition de nouveaux phénotypes de résistance [125].

XII.2.3 La pharmacie

Elle intervient à différents niveaux

XII.2.3.1 Gestion, approvisionnement, détention

Elle détient en permanence les antibiotiques définis comme indispensables, et s'approvisionne dans des délais compatibles avec la sécurité des patients. Elle veille à ce que la continuité des traitements soit assurée.

XII.2.3.2 Dispensation : rôle du pharmacien d'officine dans la lutte contre la résistance bactérienne

➔ les pharmaciens d'officine dans les stratégies de lutte contre la résistance bactérienne

Le pharmacien d'officine est un acteur majeur en termes de santé publique et il a incontestablement un rôle à jouer dans la lutte contre ces phénomènes de résistance. C'est même un devoir. Sa proximité avec les malades, son accessibilité et ses capacités à conseiller et à persuader font de lui un allié de choix. Le pharmacien au Maroc, comme ses collègues européens, doit avoir un rôle primordial pour limiter la propagation de la résistance [133].

- le bon usage des antibiotiques

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

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

effets indésirables et les interactions médicamenteuses, les pharmaciens contribuent à l'utilisation correcte des antibiotiques et identifient les causes éventuelles de la non-adhérence.

De plus, un traitement antibiotique efficace passe par une bonne observance du traitement par le patient. Là encore le pharmacien apparaît avoir un rôle fondamental à jouer.

Par ailleurs, les pharmaciens communautaires sont souvent le premier point de contact pour le public lorsqu'il présente des symptômes et ils jouent un rôle central en conseillant les patients sur les affections mineures et en les renvoyant, en cas de besoin, à leur médecin. Le rôle des pharmaciens dans la démystification de la nécessité de recourir aux antibiotiques pour traiter les refroidissements et autres affections mineures est un rôle important [134-135].

- Prévention des infections et maîtrise des transmissions croisées

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

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

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

- Participant aux campagnes de sensibilisation et d'information sur des sujets de santé publique ;
- Transmettant des informations sur les moyens de prévention, les maladies, etc.
- Relayant les campagnes de dépistage des maladies ;
- Repérant les personnes à risque et les orientant vers une consultation médicale [134-136].
- Communication, éducation et formation

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

Les pharmaciens d'officine constituent une ressource importante d'informations et dans la promotion des campagnes de santé au niveau des pharmacies, la promotion dans les écoles et autres organisations communautaires peut s'avérer un autre moyen efficace de renforcer la sensibilisation à l'utilisation rationnelle et appropriée des médicaments, dont les antibiotiques [134-135].

- Collaboration multidisciplinaire et coopération internationale

Chaque professionnel de santé a des connaissances et des compétences qui lui sont propres et qu'il met au service de la population. Quatre acteurs sont privilégiés dans la juste utilisation des antibiotiques :

- Le prescripteur, établit le diagnostic et a la responsabilité thérapeutique.
- Le microbiologiste, établit des diagnostics, oriente la thérapeutique, participe aux alertes et aux suivis épidémiologiques.
- Le pharmacien, analyse les prescriptions (qualité, conformité), dispense les thérapeutiques et fait un suivi.
- Enfin celui qui administre l'antibiotique, qu'il soit le patient lui-même, un aidant, le prescripteur du médicament, un infirmier ou encore l'éleveur, veille à la bonne observance.

L'ensemble de ces savoir-faire, mis en réseau, ont pour même objectif une meilleure prise en charge du patient. De plus, cette prise en charge optimale dans le cadre d'une antibiothérapie signifie non seulement le soin le plus favorable au patient mais également une meilleure protection de la population toute entière. Ainsi l'échange entre professionnels de santé, apparaît comme essentiel dans une lutte globale contre l'antibio-résistance où chaque individu est concerné [134].

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

- Réalisation des TDR des angines streptococciques en officine

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

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

Ainsi lorsqu'un patient se plaint à l'officine de maux de gorge associés à des symptômes évocateurs d'une angine, le pharmacien pourrait proposer la réalisation du test. En cas de résultat positif, le patient serait orienté vers son médecin traitant avec le résultat du test. Si le test est négatif, le pharmacien informerait le patient qu'a priori son infection n'est pas bactérienne mais qu'il doit se rendre chez son médecin traitant si les symptômes persistent.

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

Au Maroc, ce test n'est que rarement utilisé. Il est de ce fait temps de voir comment on pourrait encourager son utilisation [134].

- Rencontres multidisciplinaires

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

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

Le pharmacien pourrait, par exemple, transmettre aux différents prescripteurs de son secteur d'activité, les bonnes pratiques concernant l'antibiothérapie qui évolue au fil du temps [134].

XII.2.4 Les services cliniques

L'élaboration de recommandations adaptées aux situations cliniques les plus fréquentes ou induisant l'emploi d'antibiotiques à large spectre (en particulier, des produits les plus récents et qu'il convient de préserver) est nécessaire. Ces recommandations doivent être formulées sous forme de protocoles écrits. De tels protocoles sont indispensables surtout dans les services fortement utilisateurs d'antibiotiques, les unités de soins faisant appel à de nombreux prescripteurs, les services à risque élevé de résistance bactérienne. Tout échec d'une antibiothérapie doit faire l'objet d'une analyse. Il revient aussi aux cliniciens de sensibiliser les malades eux-mêmes ou leur entourage sur les conséquences négatives d'une utilisation non justifiée des antibiotiques [125].

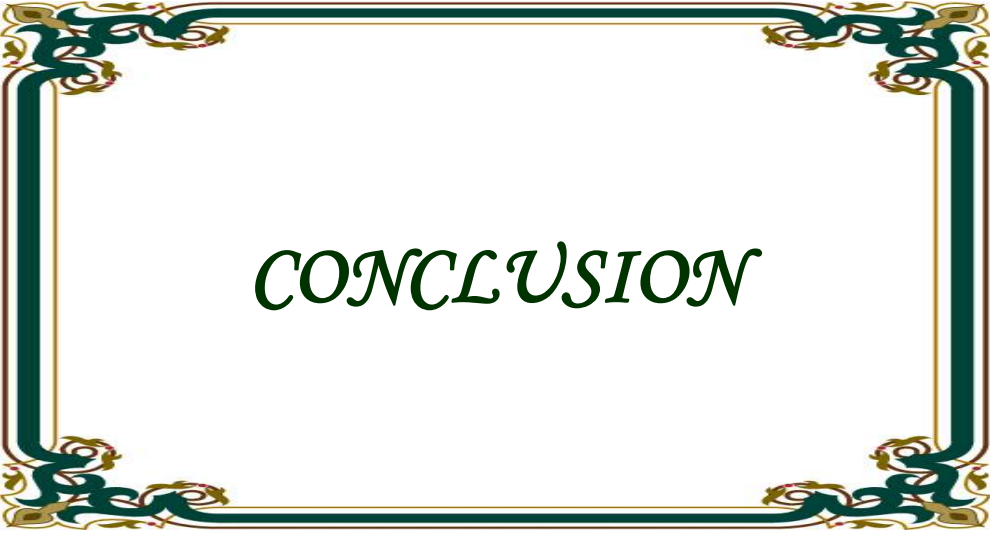
XII.3 Information et formation

Ce sont deux aspects essentiels pour lutter contre les BMR à l'hôpital. Les informations produites par le laboratoire de microbiologie, la pharmacie et les services cliniques doivent être connectées et exploitées par la commission des antibiotiques. Cela permet d'optimiser la prise en charge des patients infectés, de surveiller l'incidence de la résistance et d'en analyser les éventuels facteurs favorisants et les conséquences. Les programmes de formation initiale et continue des professionnels de santé doivent :

- être axée sur l'épidémiologie, la surveillance et les moyens de la maîtrise de la résistance mais aussi de la dissémination des bactéries ;

- assurer une information sur l'épidémiologie locale et la politique antibiotique de l'hôpital à chaque professionnel de santé présent dans l'hôpital (particulièrement à son arrivée).

Au niveau extrahospitalier la population doit être sensibilisée sur le non-intérêt de l'utilisation abusive et/ou inappropriée des antibiotiques. De même les pharmaciens d'officine doivent être conscients de la nécessité de respecter de la réglementation sur la dispensation des antibiotiques [125].



CONCLUSION

La prévalence des bactéries multirésistantes au niveau des Hôpitaux au Maroc est « alarmante ».

Bien qu'il soit urgent de renouveler l'arsenal thérapeutique, nous devons être conscients que l'âge d'or de l'antibiothérapie est bel et bien terminé.

La situation est loin d'être satisfaisante. L'utilisation des antibiotiques en médecine humaine comme en médecine vétérinaire n'est pas encore irréprochable. Un certain nombre de prescriptions sont injustifiées ou ne correspondent pas aux recommandations, les tests de diagnostic rapide ne sont pas utilisés, les coopérations entre professionnels de santé restent anecdotiques. Or, cette mauvaise utilisation des antibiotiques est lourde de conséquences en termes de santé publique. La problématique essentielle reste de trouver les solutions à proposer pour lutter contre la diffusion de la résistance aux antibiotiques. La lutte contre ces bactéries résistantes peut se faire par la prévention qui consiste entre autre, à comprendre leurs modes de transmission, à trouver les déterminants de la résistance, et par la suite développer et mettre en place des outils de détection et de surveillance en temps réel.

Pour finir, je citerai Louis Pasteur : « Au lieu de chercher à tuer les microbes, mieux vaut ne pas les introduire dans notre organisme ». Encore une fois de plus comprenons par là que prévenir vaut mieux que guérir.

RESUME

RESUME

Titre : Antibiothérapie des bactéries multirésistantes

Auteur : Skali Zineb

Mots clés : Résistance bactérienne-Evolution-Conseils en antibiothérapie

La résistance bactérienne aux antibiotiques est apparue rapidement après leur introduction dans le traitement des maladies infectieuses. L'émergence de cette résistance est un phénomène naturel, mais qui est accéléré par le mauvais usage des antibiotiques chez l'homme.

A partir des années 1950, de nombreux antibiotiques ont été découverts ou synthétisés et pour chaque nouvelle classe développée, nous avons assisté par la suite à l'émergence de nouveaux mécanismes de résistance, entraînant la diffusion de bactéries pathogènes de plus en plus difficiles à traiter.

La première partie de ce travail comprend des généralités sur les antibiotiques, les types de résistances bactérienne : la résistance naturelle et la résistance acquise, l'épidémiologie et les mécanismes par lesquels les bactéries se défendent contre l'action des antibiotiques.

Les facteurs qui favorisent l'émergence de cette résistance se résument à un mauvais usage de l'antibiotique, une prescription inappropriée des antibiotiques et à l'utilisation des antibiotiques dans le monde animal.

Dans une deuxième partie nous avons détaillé l'évolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques des principales bactéries isolées en bactériologie humaine.

Ces bactéries additionnent les résistances à diverses familles d'antibiotiques et deviennent ainsi des multirésistants. Cette évolution conduit à des impasses thérapeutiques.

Enfin, dans la troisième partie, nous avons montré qu'une surveillance de la résistance bactérienne est indispensable car elle apporte non seulement une aide évidente au choix thérapeutique, mais aussi des informations précieuses pour l'épidémiologie et les stratégies de prévention.

Dans cette partie, nous avons précisé aussi les points majeurs du conseil dans le monde des antibiotiques qui permet de rationaliser l'usage des antibiotiques et de guider les médecins dans leur prescription, ainsi que le rôle majeur du pharmacien d'officine dans la lutte contre la résistance bactérienne aux antibiotiques.

ABSTRACT

Title : Antibiotic therapy of Multidrug-resistant bacteria

Author :Skali Zineb

Key words : bacterial resistance – Evolution - antibiotherapy advices

The bacterial resistance towards antibiotics appeared rapidly after their introduction in the treatment of infectious diseases. The emergence of this resistance is a natural phenomenon, but it is accelerated due to the mis-use of antibiotics for humans and animals.

Starting from the 1950s, numerous ATB were discovered or synthesized, and for each new developed class, we assisted to the emergence of new resistance mechanisms, inducing the diffusion of pathogenic bacteria, more and more hard to treat.

The first part of this work includes generalities about ATB, along a definition, types of bacterial resistance: the natural resistance and the acquired resistance, the epidemiology and mechanisms through which the bacteria defends itself against the antibiotic's action. The factors that promote the emergence of this resistance are sued up to an antibiotics mis-use, an inappropriate prescription and the use of ATB for animals (veterinary medicine or agriculture).

In the second part, we detailed the evolution of the bacterial resistance to antibiotics of the main isolated bacteria in human bacteriology.

These bacteria add up resistances to various antibiotics families and become multi-resistant. This evolution leads to therapeutical dead ends.

Finally, in the third part, we proved that a bacterial resistance's surveillance is essential, because it brings, not only an obvious aid to the therapeutical choices (healing or prophylactic antibio-therapy), but also precious informations concerning the epidemiology and the preventive strategies.

In this part, we also precise the major points of the advising in the antibiotics's world, that helps streamline the antibiotics's use and guide the doctors in their prescription, as well as the major role of the pharmacist in the fight against the bacterial resistance to antibiotics.

ملخص

العنوان: علاج البكتيريا المتعددة المقاومة بالمضادات الحيوية

من طرف : زينب صقلي

الكلمات الأساسية : مقاومة البكتيريا ؛ تطور ؛ نصائح في العلاج بالمضادات الحيوية

تعتبر ظاهرة مقاومة البكتيريا للمضادات الحيوية ظاهرة طبيعية، إلا أن الإستعمال المفرط و الغير منتظم لهذه الأدوية في العلاج ضد الأمراض المعدية لدى الإنسان و الحيوان، أدى إلى تزايد حدتها.

منذ سنوات الخمسينيات، تم اكتشاف و تصنيع العديد من المضادات الحيوية، و لكل فئة جديدة مطورة، عايشنا لاحقا ظهور اليات جديدة من المقاومة العلاج و إنتشار بكتيريا ممرضة متسببة في أمراض من الصعب علاجها

و في هذا الصدد الجزء الأول بشموليات حول هذه المضادات الحيوية و تعريفها، و كذا مختلف أصناف مقاومة البكتيريا (الطبيعية و المكتسبة)، نبذة عن علم الأوبئة و الآليات التي تستعملها البكتيريا لمقاومة العلاج بالمضادات الحيوية

العوامل التي تساعد على ظهور هذه الظاهرة يمكن حصرها في سوء استخدام الادوية، و صفات غير (الزراعة و البيطرة)متطابقة مع المرض، و كذا استخدام المضادات الحيوية في عالم الحيوان

في الجزء الثاني تطرقنا بالتفصيل لتطور مقاومة البكتيريا الرئيسية المعزولة في علم الجراثيم البشرية ضد العلاج بالمضادات الحيوية. هذه البكتيريات تضيف آليات جديدة لمختلف عائلات المضادات الحيوية، و بالتالي تصبح متعددة المقاومة. هذا التطور يؤدي إلى صعوبات في العلاج

وأخيرا، في الجزء الثالث، أظهرنا أن رصدًا لمقاومة البكتيريا أمر ضروري لأنه لا يتوفر فقط مساعدة واضحة في اختبار العلاج، و لكن أيضا معلومات قيمة في علم الأوبئة و الإستراتيجيات الواقية، و فيه أوضحنا أيضا النقاط الرئيسية للنصائح في عالم المضادات الحيوية التي تمكن من ترشيد إستخدامها و توجيه الأطباء في الوصفات الطبية الخاصة بهم، فضلا عن الدور المهم لصيادلة المجتمع في مكافحة البكتيريا للمضادات الحيوية

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Carlet, J., C. Rambaud, and C. Pulcini, Alliance contre les bactéries multirésistantes : sauvons les antibiotiques ! Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation, 2012. 31(9): p. 704-708.
- [2] the, bacterial challenge : time to react. ECDC/EMA joint technical report. September 2009.
- [5] Lucet JC, Chevret S, Durand-Zaleski I, et al. Prevalence and risk factors for carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at admission to the intensive care unit. Arch Intern Med 2003;163:181-188.
- [6] Sexton T, Clarke P, O'Neill E, et al. Environmental reservoirs of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in isolation rooms: correlation with patient isolates and implications for hospital hygiene. J Hosp Infect 2006;62:187-194.
- [7] Cefai C, Ashurst S, Owens C. Human carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* linked with pet dog. Lancet 1994;344:539-540.
- [8] P. Kiratisin, A. Apisarnthanarak et al. Molecular Characterization and Epidemiology of Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumonia* Isolates Causing Health Care-Associated Infection in Thailand, Where the CTX-M Family Is Endemic. Antimicrobial Agents and Chemotherapy Aug. 2008, p. 2818-2824 Vol. 52, No. 8.

- [9] H. Hans. Infections nosocomiales,épidémiologie et résistance aux antibiotiques. la Chaux-de- Fonds. 200;7:1-3.
- [10] E.A., Infections à *Pseudomonas earuginosa* : actualités 2012.
- [11] Hansman D, Bullen M M . A resistant pneumococcus .Lancet 1967; 2: 264-265.
- [12] Jacobs MR. Koornhof HJ. Robins-Browne RM .Stevenson CM. Vermaak ZA . Freiman I et al. Emergence of multiply resistant pneumococci. N Engl J Med 1978; 299: 735-740.
- [13] Brisou P. Chamouilli J-M. Gaillard T. Muzellec Y. Infections à pneumocoque .EMC . 2004 Elsevier. 4-260-B-10.
- [14] Mazri R. Nouvelle approche des relations structures activités dans des molécules antibiotiques [en ligne]. thèse doctorat en science. Biskra : université mohamed khider biskra, 2015, 89p.
- [15] Jean-luc Aboya MOROH Résistance bacterienne et phytomolécules . antimicrobiennes issues de morinda morindoides. Thèse soutenue le 25 septembre 2013. laboratoire universitaire de biodiversité et d'ecologie microbienne (France)
- [16] Aboya Moroh J-L. Résistance bactérienne et phytomolécules antimicrobiennes issues de Morinda morindoides. Agricultural sciences. Université de Bretagne occidentale – Brest ; Université Félix HouphouëtBoigny, 2013. French.

- [18] Henriet L. et Guillemot D. Pharmaco-épidémiologie des résistances, consommation des antibiotiques. Médecine et Maladies Infectieuses. 2000, vol 30, pp. 160-163.
- [19] Jrondi I, Azzouzi A, Abouqal R et all. Prevalence of hospital-acquired infection in a moroccan university hospital. American journal of infection control 2007; 35(6): 412-12
- [20] Razine R, Azzouzi A, Barkat A, Khoudri I, Hassouni I. Charif A, Chefchaouni and Abouqal R. prevalence of hospital acquired infections in the university medical center of Rabat, Morocco. International archives of medicine 2012, 5:26. doi : 10.1186/1755-7682-5-26
- [21] Madani N, Rosenthal VD, Abouqal R. Health-care associated infection rates length of stay and bacterial resistance in an intensive care unit of morocco : findings of the international nosocomial infection control consortium (INICC) International archives of medicine 2009; 2:29
- [22] Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France,Réseau BMR-Raisin(Résultats 2008) . Institut de veille sanitaire 2008 [23]BLOCK P. , AND CIE Catalogue Poly-labo, ed. 1994
- [24] FLEURETTE J. Taxonomie et écologie des Staphylocoques Med. Mal. Inf., 1990. .
- [25] Prescott L.M, Harley J.P, Klein D. Microbiologie. 2ème Edition Française. De Boeck Université 2010.

- [26] Prescott L.M, Harley J.P, Klein D. Microbiologie. 2ème Edition Française. De Boeck Université 2010.
- [27] Bibliographic information: Conlon BP et al. Activated ClpP kills persists and eradicates a chronic biofilm infection. Nature, published online November 13, 2013.
- [28] Hiramatsu K, Katayama Y, Yuzawa H, Ito T. Molecular genetics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Int J Med Microbiol 2002; 292:67–74.
- [30] Chambers HF. Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. Clin Microbiol Rev 1997;10: 781–91.
- [31] Gueudet, T., Lemblé C. Détection de la résistance à l'oxacilline chez *Staphylococcus aureus* :comparaison de cinq techniques utilisables en routine Pathologie Biologie 2004 ; 52 :617–621.
- [32] Hamdad, F., Donda, F., Laurans, G., Canarelli, B., Rousseau, F., Biendo, M.,Thomas D.Performances des différentes méthodes de détection de la résistance à l'oxacilline de souches atypiques de *Staphylococcus aureus*, Pathologie Biologie 2006 ; 54 : 447–452.
- [33] Trémolières, F., Stratégies antibiotiques en cas d'infection à SARM. Le Praticien en Anesthésie Réanimation, 2007. 11(6): p. 460-467.

- [34] Leach KL, Brickner SJ, Noe MC, Miller PF. Linezolid, the first oxazolidinone antibacterial agent. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1222:49–54.
- [35] Aubin G, Lebland C, Corvec S, Thomare' P, Potel G, Caillon J, et al. Good practice in antibiotic use: what about linezolid in a French university hospital? *Int J Clin Pharm* 2011;33(6):925–8
- [36] Stevens DL, Dotter B, Madaras-Kelly K. A review of linezolid: the first oxazolidinone antibiotic. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004;2(1):51–9.
- [37] Stein GE, Schooley S, Peloquin CA, Missavage A, Havlichek DH. Linezolid tissue penetration and serum activity against strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility in diabetic patients with foot infections. *J Antimicrob Chemother* 2007;60(4):819–23.
- [38] Wiskirchen DE, Shepard A, Kuti JL, Nicolau DP. Determination of tissue penetration and pharmacokinetics of linezolid in patients with diabetic foot infections using in vivo microdialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(9): 4170–5.
- [39] Conte Jr JE, Golden JA, Kipps J, Zurlinden E. Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(5):1475–80.

- [40] Boselli E, Breilh D, Rimmelé T, Djabarouti S, Toutain J, Chassard D, et al. Pharmacokinetics and intrapulmonary concentrations of linezolid administered to critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2005;33(7):1529–33.
- [41] MacGowan AP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of linezolid in healthy volunteers and patients with Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother* 2003;51(Suppl. 2):ii17–25.
- [42] Moellering RC. Linezolid: the first oxazolidinone antimicrobial. *Ann Intern Med* 2003;138(2):135–42.
- [43] Narita M, Tsuji BT, Yu VL. Linezolid-associated peripheral and optic neuropathy, lactic acidosis, and serotonin syndrome. *Pharmacotherapy* 2007;27(8):1189–97.
- [44] Go AC, Golightly LK, Barber GR, Barron MA. Linezolid interaction with serotonin reuptake inhibitors: report of two cases and incidence assessment. *Drug Metabol Drug Interact* 2010;25(1–4):41–7.
- [45] McClean M, Walsh JC, Condon F. Serotonin syndrome in an orthopaedic patient secondary to linezolid therapy for MRSA infection. *Ir J Med Sci* 2011;180(1):285–6.
- [46] Woytowish MR, Maynor LM. Clinical relevance of linezolid-associated serotonin toxicity. *Ann Pharmacother* 2013; 47(3):388–97.

- [47] Bodnar T, Starr K, Halter JB. Linezolid-associated hypoglycemia in a 64-year-old man with type 2 diabetes. *Am J Geriatr Pharmacother* 2011;9(1):88–92.
- [48] Pillai SK, Sakoulas G, Wennersten C, Eliopoulos GM, Moellering Jr RC, Ferraro MJ, et al. Linezolid resistance in *Staphylococcus aureus*: characterization and stability of resistant phenotype. *J Infect Dis* 2002;186(11):1603–7.
- [49] Morales G, Picazo JJ, Baos E, Candel FJ, Arribi A, Pela'ez B, et al. Resistance to linezolid is mediated by the *cfr* gene in the first report of an outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2010;50(6):821–5.
- [50] Flamm RK, Farrell DJ, Mendes RE, Ross JE, Sader HS, Jones RN. ZAAPS Program results for 2010: an activity and spectrum analysis of linezolid using clinical isolates from 75 medical centres in 24 countries. *J Chemother* 2012;24(6):328–37.
- [51] Flamm RK, Farrell DJ, Mendes RE, Ross JE, Sader HS, Jones RN. LEADER surveillance program results for 2010: an activity and spectrum analysis of linezolid using 6801 clinical isolates from the United States (61 medical centers). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012;74(1):54–61.
- [52] Daye Ngor Mack Prévalence des bactéries multiresistantes à l'hopital militaire d'instruction mohammed V de rabat 2009.

- [53] Yassine khayar : Comportement des enterobacteries isolées des urines vis-a-vis de l'amoxicilline-acide clavulanique l'imipénème et l'ertapénème. 2011.
- [54] Bradford PA. Extended-spectrum β -lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat.
- [55] Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum β -lactamases: a clinical update. Clin Microbiol.
- [56] Gniadkowski M. Evolution of extended-spectrum β -lactamases by mutation. Clin Microbiol Infect 2008;14:11-32.
- [57] Bradford, Clin Microbiol.
- [58] Cantón R, Novais A, Valverde A, Machado E, Peixe L, Baquero F, Coque TM. Prevalence and spread of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in Europe. Clin Microbiol Infect 2008;14:144-153.
- [59] Bonnet R. Growing group of extended-spectrum β -lactamases: the CTX-M enzymes. Antimicrob Agents Chemother.
- [60] Rossolini GM, D'Andrea MM, Mugnaioli C. The spread of CTX-M-type extended-spectrum β -lactamases. Clin Microbiol Infect 2008;14(Suppl. 1):33-41.

- [61] Weldhagen GF, Poirel L, Nordmann P. Ambler class A extended-spectrum β -lactamases in *Pseudomonas aeruginosa*: novel developments and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemother*.
- [62] Naas T, Poirel L, Nordmann P. Minor extended-spectrum β -lactamases. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:42-52.
- [63] Livermore DM. Defining an extended-spectrum β -lactamase. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:3-10.
- [64] Alexander BT, Marschall J, Tibbetts RJ, Neuner EA, Dunne Jr WM, Ritchie DJ. Treatment and clinical outcomes of urinary tract infections caused by KPC-producing Enterobacteriaceae in a retrospective cohort. *Clin Ther* 2012;34:1314—23.
- [65] Bulik CC, Nicolau DP. Double-carbapenem therapy for carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:3002—4.
- [66] Giamarellou H, Galani L, Baziaka F, Karaiskos I. Effectiveness of a double-carbapenem regimen for infections in humans due to carbapenemase-producing pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:2388—90.
- [67] Hirsch EB, Tam VH. Detection and treatment options for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:1119—25.

- [68] Karageorgopoulos DE, Miriagou V, Tzouvelekis LS, Spyridopoulou K, Daikos GL. Emergence of resistance to fosfomycin used as adjunct therapy in KPC *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia: report of three cases. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2777—9.
- [69] Lee GC, Burgess DS. Treatment of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) infections: a review of published case series and case reports. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2012;11:32.
- [70] Levy Hara G, Gould I, Endimiani A, Pardo PR, Daikos G, Hsueh PR, et al. Detection, treatment, and prevention of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: recommendations from an International Working Group. *J Chemother* 2013;25:129—40.
- [71] Livermore DM, Warner M, Mushtaq S, Doumith M, Zhang J, Woodford N. What remains against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae? Evaluation of chloramphenicol, ciprofloxacin, colistin, fosfomycin, minocycline, nitrofurantoin, temocillin and tigecycline. *Int J Antimicrob Agents* 2011;37:415—9.
- [72] Martin ET, Tansek R, Collins V, Hayakawa K, Abreu-Lanfranco O, Chopra T, et al. The carbapenem-resistant Enterobacteriaceae score: a bedside score to rule out infection with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae among hospitalized patients. *Am J Infect Control* 2013;41:180—2.

- [73] Michalopoulos A, Vartzili S, Rafailidis P, Chalevelakis G, Damala M, Falagas ME. Intravenous fosfomycin for the treatment of nosocomial infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in critically ill patients: a prospective evaluation. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:184—6.
- [74] Mimoz O, Gregoire N, Poirel L, Marliat M, Couet W, Nordmann P. Broad-spectrum beta-lactam antibiotics for treating experimental peritonitis in mice due to *Klebsiella pneumoniae* producing the carbapenemase OXA-48. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:2759—60.
- [75] Neuner EA, Sekeres J, Hall GS, van Duin D. Experience with fosfomycin for treatment of urinary tract infections due to multidrug-resistant organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:5744—8.
- [76] Neuner EA, Yeh JY, Hall GS, Sekeres J, Endimiani A, Bonomo RA, et al. Treatment and outcomes in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011;69:357—62.
- [77] Ceccarelli G, Falcone M, Giordano A, Mezzatesta ML, Caio C, Stefani S, et al. Successful ertapenem-doripenem combination treatment of bacteremic ventilator-associated pneumonia due to colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:2900—1.

- [78] Oren I, Sprecher H, Finkelstein R, Hadad S, Neuberger A, Hussein K, et al. Eradication of carbapenem-resistant *Entero-bacteriaceae* gastrointestinal colonization with nonabsorbable oral antibiotic treatment: A prospective controlled trial. *Am J Infect Control* 2013;41:1167—72.
- [79] Petrosillo N, Giannella M, Lewis R, Viale P. Treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: the state of the art. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013;11:159—77.
- [80] Plachouras D, Karvanen M, Friberg LE, Papadomichelakis E, Antoniadou A, Tsangaris I, et al. Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intra-venous administration in critically ill patients with infections caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemo-ther* 2009;53:3430—6.
- [81] Pournaras S, Vrioni G, Neou E, Dendrinos J, Dimitroulia E, Poulou A, et al. Activity of tigecycline alone and in combination with colistin and meropenem against *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *Enterobacteriaceae* strains by time-kill assay. *Int J Antimicrob Agents* 2011;37:244—7.
- [82] Prasad P, Sun J, Danner RL, Natanson C. Excess deaths associated with tigecycline after approval based on noninferiority trials. *Clin Infect Dis* 2012;54:1699—709.

- [83] Qureshi ZA, Paterson DL, Potoski BA, Kilayko MC, Sandovsky G, Sordillo E, et al. Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: superiority of combination antimicrobial regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:2108—13.
- [84] Ramirez J, Dartois N, Gandjini H, Yan JL, Korth-Bradley J, McGovern PC. Randomized phase 2 trial to evaluate the clinical efficacy of two high-dosage tigecycline regimens versus imipe-nem-cilastatin for treatment of hospital-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:1756—62.
- [85] Saidel-Odes L, Polachek H, Peled N, Riesenber K, Schlaeffer F, Trabelsi Y, et al. A randomized, double-blind, placebo-control- led trial of selective digestive decontamination using oral gentamicin and oral polymyxin E for eradication of carbape- nem-resistant *Klebsiella pneumoniae* carriage. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;33:14—9.
- [86] Satlin MJ, Kubin CJ, Blumenthal JS, Cohen AB, Furuya EY, Wilson SJ, et al. Comparative effectiveness of aminoglycosides, polymyxin B, and tigecycline for clearance of carbapenem- resistant *Klebsiella pneumoniae* from urine. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:5893—9.

- [87] Schechner V, Kotlovsky T, Kasma M, Mishali H, Schwartz D, Navon-Venezia S, et al. Asymptomatic rectal carriage of blaKPC producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: who is prone to become clinically infected? Clin Microbiol Infect 2013;19:451—6.
- [88] Souli M, Konstantinidou E, Tzepi I, Tsaganos T, Pefanis A, Chryssouli Z, et al. Efficacy of carbapenems against a metallo-beta-lactamase-producing Escherichia coli clinical iso-late in a rabbit intra-abdominal abscess model. J Antimicrob Chemother 2011;66:611—7.
- [89] Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Trecarichi EM, Tumietto F, Marchese A, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by Klebsiella pneumoniae carbapenemase- producing K. pneumoniae: importance of combination therapy. Clin Infect Dis 2012;55:943—50.
- [90] Wiskirchen DE, Nordmann P, Crandon JL, Nicolau DP. Efficacy of humanized carbapenem and ceftazidime regimens against Enterobacteriaceae producing OXA-48 carbapenemase in a murine infection model. Antimicrob Agents Chemother 2014;58:1678—83.
- [91] Wiskirchen DE, Nordmann P, Crandon JL, Nicolau DP. In vivo efficacy of human simulated regimens of carbapenems and comparator agents against NDM-1-producing Enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother 2014;58:1671—7.

- [92] Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P, Dragoumanos V, Pitiriga V, Ranellou K, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:1798—803.
- [93] Zavascki AP, Bulitta JB, Landersdorfer CB. Combination therapy for carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013;11:1333—53.
- [94] Zusman O, Avni T, Leibovici L, Adler A, Friberg L, Stergiopoulou T, et al. Systematic review and meta-analysis of in vitro synergy of polymyxins and carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:5104—11.
- [95] Tzouvelekis LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GL. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions. *Clin Microbiol Rev* 2012;25:682—707.
- [96] M. Kamal ELMESKINI Etude épidémiologique des infections à *Pseudomonas aeruginosa*. 2011.
- [97] Jeannot, K. and P. Plésiat, Épidémiologie de la résistance aux β -lactamines chez *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal des Anti-infectieux*.

- [98] J. Gellen - Dautremer INFECTIONS BACTERIENNES-ANTIBIOTIQUES Bactériémies à *Pseudomonas aeruginosa* Service de médecine interne, hôpital Beaujon, 100, boulevard du Général-Leclerc, 92110 Clichy, France Antibiotiques (2010) 12, 75—81
- [99] Mlle Nadia ELAIBOUD Prévalence des souches d'*Acinetobacter baumannii* et *Pseudomonas aeruginosa* résistantes à l'imipénème au C.H.U Ibn sina de rabat (Etude prospective de 10 mois). 2013.
- [100] Ayoub AZZOUZI *Acinetobacter baumannii*, Problèmes cliniques, épidémiologiques et thérapeutiques 2012.
- [101] H Humphreys, K.J Towner. Impact of *Acinetobacter baumannii* in intensive care unit in Great Britain and Ireland. Journal of Hospital Infection 1997;37:281-6.
- [102] Etude multicentrique de la résistance aux antibiotiques chez *Acinetobacter baumannii* Mme MERAD BOUDIA. 2014.
- [103] Betrosian AP, Frantzeskaki F, Xanthaki A, et al. Efficacy and safety of high-dose ampicillin/sulbactam vs. colistin as monotherapy for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. J Infect 2008;56(6):432-6.
- [104] Oliveira MS, Prado GV, Costa SF, et al. Ampicillin/sulbactam compared with polymyxins for the treatment of infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. J Antimicrob Chemother 2008;61(6):1369-75.

- [105] Karageorgopoulos DE, Falagas ME. Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Lancet Infect Dis* 2008;8(12):751-62.
- [106] Poulakou G, Kontopidou FV, Paramythiotou E, et al. Tigecycline in the treatment of infections from multi-drug resistant gram-negative pathogens. *J Infect* 2009;58(4):273-84.
- [107] Vasilev K, Reshedko G, Orasan R, et al. A Phase 3, open-label, non-comparative study of tigecycline in the treatment of patients with selected serious infections due to resistant Gram-negative organisms including *Enterobacter* species, *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2008;62(Suppl1):29-40.
- [108] Rodloff AC, Leclercq R, Debbia EA, et al. Germany, Italy, Spain and the UK as part of the tigecycline evaluation and surveillance trial. *Clin Microbiol Infect* 2008;14(4):307-14.
- [109] Montero A, Ariza J, Corbella X, et al. Efficacy of colistin versus beta-lactams, aminoglycosides, and rifampin as monotherapy in a mouse model of pneumonia caused by multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(6):1946-52.
- [110] Imberti R, Cusato M, Villani P, et al. Steady-state pharmacokinetics and BAL concentration of colistin in critically ill patients after IV colistin methanesulfonate administration. *Chest* 2010;138(6):1333-9.

- [111] Falagas ME, Rafailidis PI, Ioannidou E, et al. Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35(2):194-9.
- [112] Pachon-Ibanez ME, Docobo-Perez F, Jimenez-Mejias ME, et al. Efficacy of rifampin, in monotherapy and in combinations, in an experimental murine pneumonia model caused by panresistant *Acinetobacter baumannii* strains. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;30(7):895-901.
- [113] Song JY, Cheong HJ, Lee J, et al. Efficacy of monotherapy and combined antibiotic therapy for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia in an immunosuppressed mouse model. *Int J Antimicrob Agents* 2009;33(1):33-9.
- [114] Bassetti M, Repetto E, Righi E, et al. Colistin and rifampicin in the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *J Antimicrob Chemother* 2008;61(2):417-20.
- [115] Brisou P. Chamouilli J-M. Gaillard T. Muzellec Y. Infections à pneumocoque .EMC . 2004 Elsevier. 4-260-B-10.
- [116] Bentley RW. Leigh JA. Collins MD. Intragenic structure of *Streptococcus* on comparative analysis of small subunit rRNA sequences. *Int JSyst Bacteriol* 1991; 41: 487-494.

- [117] Schleifer KH. Kilpper-Bälz R. Molecular and chemotaxonomic approaches to the classification of streptococci, enterococci and lactococci: a review. *Syst Appl Microbiol* 1987;10: 1-19.
- [118] Mr Soufiane Habyebete Actualité sur l'évolution de la résistance du pneumocoque aux antibiotiques 2014.
- [119] Chardon, H., L'antibiogramme du pneumocoque. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2008. 2008(407): p. 45-59.
- [120] Waterer GW, Rello J, Wunderink RG. Management of community-acquired pneumonia in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:157—64.
- [121] van der Eerden MM, Vlassembler F, de Graaff CS, Groot T, Brons-veld W, Jansen HM, et al. Comparison between pathogen directed antibiotic treatment and empirical broad-spectrum antibiotic treatment in patients with community-acquired pneumonia: a prospective randomised study. *Thorax* 2005;60:672—8.
- [122] Chidiac C. [Systemic antibiotherapy for the treatment of lower respiratory tract infections. Community acquired pneumonia, acute exacerbation of obstructive chronic bronchitis]. *Med Mal Infect* 2011;41:221—8.
- [123] M. Laurent HEBERT Etude de la résistance au lysozyme chez *Enterococcus faecalis*. 2008.

- [124] Bourdon, N., Épidémiologie de la résistance aux antibiotiques chez les entérocoques en France. *Journal des Anti-infectieux*, 2011. 13(1): p. 2-11.
- [125] Faye Ngor Mack Prévalence des bactéries multiresistantes à l'hôpital militaire d'instruction mohammed V de rabat 2009.
- [126] services du ministère de la santé. les infections nosocomiales. médecine et droit 2005 (2005) 15-22.
- [127] T. levent et al. l'hygiène hospitalier et le conseil en antibiothérapie : un duo opérationnel face au problème de la diffusion des bactéries multirésistante aux antibiotiques. *médecine et maladies infectieuses* 35 (2005)443-449.
- [128] M. Eveillard, J,-L.Schmit et al. Evaluation de l'efficacité d'une politique de lutte contre les bactéries multirésistante dans un centre hospitalier universitaire par l'etude de l'evolution de l'incidence de staphylococcus résistant a la méthicilline. *pathologie biologie* 50 (2002) 538-543.
- [129] J.C.Lucet. Interet du depistage du staphylococque doré résistant a la methiciline en réanimation. *annales francaise d'anesthésie et de réanimation* 21 (2002) 384-391.
- [130] D. el kouri, F. le Gallou et al. thérapeutique des infections à staphylocoques. *maladies infectieuses* 8-007-B-10.

- [131] H.Rodriguez-Villalobos et al. Résistance bactérienne par B-lactamases a spectre étendu : implications pour le réanimateur. Réanimation 15 (2006) 205-205-213.
- [132] Houssni B. Berkhli H. Madani H. Azzouzi A. résistance bactérienne, consommation d'antibiotiques et politique de gestion de l'antibiothérapie. L'officinal. 2011, vol 88, p18-19.
- [133] Fosseppez P. Antibiothérapie en pratique de ville : Constat et réflexions sur le rôle du pharmacien d'officine dans la lutte contre l'antibiorésistance [en ligne]. Thèse doctorat en pharmacie. Nancy : université de lorraine. 2013, 116p, disponible sur http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_T_2013_FOSSEPREZ_PAULINE.pdf (consulté le 18.01.2016).
- [134] GPUE (groupement pharmaceutique de l'union européenne). La contribution des pharmaciens d'officine au control de la résistance aux antibiotiques [en ligne]. 2009, disponible sur : <http://www.pgeu.eu/fr/component/attachments/attachments.html?id=2249&task=download> (consulté le 19.01.2016).
- [135] Ordre national des pharmaciens. Code de déontologie des pharmaciens[en ligne] disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Rapports-Publicationsordinales/Code-de-deontologie> (consulté le 19.01.2016).

- [136] Derraji A. le bon sens, un bon remède contre les multirésistances ? [en ligne]. antibiotiques. 2015, n° 4378, disponible sur : http://pharmacie.ma/article/4378/le_bon_sens_un_bon_remede_contre_les_multiresistances (consulté le 20.01.2016).
- [137] Mathilde François. Antibiothérapie des Endocardites infectieuses à Enterocoques. Université toulouse III – Paul sabatier – Faculté de Médecine 2014



WEBOGRAPHIE

- [3] Charles Darwin / 1809-1882. Citation Evolution. www.atheisme.free.fr.
- [4] Comité canadien sur la résistance aux antibiotiques. www.ccar-ccra.org/history-f.
- [17] Bégué P. et J. Astruc. Pathologie infectieuse de l'enfant [en ligne]. 2ème édition. Paris : Masson, 1999, 612p. disponible sur : [https://books.google.co.ma/books?id=slB208vc8rUC&printsec=frontcover](https://books.google.co.ma/books?id=slB208vc8rUC&printsec=frontcover&hl=fr&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false)
&hl=fr&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false
(consulté le 08.11.2014).
- [29] <http://aac.asm.org/content/53/12/4961/F1.expansion.html>.
- [130] Fosseprez P. Antibiothérapie en pratique de ville : Constat et réflexions sur le rôle du pharmacien d'officine dans la lutte contre l'antibiorésistance [en ligne]. Thèse doctorat en pharmacie. Nancy : université de lorraine. 2013, 116p, disponible sur http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_T_2013_FOSSEPREZ_PAULINE.pdf
(consulté le 18.01.2016).
- [133] Fosseprez P. Antibiothérapie en pratique de ville : Constat et réflexions sur le rôle du pharmacien d'officine dans la lutte contre l'antibiorésistance [en ligne]. Thèse doctorat en pharmacie. Nancy : université de lorraine. 2013, 116p, disponible sur http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_T_2013_FOSSEPREZ_PAULINE.pdf
(consulté le 18.01.2016).

- [134] GPUE (groupement pharmaceutique de l'union européenne). La contribution des pharmaciens d'officine au control de la résistance aux antibiotiques [en ligne]. 2009, disponible sur : <http://www.pgeu.eu/fr/component/attachments/attachments.html?id=2249&task=download> (consulté le 19.01.2016).
- [135] Ordre national des pharmaciens. Code de déontologie des pharmaciens[en ligne] disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Rapports-Publicationsordinales/Code-de-deontologie> (consulté le 19.01.2016).
- [136] Derraji A. le bon sens, un bon remède contre les mulirésistances ? [en ligne]. antibiotiques. 2015, n° 4378, disponible sur : http://pharmacie.ma/article/4378/le_bon_sens_un_bon_remede_contre_les_multiresistances (consulté le 20.01.2016).

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحس بالله العظيم

- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحصى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

جامعة محمد الخامس – الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 52

سنة : 2016

علاج البكتيريا المتعددة المقاومة بالمضادات الحيوية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

الآنسة: زينب صفلي

المزودة في: 16 فبراير 1991 بسلا

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: مقاومة البكتيريا – تطور – نصائح في العلاج بالمضادات الحيوية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: يحيى الشراح

أستاذ في علم الصيدلة

السيد: جواد الحرثي

أستاذ في الكيمياء العلاجية

السيد: يونس الرحالي

أستاذ في الصيدلة الغالبية

السيد: رشيد الموساوي

أستاذ في التخدير والإنعاش

السيد: هشام الصائغ

أستاذ في جراحة المسالك البولية