

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

ANNEE : 2016

THESE N° :27

**ÉVOLUTION DE LA RÉSISTANCE
BACTÉRIENNE AUX ANTIBIOTIQUES ET
CONSEILS EN ANTIBIOTHÉRAPIE**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr Saïd EL ABDANI

Né 24 Septembre 1990 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : résistance bactérienne – Evolution – conseils en antibiothérapie

MEMBRES DE JURY

Pr. M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

PRESIDENT

Pr. M. CHADLI

Professeur de Microbiologie

RAPPORTEUR

Pr. S. EL HAMZAOU

Professeur de Microbiologie

Pr. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

JUGES

Pr. Y. SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا
إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

سورة البقرة: الآية: 32

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 CHKILI
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 – *Clinique Royale*
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima Cardiologie
Pr. BENSALID 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. ADNAOUI 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 AOUDAD 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 Najja
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*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas

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 *Inspecteur du SS*
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
Anesthésie Réanimation – *Dir. HMIM*
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - *Directeur ERSM*
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

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie

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

Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-ptisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation
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*
Pr. DRISSE Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-ptisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie

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

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

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

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
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 Ibtissam
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 Saïda*
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*
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

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie

Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Nouredine
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*
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*

Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
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
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation

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*

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-physiologie
 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*
 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

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

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

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*

Avril 2013

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

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

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 OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	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





Je dédie humblement ce manuscrit



A Allah

*Tout puissant Qui m'a inspiré Qui m'a guidé dans le
bon chemin Je vous dois ce que je suis devenue
Louanges et remerciements Pour votre clémence et miséricorde.*



A ma très chère mère

Ce travail est le fruit de tes efforts, de ton amour, de tes prières et de tes encouragements. Tu as consacré le meilleur de toi même à notre éducation et à notre réussite. Puisse le Grand DIEU me permettre de te le rendre au centuple. Tes peines, tes privations, tes sacrifices n'ont pas de mesure à mes yeux. C'est immense comme si je m'arrêtais devant la mer, le regard cherchant une limite invisible...Bon DIEU, les mots me manquent. Je t'admire car tu as eu maintes fois des occasions de t'effondrer mais avec ta force de caractère, tu as toujours su te relever. Ni le Larousse, ni le Robert ne me suffisent pour exprimer à sa juste valeur ce que je ressens pour toi. Aujourd'hui j'aimerais t'offrir la récompense de tes efforts en te disant toute la fierté et le bonheur que j'ai de t'avoir comme maman chérie...Sois rassurée chère maman de mon indéfectible attachement. Que DIEU t'accorde longue vie auprès de nous.



A mon très cher Père

Permetts-moi de couler une larme de bonheur pour te dire merci papa. Ton souci majeur est et demeure le bonheur et la réussite de tes enfants. Ton docteur est enfin là. Tes prières, tes conseils nuit et jour, ta rigueur dans notre éducation, ton amour du travail bien fait, ton honnêteté, ta discrétion, et tous les sacrifices consentis pour notre éducation m'ont guidé chaque jour de ma vie. Tu nous as enseigné la droiture mais aussi à éviter les solutions de facilité. Ton souci pour ma soutenance depuis tant d'années est devenu réalité. Merci pour ce que tu as fait et tout ce que tu feras encore pour moi. Que Dieu t'accorde santé et longévité et qu'il m'aide à ce que je puisse accomplir pleinement mes devoirs envers toi. Si toutes les fois je n'ai pas toujours su m'exprimer en ces termes, aujourd'hui j'ai envie de te dire... je t'aime papa. merci de m'avoir donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance. Merci d'avoir toujours été là pour moi. J'espère que tu trouveras dans ce travail, une infime partie de ma reconnaissance éternelle.



A mes sœurs

Nadia, bouchra et hiba

Vous avez toujours été près de moi, vous m'avez toujours offert beaucoup de tendresse et d'affection et vous m'avez toujours épaulée pendant mon parcours étudiant.

Merci, adorables sœurs, d'avoir montré tant de complaisance et de serviabilité à mon égard.

Puisse Allah, le Très-Haut, vous accorder une vie heureuse et un avenir prospère.

A mes grands-parents

Je vous dédie cette thèse en témoignage de gratitude d'estime et d'attachement. Puisse dieu vous accorder santé, Longue vie et prospérité.



A mon meilleur ami Zakaria

Plus qu'un ami, un frère pour moi. Tu es un homme que j'admire beaucoup de par ton courage et ton charisme, merci pour toutes ces fois où j'ai pu compter sur toi ; je te souhaite beaucoup de réussite dans tout ce que tu entreprends et plein de bonheur dans ta vie.

A mes très chers amis

Mouna, khadija, sara, nawal, safae, hafsa, samia, nadia, hamza, ilyass, mouad, abdessamad, achraf, alae, fayçal, issam, abdelilah, hamza, ismail, rachid...

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées. Vous êtes pour moi des frères, des sœurs et des amis sur qui je peux compter.

En témoignage de la forte amitié qui nous unit, de l'attachement, des souvenirs de ces années pendant lesquelles nous avons partagé joies et difficultés, des préparations passées ensemble et de nos disputes parfois, je vous dédie, chers amis, ce travail signe de l'affection que j'ai pour vous avec tous mes meilleurs vœux de bonheur, de santé et de réussite.

Ensemble, nous avons bâti notre avenir.

Après ma famille, vous êtes les personnes qui combent mon quotidien et dont j'apprends énormément.



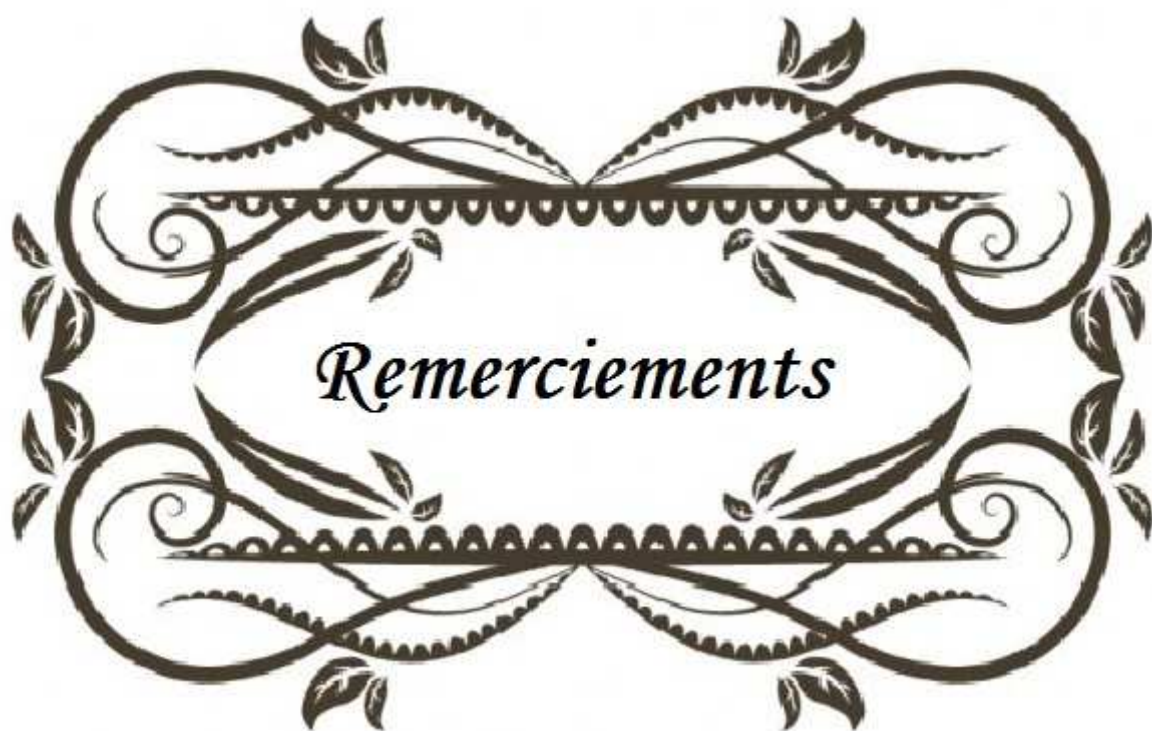
À tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

À tous ceux qui m'ont transmis leur savoir depuis la maternelle jusqu'à ce jour.

À tous ceux connus ou inconnus qui vont feuilleter un jour ce travail. À tous ceux qui ont pour mission cette pénible tâche de soulager l'être humain, d'essayer de lui procurer le bien-être physique, psychique et social.

À toutes les personnes malades et qui souffrent, que dieu nous aide à apaiser vos souffrances, que dieu vous garde et vous accorde des jours meilleurs.

À tous ceux dont l'oubli du nom n'est pas celui du cœur.



Remerciements



A notre Maître et Président de Jury, Mimoun ZOUHDI Professeur de microbiologie à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat et Chef de service de Microbiologie au CHU Ibn SINA de Rabat.

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre 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.

Veillez accepter, cher maître, l'assurance de notre estime et de notre profond respect.

Merci !



*A notre Maître et Rapporteur de thèse Mme.
Mariama CHADLI, Professeur de Microbiologie à la
Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat,*

*Mes sincères remerciements viennent en premier lieu à vous
Mme. Mariama CHADLI, vous qui m'avez permis de réaliser à
bien cette thèse.*

*Vos conseils et votre gentillesse m'ont été considérablement
précieux.*

*Vous m'avez toujours réservé un bon accueil malgré vos
obligations professionnelles.*

*Je suis très heureux de pouvoir exprimer ma profonde
gratitude pour tous les efforts que vous avez déployés afin que ce
travail puisse aboutir.*

Merci !



*A notre Maître et Membre du jury,
Mme. SAIDA TELLAL
Professeur de Biochimie à la Faculté de Médecine et
de Pharmacie de Rabat,*

Votre assistance parmi les membres du jury de thèse nous honore beaucoup.

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

Permettez-nous chère professeur de vous exprimer nos remerciements les plus sincères.

Merci !



*A notre Maître et Membre du jury,
Mme. SAKINA EL HAMZAOU
Professeur de Microbiologie à la Faculté de Médecine et de Pharmacie
de Rabat,*

*C'est pour nous un honneur et un grand privilège de vous
avoir dans notre jury de thèse.*

*Merci pour la simplicité que vous avez témoigné en
acceptant de siéger parmi notre jury de thèse.*

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

Merci !



*A notre Maître et Membre du jury, Mr Yassine
SEKHSOUKH Professeur de microbiologie à la
Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat,*

*Vous nous avez reçus avec beaucoup d'amabilité,
nous en avons été touchés. C'est pour nous un grand
honneur de vous avoir dans notre Jury pour juger
notre travail.*

*Veillez recevoir l'expression de ma
reconnaissance et de mon respect.*

Merci !



ILLUSTRATIONS



LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Evolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques	11
Figure 2 : Chronologie des évènements impliqués dans la résistance aux antibiotiques	11
Figure 3 : Prévalence des Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline en Europe (1990-1991)	20
Figure 4 : Prévalence de Pseudomonas aeruginosa résistant à la ticarcilline en Europe dans les unités de soins intensifs(1992)	21
Figure 5 : Spirale de la résistance de J-Carlet.....	27
Figure 6 : Utilité de la comparaison entre le niveau de résistance et le niveau de consommation des antibiotiques : diagramme d'aide à la décision d'après monnet 2000.....	37
Figure 7 : les causes de la résistance bactérienne aux antibiotiques selon l'OMS.....	40
Figure 8 : Voies d'acquisition de résistance aux antibiotiques, d'après Aleksun et Levy (2007).....	43
Figure 9 : Vue simplifiée de l'épidémiologie des résistances aux antibiotiques, d'après Boerlin et White (2006)	44
Figure 10 : Différentes classes de bêta-lactamases selon la classification d'Ambler.....	47
Figure 11 : Résistance aux Céphalosporines de 3ème génération chez Klebsiella Pneumoniae et Escherichia coli dans les infections invasives, France, 2002 – 2012, Données EARS-Net France (Onerba – InVS)	58

Figure 12 : Pourcentage de résistance au carbapénèmes chez Klebsiella pneumoniae dans les infections invasives, données EARS-Net, 2011	60
Figure 13 : Émergence de la multi-résistance de Staphylococcus aureus	63
Figure 14 : Staphylococcus aureus, pourcentages de souches résistantes (SARM), par pays, UE/EEA, 2012	65
Figure 15 : Pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en France : évolution de 1984 à 2009.....	84
Figure 16 : Évolution de la résistance (%I + R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine dans les infections invasives de l'enfant (A) Et de l'adulte (B) de 2001 à 2009 (en France).....	87

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification des antibiotiques qui ciblent la paroi bactérienne	3
Tableau 2 : Classification des antibiotiques qui ont pour cible les ribosomes	5
Tableau 3 : Prévalence des entérobactéries productrices de BLSE en France 2004-2008	58
Tableau 4 : Phénotypes de résistance aux aminosides chez les staphylocoques et leurs conséquences sur la synergie avec les inhibiteurs de synthèse de paroi (glycopeptides et bêta-lactamines)	68
Tableau 5 : Supports génétiques de la résistance de <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	79
Tableau 6 : Sensibilité aux antibiotiques des souches de <i>Streptococcus pneumoniae</i> isolées d'infections invasives en 2009 (en France)	88
Tableau 7 : Fréquence des génotypes de résistance aux fluoroquinolones de <i>Streptococcus pneumoniae</i> : évolution de 2001 à 2009 (en France)	89
Tableau 8 : Résistance acquise des streptocoques aux MLSK	92
Tableau 9 : Antibiotiques actifs vis-à-vis des bactéries à Gram positif, et utiles à tester dans le cadre de la surveillance épidémiologique de la résistance à l'hôpital.	101
Tableau 10 : Antibiotiques actifs vis-à-vis des bactéries à Gram négatif, et utiles à tester dans le cadre de la surveillance épidémiologique de la résistance à l'hôpital.	102



SOMMAIRE



I-INTRODUCTION	1
II-GÉNÉRALITÉS SUR LES ANTIBIOTIQUES :	2
1-Définition.....	2
2-Classification	3
3-Modalités d'action des antibiotiques	6

1^{ère} PARTIE :

LA RESISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUE

I-HISTORIQUE	8
II-LA RESISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES	12
II-1- Définition de la résistance bactérienne	12
II-2- Les phénotypes de la résistance bactérienne	13
II-3- Les types de résistance bactérienne	13
- Résistance bactérienne naturelle.....	13
- Résistance bactérienne acquise	14
➤ Résistance par mutation chromosomique	14
➤ Résistance par acquisition de gènes	15
- Résistances croisées, co-résistances et sélection	15
II-4- Mécanisme biochimiques de la résistance bactérienne	17
III-EPIDEMIOLOGIE DE LA RESISTANCE BACTERIENNE	19
III-1- Variabilité géographique.....	19
III-2- Impact de la consommation des antibiotiques	22
III-3- Epuisement de l'arsenal thérapeutique	25
III-4-Approche pharmaco-épidémiologique	27
IV-DEVELOPPEMENT DE LA RESISTANCE BACTERIENNE	30
IV-1- Origine de la résistance bactérienne.....	30

IV-2- Les facteurs de développement de la résistance bactérienne 34

IV-3- Les gènes de résistance..... 40

2^{ème} PARTIE :

EVOLUTION DE LA RESISTANCE BACTERIENNE

AUX ANTIBIOTIQUES

I-EVOLUTION DE LA RESISTANCE BACTERIENNE

DES ENTEROBACTERIES 46

II-EVOLUTION DE LA RESISTANCE BACTERIENNE

DES STAPHYLOCOQUES 60

III-EVOLUTION DE LA RESISTANCE BACTERIENNE

DES MENINGOCOQUES 70

IV-EVOLUTION DE LA RESISTANCE BACTERIENNE

DES GONOCOQUES 75

V-EVOLUTION DE LA RESISTANCE BACTERIENNE

DES HAEMOPHILUS 80

VI-EVOLUTION DE LA RESISTANCE BACTERIENNE

DES PNEUMOCOQUES 82

VII-EVOLUTION DE LA RESISTANCE BACTERIENNE

DES STREPTOCOQUES..... 89

VIII-ETAT ACTUEL DES PRINCIPAUX GERMES PATHOGENES

AU MAROC 93

3^{ème} PARTIE :

**SURVEILLANCE, STRATEGIE DE PREVENTION ET
CONSEIL EN ANTIBIOTHERAPIE**

I-SURVEILLANCE DE LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES	97
II-STRATEGIE DE PREVENTION	103
III-CONSEILS EN ANTIBIOTHERAPIE	112
IV-RECOMMANDATIONS.....	116
V-ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA LUTTE CONTRE LA RESISTANCE BACTERIENNE.....	121
CONCLUSION.....	129
RESUME.....	130
BIBLIOGRAPHIE	134

LISTE DES ABREVIATIONS

- **ADN** : Acide désoxy-ribonucléique
- **ARN** : Acide ribonucléique
- **ATB** : Antibiotique
- **BEH** : Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire
- **BHRe** : Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergents
- **BLSE** : Bêta-Lactamases à Spectre Etendu
- **BMR** : Bactéries Multi-Résistantes
- **CAI** : Commission des Anti-Infectieux
- **CFSS** : Commission Fédérale pour la Santé Sexuelle
- **CHU** : Centre Hospitalier Universitaire
- **CLIN** : Comité de la Lutte contre les Infections Nosocomiales
- **CMI** : Concentrations Minimales Inhibitrices
- **CNRP** : Centre National de Référence des Pneumocoques
- **C1G** : Céphalosporine de première Génération
- **C2G** : Céphalosporines de deuxième Génération
- **C3G** : Céphalosporines de troisième Génération
- **C4G** : Céphalosporines de quatrième Génération
- **C3/4G** : Céphalosporine de 3/4ème Génération
- **DHA** : Acide Docosahexaénoïque
- **DHPS** : Dihydropteroate Synthétase
- **EARS—Net** : European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
- **EBLSE** : Entérobactéries Productrices de Bêta-lactamases à Spectre Etendu
- **ECDC** : European Centre for Disease Prevention and Control

- **EDTA** : Acide Ethylène Diamine Tétraacétique
- **EFSA** : Autorité Européenne de Sécurité des Aliments
- **EMA** : Agence Européenne des Médicaments
- **EPC** : Entérobactéries Productrices de Carbapénémases
- **HSH** : Homme ayant des rapports Sexuels avec d'autres Hommes
- **IN** : Infection Nosocomiale
- **IST** : Infection Sexuellement Transmissible
- **LABM** : Laboratoire d'Analyse de Biologie Médicale
- **LCR** : Liquide Céphalo-Rachidien
- **MBL** : Metallo-Béta-Lactamase
- **MLSB** : Macrolides, Lincosamides et Streptogramines B
- **MLSK** : Macrolides-Lincosamides-Streptogramines-Kétolides
- **MST** : Maladie Sexuellement Transmissible
- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- **ONERBA** : Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance. Bactérienne aux Antibiotiques
- **PLP** : Protéines Liant les Pénicillines
- **PSDP** : Pneumocoques de Sensibilité Diminuée à la Pénicilline
- **QRDR** : quinolone Resistance Determining Region
- **SARM** : Staphylocoque Auréus Résistant aux Méthicillines
- **TDR** : Test de Diagnostic Rapide
- **USD** : Dollars des États-Unis

I-INTRODUCTION

Il y a moins d'un siècle, la découverte des antibiotiques a révolutionné les pratiques de la médecine et nous a laissé croire que le combat contre les infections bactériennes était gagné. Toutefois, l'avancée médicale extraordinaire de l'ère des antibiotiques est aujourd'hui mise en danger par la menace grandissante que constitue la résistance bactérienne aux antibiotiques. L'adaptation rapide des bactéries et la propagation de leurs résistances, associées à une innovation thérapeutique stagnante, nous obligent à repenser les faits et à concevoir de nouveau l'augmentation de la mortalité par les infections bactériennes.

Ce phénomène fait de plus en plus parler de lui depuis quelques années. Les conséquences de la résistance bactérienne aux antibiotiques sont considérables : augmentation de la morbidité et, dans certains cas, de la mortalité, augmentation des coûts du système de santé. Mais surtout, pourrait-on un jour se retrouver désarmé pour combattre une infection ? On est loin de l'optimisme qui régnait à la fin des années 60, lorsque les infections semblaient pour certains un problème en voie d'extinction. En réalité, les maladies infectieuses constituent sans conteste la plus grande menace pour la santé à l'échelle planétaire.

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, comme ce fut le cas de la méticilline, mise sur le marché en 1961 suivi de la découverte de *Staphylococcus aureus* résistants à la penicilline G en 1962, suivi par l'émergence des entérobactéries résistantes à cet antibiotique en 1964, puis des

céphalosporines mise sur le marché en 1980 suivi de l'émergence d'entérobactéries résistantes en 1981.

Afin d'envisager d'enrayer le phénomène d'antibiorésistance, il est essentiel d'en comprendre les mécanismes, d'avoir une vision précise de la situation actuelle, et de concevoir que tous avons un rôle à jouer ; décisionnaires, professionnels de santé, population générale.

Au cours de cette thèse, les différents aspects de la résistance bactérienne aux antibiotiques seront abordés, avec tout d'abord une première partie qui établit des généralités sur les antibiotiques et la résistance bactérienne, ainsi que l'épidémiologie et le développement de cette résistance.

Dans une seconde partie, nous détaillerons l'évolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques des bactéries les plus fréquemment isolées au laboratoire.

Enfin, la troisième partie sera réservée à la surveillance et les stratégies de prévention, le conseil en antibiothérapie, ainsi que le rôle du pharmacien d'officine dans la lutte contre la résistance bactérienne aux antibiotiques.

II- GENERALITÉS SUR LES ANTIBIOTIQUES :

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 naturelles ou synthétique susceptible d'empêcher le développement des microorganismes est appelée antibiotique. Le premier antibiotique connu, la sulfanilamide (sulfamide) a été isolé en 1935 [1].

2- Classification et mode d'action des antibiotiques :

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 [2].

- 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 N-acétylmuramique. Trois modes d'action sont utilisés par les antibiotiques présentés par le Tableau 1 [3].

Tableau 1 : Classification des antibiotiques qui ciblent la paroi bactérienne

Mode d'action	Famille
Inhibiteurs de la transpeptidase	-Pénicilline : - pénicilline M - Pénicilline A - Carboxypénicillines - Uréidopénicilline - Amidopénicillines - Carbapénèmes -Céphalosporine : de 1 ^{ères} , 2 ^{èmes} et 3 ^{èmes} générations
Inhibiteurs de la polymérisation du peptidoglycane	Glycopeptides
Inhibiteurs de la formation d'acide N-acétyl muramique	Fosfomycine

- 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 citer pour ce genre d'antibiotiques les polymexines B et E [2].

- 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 messager. Ces organites comportent une petite sous-unité (qui se charge de lire l'information portée par l'ARN messager) 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 2 [2].

Tableau 2 : Classification des antibiotiques qui ont pour cible les ribosomes

Mode d'action	Famille
Inducteurs d'erreurs de décodage	Aminosides
Inhibition de l'elongation par le site P	Macrolides Lincosamides Synergistines
Inhibition de l'activité de la peptidyl transférase	Phénicoles
Inhibition de la fixation de l'ARN de transfert	Cyclines

- Les antibiotiques qui ciblent l'ARN

Pour ce mode d'action, on dénombre la famille des rifamycines et la rifabutine qui sont des molécules hémi synthétisées à partir de la rifamycine B.

En se liant à l'ARN polymérase, ces antibiotiques bloquent la formation de la chaîne d'ARN messenger 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) [2].

- 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 [2].

3- Les conditions d'action des antibiotiques :

- Posséder une cible bactérienne spécifique
- Demeurer sous forme active
- Accéder à la cible
- Interagir efficacement avec la cible, en l'inactivant

Si une de ces conditions absentes : souche résistante [4].



1ÈRE PARTIE :
LA RESISTANCE BACTERIENNE AUX
ANTIBIOTIQUE



I- HISTORIQUE :

Apparition et principales étapes de l'antibiorésistance :

« ... un mauvais usage de la substance aboutirait à ce que, au lieu d'éliminer l'infection, on apprenne aux microbes à résister à la pénicilline et à ce que ces microbes soient transmis d'un individu à l'autre jusqu'à ce qu'ils en atteignent un chez qui ils provoqueraient une pneumonie ou une septicémie que la pénicilline ne pourrait guérir... » (Fleming, 1945)

Découverte en 1928 par Fleming, concentrée et purifiée, par Chain et al. Vers 1940, la pénicilline commença à être notablement utilisée en 1943 pour traiter les soldats des armées alliées. Entre 1941 et 1950, les premiers représentants des principales familles antibiotiques furent découverts : streptomycine, tyrothricine, chloramphénicol, tétracycline. Ces nouvelles molécules permirent d'élargir le spectre d'activité des antibiotiques et d'améliorer ainsi la lutte contre les maladies bactériennes. Depuis 1950, la liste des antibiotiques n'a cessé de s'allonger. Entre 1951 et 1959, période la plus féconde, 40 à 60 molécules nouvelles étaient décrites chaque année.

Travaillant sur la pénicilline, c'est dès 1940 qu'Abraham et Chain observent que des extraits de différentes bactéries sont capables de détruire la molécule. A cette époque la pénicilline n'avait pas encore été utilisée en thérapeutique.

Une autre observation importante est faite par Mary Barber en 1949. Elle remarque que des staphylocoques résistant à la pénicilline perdent spontanément et à fréquence relativement élevée l'aptitude à produire une pénicillinase alors que la réversion de ces souches, restaurant la production de l'enzyme, n'a pas lieu.

Les théories génétiques de l'époque, basées sur le schéma classique mutation-sélection, n'étaient pas satisfaisantes pour interpréter un tel phénomène. Ultérieurement, l'utilisation thérapeutique croissante d'antibiotiques appartenant à des familles de plus en plus nombreuses conduisit, en particulier chez les entérobactéries, à l'émergence de souches bactériennes résistant à plusieurs antibiotiques.

Ce fut le cas au Japon, au début des années 50, où suite à l'introduction de la streptomycine, de la tétracycline et du chloramphénicol et à leur utilisation massive, des souches résistant à ces antibiotiques apparaissent.

En 1955, Ochiai et Akiba observent, lors d'une épidémie de dysenterie bacillaire, que les *Shigella* responsables, initialement sensibles, sont devenues simultanément résistantes à la streptomycine, au chloramphénicol, à la tétracycline et aux sulfamides. La survenue chez ces souches de mutations simultanées est d'une probabilité tellement infime qu'elles ne pouvaient expliquer le phénomène apparu.

Akiba (1960) émet alors l'hypothèse que la résistance multiple a été transférée aux *Shigella* dans l'intestin des malades par simple contact avec des *Escherichia coli* Présents multirésistants. Le mélange des souches in vitro, suivi de l'acquisition de la résistance par les *Shigella*, permet de confirmer l'hypothèse.

L'existence de bactéries multirésistantes fut aussi découverte chez les bactéries à Gram positif, notamment les staphylocoques. C'est chez les staphylocoques que l'on remarque que le traitement des bactéries avec des agents comme l'acriflavine pouvait entraîner l'élimination de la résistance.

L'ensemble de ces observations - multirésistance, transferts, cure - conduisit Novick (1963) à supposer que la résistance était associée à une

structure extrachromosomique qu'il appela plasmide.

La troisième étape historiquement importante fut, en 1974, la découverte par Hedges et Jacob que des gènes de résistance situés sur des plasmides étaient transposables. Le premier transposon portant un gène de résistance codait pour la résistance à l'ampicilline (Tn1). Depuis cette date, il est apparu que la plupart des gènes de résistance pouvaient se transposer. Ces transposons qui prévalent sont largement distribués sur des plasmides différents et des espèces bactériennes distinctes. Importants dans l'évolution des bactéries, ils ne sont pas sans incidence sur l'épidémiologie de la résistance [5].

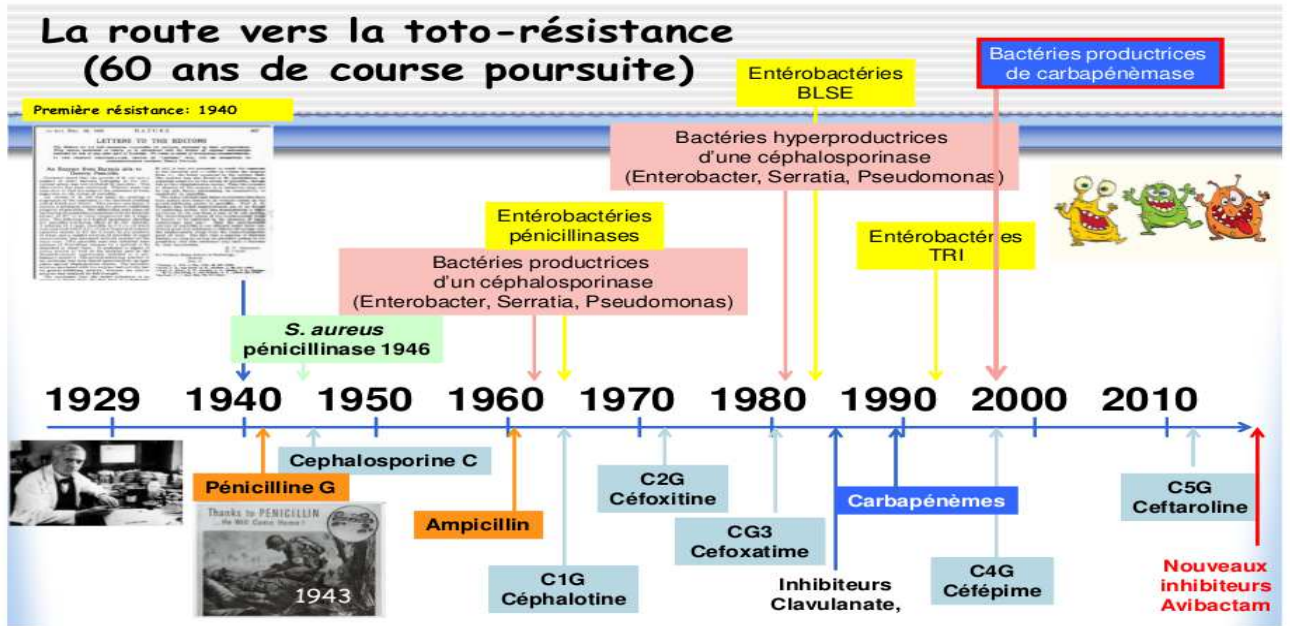


Figure 1 : Evolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques [6].

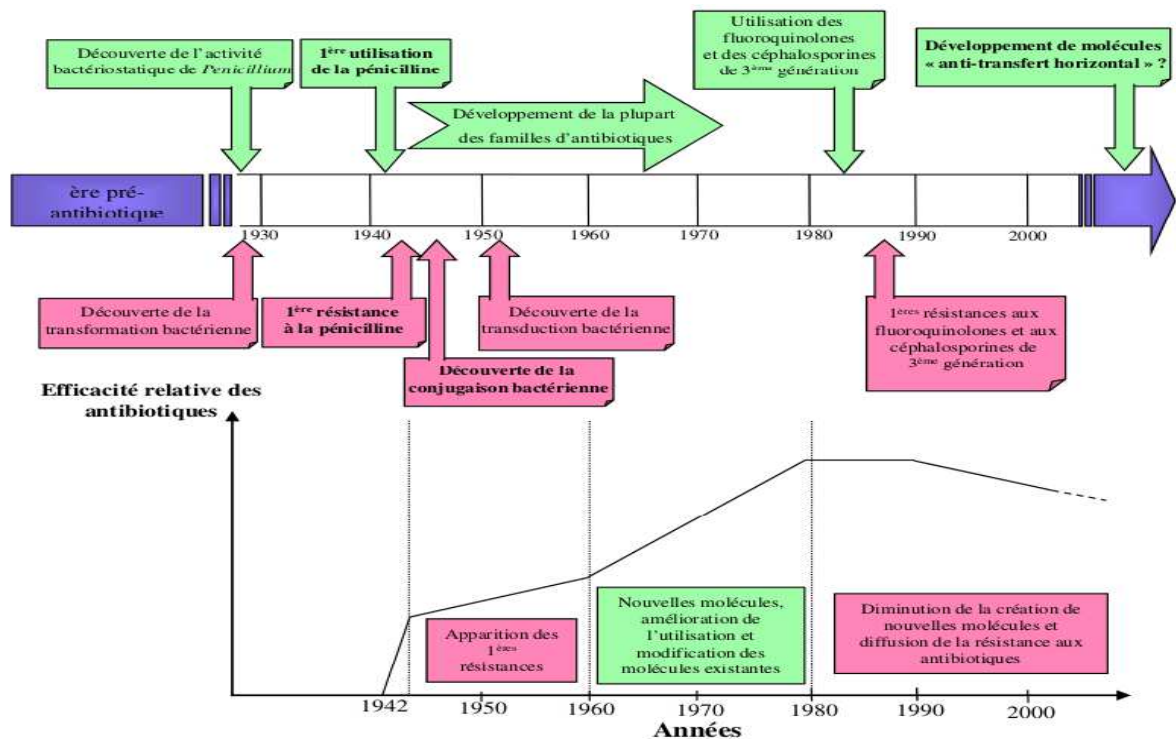


Figure 2 : Chronologie des événements impliqués dans la résistance aux antibiotiques [7].

II- LA RESISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES

II-1- Définition de la résistance bactérienne

Il existe plusieurs approches et définition de la résistance, L'organisation mondiale de la santé a défini la résistance bactérienne aux antibiotiques dès 1961 de deux façon différentes :

- Définition thérapeutique :

Une souche est dite « résistante » lorsque la concentration d'antibiotique qu'elle est capable de supporter est notablement plus élevée que la concentration atteignable in vivo.

- Définition épidémiologique :

Une souche est dite « résistante » lorsqu'elle supporte une concentration d'antibiotique notablement plus élevée que celle qui inhibe le développement de la majorité des autres souches de la même espèce [8].

Ces deux définitions ont été complétées par deux autres définitions.

- Définition génétique :

Une bactérie est dite « résistante » quand elle héberge des gènes codant pour cette résistance, ce qui se traduit comme un changement dans le code génétique du micro-organisme, codant ainsi un gène altéré [8,9].

- Définition clinique :

Une bactérie est dite « résistante » quand elle échappe à l'action de l'antibiotique supposé actif, prescrit au malade, c'est ce qui se manifeste par un échec clinique relatif ou absolu de l'antibiothérapie. Dans la majorité des infections, un échec clinique se traduit par l'absence d'amélioration (fièvre, état général, etc.) après environ 72 heures de traitement et la prescription d'un deuxième antibiotique [8,9].

II-2- Les phénotypes de la résistance bactérienne

La lecture de l'antibiogramme permet d'obtenir l'expression phénotypique, c'est-à-dire de déterminer la sensibilité de la souche vis-à-vis d'un nombre déterminé d'antibiotique.

Si la souche n'exprime que des résistances naturelles, on dit qu'elle appartient au phénotype "sauvage" ou sensible. Si elle exprime un phénotype acquis de résistance identifiable on doit tenter d'en déterminer le mécanisme.

Ces phénotypes sont souvent désignés par les initiales des antibiotiques devenus inactifs : ainsi une souche résistante à la kanamycine, à la tobramycine et à la gentamicine appartient au phénotype KTG [10].

II-3- Les types de résistances bactériennes

- Résistance bactérienne naturelle :

Si les antibiotiques, molécules naturelles, sont synthétisés par la plupart des micro-organismes 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. 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 beta-lactames, puisque le mode d'action de cette famille d'antibiotique consiste à inhiber la synthèse du peptidoglycane.

Ce type de résistance est détecté dès les premières études réalisées afin de

déterminer l'activité d'un antibiotique et contribue à définir son spectre antibactérien [2,11].

- **Résistance bactérienne 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 [2].

➤ **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 [12].

➤ **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) [13].

- **Résistances croisées, co-résistances et sélection :**

On parle de résistance croisée, lorsqu'une résistance à un antibiotique engendre une résistance à un autre composé par un seul et même mécanisme biochimique. Le phénomène de résistance croisée peut survenir parmi tous les membres d'une classe d'antibiotiques, comme c'est le cas pour les 120 sulfamidés, ou être limité à quelques membres d'un groupe, comme pour les aminoglycosides, ou encore impliquer des antimicrobiens appartenant à des classes différentes.

Une résistance croisée est aussi observée, lorsque plusieurs antibiotiques utilisent la même cible, comme par exemple, les macrolides, les lincosamides et les streptogramines B qui agissent tous sur le ribosome. En effet, une seule

mutation au niveau de la sous-unité 50S de l'ARNr provoque une résistance à haut niveau aux trois antimicrobiens, en dépit des différences de structure existant parmi ceux-ci. Ce phénomène est également observé en présence de pompes à efflux non spécifiques qui exportent activement en dehors de la bactérie une grande variété de substrats aux structures chimiques souvent très différentes. Citons encore certaines inactivations enzymatiques efficaces sur différentes classes d'antibiotiques, comme par exemple l'acétylation de certains aminoglycosides et de certaines fluoroquinolones par l'enzyme Aac (6')-Ib-cr.

La co-résistance se définit, quant à elle, comme l'existence au sein d'une bactérie de plusieurs mécanismes conférant chacun une résistance à diverses familles d'antibiotiques. Les gènes correspondants sont souvent adjacents (physiquement liés) et exprimés d'une façon coordonnée comme dans les intégrons.

La co-sélection, c'est-à-dire la sélection d'un microorganisme résistant à un antibiotique lors d'une exposition à un autre agent antimicrobien, résulte des phénomènes de résistance croisée et de co-résistance.

Pour illustrer ce propos, un exemple remarquable de co-sélection est décrit dans des élevages de porcs et de volaille, où on observe une persistance de souches d'entérocoques résistantes aux glycopeptides malgré l'interdiction d'usage de ces derniers. En fait, l'opéron responsable de la résistance à la vancomycine est lié génétiquement, sur un plasmide conjugatif, à un gène de résistance aux macrolides, dont il résulte une co-sélection de résistance aux glycopeptides lors de l'utilisation de macrolides dans ce type d'élevage [14].

II-4- Mécanisme biochimiques de la résistance bactérienne

Ils peuvent être regroupés en trois grands types de mécanismes :

1/ Diminution de la perméabilité (mutation affectant la structure des porines ou diminuant la synthèse des porines par lesquelles l'antibiotique peut pénétrer dans la bactérie) et efflux actif : l'efflux repose sur une pompe insérée dans la membrane et capable d'éjecter l'antibiotique hors de la bactérie grâce à un canal ; cet efflux conduit à une diminution de la concentration intracellulaire de l'antibiotique ;

2/ Modification de la cible des antibiotiques : ex. : modification des PLP (protéines liant les pénicillines) : les PLP sont des enzymes qui catalysent l'étape finale de la biosynthèse du peptidoglycane (paroi bactérienne) et qui sont la cible des bêta-lactamines (en se fixant aux PLP les bêta-lactamines les empêchent de jouer leur rôle ; la synthèse du peptidoglycane est donc entravée). Trois mécanismes peuvent intervenir :

a/ Diminution de l'affinité des PLP pour les bêta-lactamines (ex. : *Streptococcus pneumoniae* ; les bêta-lactamines ont du mal à se fixer aux PLP qui restent disponibles pour la synthèse du peptidoglycane) ;

b/ Augmentation de la synthèse des PLP existantes avec hyper-expression de PLP possédant naturellement une faible affinité pour les bêta-lactamines (ex. : *Enterococcus spp* ; cf. cas précédent avec en plus une augmentation du nombre de PLP disponibles pour la synthèse du peptidoglycane ce qui conduit à une impossibilité pour une même dose de bêta-lactamines de toutes les bloquer)

c/ Synthèse d'une ou de plusieurs nouvelles PLP insensibles aux bêta-lactamines (ex. : *Staphylococcus aureus* : l'acquisition et l'intégration dans le chromosome d'un gène (*mecA*), d'origine mal

connue, induit la synthèse d'une nouvelle PLP, la PLP 2a qui est capable d'assurer à elle seule l'assemblage du peptidoglycane et elle confère une résistance à toutes les bêta-lactamines.

3/ Production d'enzymes inactivant les antibiotiques : ex. : production de bêta-lactamases codées par des plasmides ou des éléments génétiques transposables. Le nombre des bêta-lactamases plasmidique est très élevé et elles sont classées selon leurs vitesses d'hydrolyse, leurs constantes d'affinité pour les bêta-lactamines, leur faculté à être inhibée par les inhibiteurs tel que l'acide clavulanique, Sur un plan pratique, les bêta-lactamases peuvent être regroupées en 4 catégories :

a/ Les pénicillinases sensu stricto ; chez *Staphylococcus aureus*, elles inactivent la pénicilline G, les pénicillines A ... Elles sont par contre sans action sur la pénicilline M (oxacilline ou méticilline) ainsi que sur les céphalosporines. Ces pénicillinases sont inductibles et codées par des plasmides ou des transposons.

b/ Les bêta-lactamases à spectre élargi ; ces bêta-lactamases, codées par des plasmides, entraînent une résistance (ou une diminution d'activité) vis-à-vis des pénicillines G, des pénicillines M, des carboxypénicillines, des uréidopénicillines, des céphalosporines de 1^{ère} et de 2^{ème} génération (sauf les céphamycines). Les bêtalactamases à spectre élargi sont bien inhibées par l'acide clavulanique, le sulbactam ou le tazobactam.

c/ Les bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) ; ces bêta-lactamases dérivent des enzymes précédentes par mutation des gènes codant pour les bêta-lactamases à spectre élargi. Le profil de résistance conféré est identique à celui conféré par les bêta-lactamases à spectre élargi mais, il s'étend aux céphalosporines de 3^{ème} génération et à l'aztréonam. Les bêta-lactamases à

spectre étendu restent sensibles aux inhibiteurs.

d/ Les bêta-lactamases résistantes aux inhibiteurs ; les bêta-lactamases résistantes aux inhibiteurs dérivent de certaines bêta-lactamases à spectre élargi par mutations ponctuelles. Le profil de résistance conféré est identique à celui des bêta-lactamases à spectre élargi mais ces enzymes ne sont pas inhibées par l'acide clavulanique, le sulbactam ou le tazobactam [15].

III- 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 [2,16].

III-1- Variabilité géographique :

A partir de cet état des lieux, le premier constat est que les prévalences des résistances aux antibiotiques sont géographiquement variables et sont fonction des habitudes des populations locales telles que l'automédication, la consommation excessive des antibiotiques, les précautions contre les infections nosocomiales, la gestion des déchets hospitaliers, l'usage des antibiotiques dans l'élevage, etc. Cette variabilité des résistances bactériennes en fonction des régions impose une antibiothérapie géographiquement adaptée et raisonnée [2].

La prévalence du staphylocoque doré résistant à la méticilline (SARM) a été mesurée dans différents pays en 1990–1991. La cartographie démontre à l'évidence l'existence d'un gradient nord-sud (figure 3). La prévalence des SARM était inférieure à 1 % en Suède et au Danemark alors qu'elle atteignait 30 à 35 % en France, en Espagne et en Italie. Cette répartition a peu varié depuis le début de la Décennie.

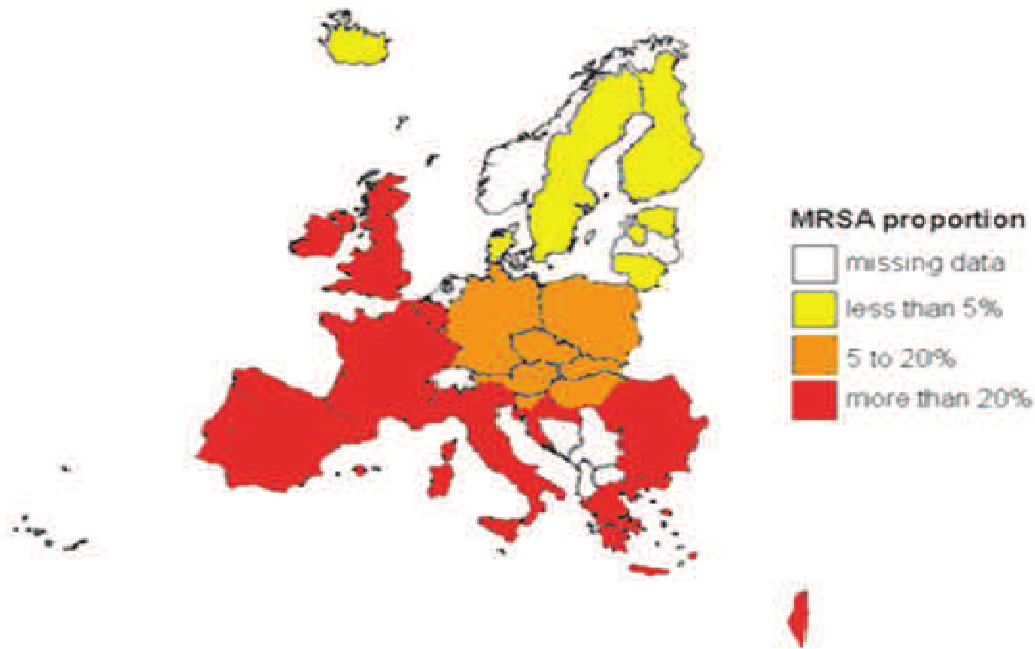


Figure 3 : Prévalence des *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline en Europe (1990-1991) [17].

Les données de l'étude de prévalence des infections nosocomiales en soins intensifs réalisée en 1992 ont montré un gradient presque superposable pour, par exemple, *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la ticarcilline (figure 4). Le pourcentage de résistance était nul en Suède et au Danemark et de 80 % en Grèce [18].

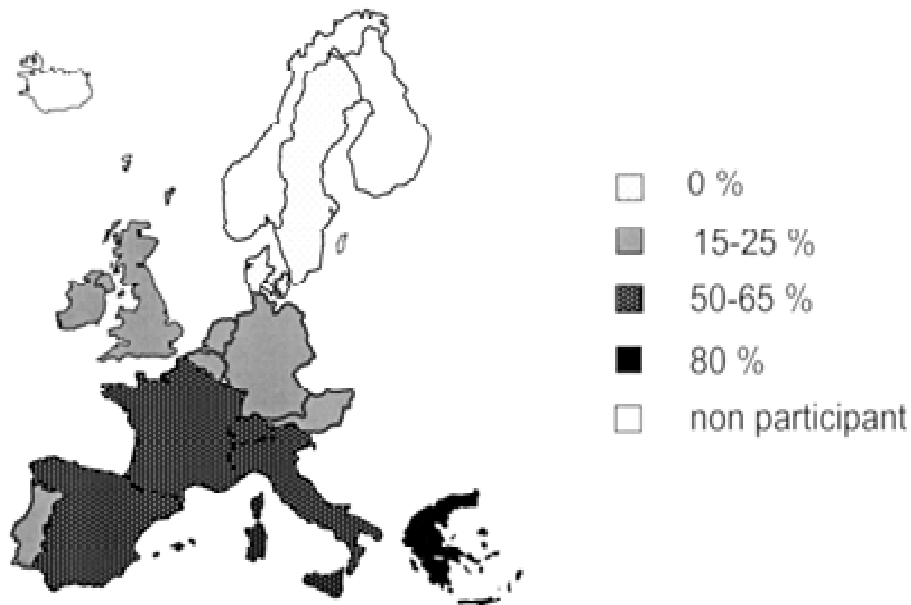


Figure 4 : Prévalence de *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la ticarcilline en Europe dans les unités de soins intensifs(1992) [18].

Il est important de noter que les pays les plus consommateurs d'antibiotiques en Europe, soit en gros les pays du sud, France, Espagne, Italie, Grèce, sont ceux qui connaissent les plus hauts taux de résistances bactériennes par rapport aux pays de l'Europe du Nord, Norvège, Suède et Pays-Bas par exemple. C'est le cas notamment pour le pneumocoque résistant ou à sensibilité diminuée aux pénicillines (PSDP) : 50% en France, moins de 5% aux Pays-Bas. C'est le cas aussi des entérobactéries sécrétrices de bêtalactamases à spectre étendu (EBLSE) : entre 25 et 50% en Turquie et aux Balkans, entre 10 et 25% en Italie pour *Escherichia coli*, entre 10 et 25% en Espagne et en France et jusqu'à plus de 50% pour *Klebsiella pneumoniae*, alors qu'en Europe du Nord les niveaux ne dépassent pas 5% pour les deux espèces bactériennes.

Par ailleurs, au Danemark, le niveau de résistance d'*Escherichia coli* aux fluoroquinolones est passé, de 2001 à 2007, de moins de 2% à plus de 5% à

mesure qu'augmentait la consommation des antibiotiques [19,20].

III-2- Impact de la consommation et paradoxe des antibiotiques :

L'utilisation inadéquate des antibiotiques peut contribuer fortement à la mise en place des bactéries pathogènes résistantes dans un environnement donné. Ce constat a amené à identifier des gestes inappropriés qui favorisent ces évènements. Ces gestes sont en général liés à l'emploi non approprié de ces molécules antimicrobiennes.

Le premier concerne la consommation accrue et inappropriée des antibiotiques. On note l'existence d'un paradoxe, plus les antibiotiques sont utilisés, plus ils perdent leur efficacité. Leur utilisation excessive est identifiée comme contribuant à la mise en place des bactéries résistantes en particulier par utilisation non conforme. En France, on dénombre environ 80 millions de prescription d'antibiotiques en ville par année et on estime en même temps que 50% de ces prescriptions sont inappropriées. Selon certains auteurs, la consommation d'antibiotiques par un patient suivant une posologie élevée sur une longue durée peut conduire à une probabilité élevée d'infection ou de colonisation de sa flore par des bactéries résistantes. De même, une utilisation à dose insuffisante chez un patient induit également une probabilité élevée d'apparition de bactéries résistantes chez ce patient.

D'autres formes d'utilisation des antibiotiques contribuent également à l'apparition des souches bactériennes résistantes. Il s'agit de l'usage des antibiotiques en médecine vétérinaire, en élevage agricole et en agriculture. Leur utilisation en médecine vétérinaire présente des impacts aussi comparables à ceux rencontrés en médecine humaine. Cette utilisation chez les animaux est une pratique non négligeable car elle représente environ 40% de la consommation

totale des antibiotiques. Ces molécules sont utilisées en élevage soit pour soigner les animaux infectés, soit pour prévenir ces infections. Ce dernier motif pousse les éleveurs à un usage systématique en absence d'infection microbienne puisque selon eux, les antibiotiques auraient des propriétés de « stimulateur de croissance » chez ces animaux [2,18].

Par ailleurs, l'utilisation de ces molécules en agriculture, bien qu'elle concerne très peu de familles d'antibiotiques, a un impact non négligeable sur l'environnement. Il s'agit d'une pratique qui représente 0,1% de la consommation totale des antibiotiques aux Etats Unis d'Amérique et concerne la streptomycine et un dérivé de la tétracycline. Malgré la faible quantité d'antibiotique utilisée, les micro-organismes du sol et de l'environnement y sont exposés. Par conséquent cette forme d'utilisation présente également un important risque de sélection de souches de plusieurs espèces bactériennes résistantes [21].

Quel que soit la forme d'utilisation des antibiotiques (médecine humaine, vétérinaire, en élevage ou en agriculture), une quantité de ces antimicrobiens se retrouve dans l'environnement (eaux usées, déversoirs et nappes souterraines). Aux Etats Unis d'Amérique, une étude effectuée sur des prélèvements d'eaux usées provenant de trente états a révélé la présence de vingt-deux antibiotiques différents à des concentrations de l'ordre du microgramme par litre. En Côte d'Ivoire, une étude similaire a mis en évidence l'existence de 3 antibiotiques et d'autres produits pharmaceutiques dans des eaux usées et déversoirs d'Abidjan à des concentrations du même ordre de grandeur que celles de l'étude précédente. Les quantités paraissent faibles mais selon certains auteurs seraient suffisantes pour sélectionner des formes résistantes de bactéries [22,23].

Rodriguez-Bano, dans une étude cas/témoin en Espagne, montrait que l'usage préalable d'AB dans un service hospitalier multipliait le risque d'émergence d'*Escherichiacoli* résistant par 3,7 pour les aminopénicillines, 12,3 pour les céphalosporines de troisième génération (C3G) et 4,5 pour les fluoroquinolones. S'agissant de *staphylocoque auréus* résistant aux méthicillines (SARM), une méta-analyse incluant 76 études et 24230 patients montrait une multiplication du risque d'acquisition de résistances par 1,8. A contrario, il est intéressant de noter qu'une politique de maîtrise de la consommation d'antibiotique peut sur le long court réduire les taux de résistance, ce que montrait une étude multicentrique : en Finlande sur 8 ans concernant le couple macrolide/S.pyogènes, en Islande sur 3 ans pour *Streptococcus pneumoniae* et plusieurs types d'antibiotiques [19].

Au Maroc, il existe une multitude de données relatant l'état des résistances bactériennes. Elles sont éparées et concernent essentiellement la pratique hospitalière.

Des enquêtes réalisées entre 2005 et 2010 concernant l'infection nosocomiale (IN) dans différents CHU montraient à côté d'une prévalence élevée de l'IN (en 2005 17,8% à l'hôpital Ibn Sina de Rabat, 8,2% au CHU Fès, et en 2010 10,3% à Rabat et 13,3% à Fès), un usage très large d'antibiotiques : 20% à Rabat et 56,4% à Fès en 2005, 32,8% et 42,9% respectivement à Rabat et à Fès en 2010.

Dans les différentes enquêtes, des taux de résistances bactériennes très élevés ont été notés : 50% de *Staphylococcus spp* méthicillino-résistant, 45,5% de *Klébsiella spp* BLSE, 66,7% d'*Acinétobacter spp* imipénem résistant [24].

Des taux plus élevés sont relevés dans une enquête d'incidence de l'IN sur 3 ans réalisée dans un service de réanimation médicale du CHU Ibn Sina de

Rabat : 75% de *Klébsiella spp*, 31% d'E.Coli et 68,4% d'Entérobacter spp résistants aux C3G ; 35% de Pseudomonas spp résistants à la Céftazidime [25].

S'agissant de la pratique communautaire, les données quoique rares sont tout aussi inquiétantes. Une étude récente montrait notamment un taux de PSDP de 40% et une résistance de 20% d'*Escherichia Coli* aux fluoroquinolones [26].

III-3- Epuisement de l'arsenal thérapeutique

Si les bactéries deviennent des multi-résistants par rapport aux antibiotiques dont nous disposons, il est certain que de multiples cas d'impasses thérapeutiques s'imposeront à nous. Depuis quelques années, nous assistons à une diminution de la production de nouveaux antimicrobiens. Les firmes pharmaceutiques ont progressivement arrêté de mettre sur le marché de nouveaux antibiotiques, la décroissance du rythme de commercialisation de nouveaux antibiotiques s'est poursuivie régulièrement de 1980 à 2000 [27].

Le seul antibiotique radicalement nouveau. C'est-à-dire n'appartenant à aucune famille connue auparavant, qui ait été mis sur le marché depuis 35ans est le linézolide, commercialiser à partir de 2000, Roche se sépare de son département recherche en anti-infectieux. En 2001-2002, GlaxoSmithKline et Abbott diminuent leurs efforts dans le domaine. Enfin en 2003, Aventis se sépare de son département recherche en anti-infectieux.

A l'heure actuelle, il semble que seuls Merckx, Johnson & Johnson, Novartis et Pfizer continuent la recherche en antibiothérapie. Le nombre des nouveaux antibiotiques mis à la disposition des malades décline depuis le début des années 80. Par exemple aux États-Unis, il est passé de 16 pour la période 1983-1987, à 14 entre 1988et 1992, 10 entre 1993 et 1997, et seulement 7 entre 1998 et 2002. Aucun des 89 nouveaux médicaments mis sur le marché aux USA

n'était un antibiotique. Bien plus, Il ne semble pas y avoir beaucoup d'antibiotiques dans les médicaments en développement.

La recherche en antibiothérapie n'est plus un investissement compétitif car, les cibles moléculaires au sein d'une bactérie deviennent de plus en plus difficiles à identifier [21].

D'autre part, la Valeur Net de Production des antibiotiques est estimée à cent millions de dollars. Cette valeur est loin derrière celle des anticancéreux (trois cent millions de dollars), celle des médicaments du système nerveux central (sept cent vingt millions de dollars) et celle des médicaments du système musculo-squelettique estimé à 1 milliard cent cinquante millions de dollars [28].

Selon la spirale de la résistance décrite par Carlet et collaborateurs (2004) (Figure 5), l'apparition de formes résistantes ou multi-résistantes de bactéries suscite une certaine inquiétude chez les cliniciens et chercheurs. Cette inquiétude induit une réaction au niveau des industries pharmaceutiques pour développer de nouveaux antibiotiques efficaces sur la nouvelle forme bactérienne résistante. L'utilisation constante de cette nouvelle molécule induira systématiquement de nouvelles formes de résistance d'où une nouvelle inquiétude.

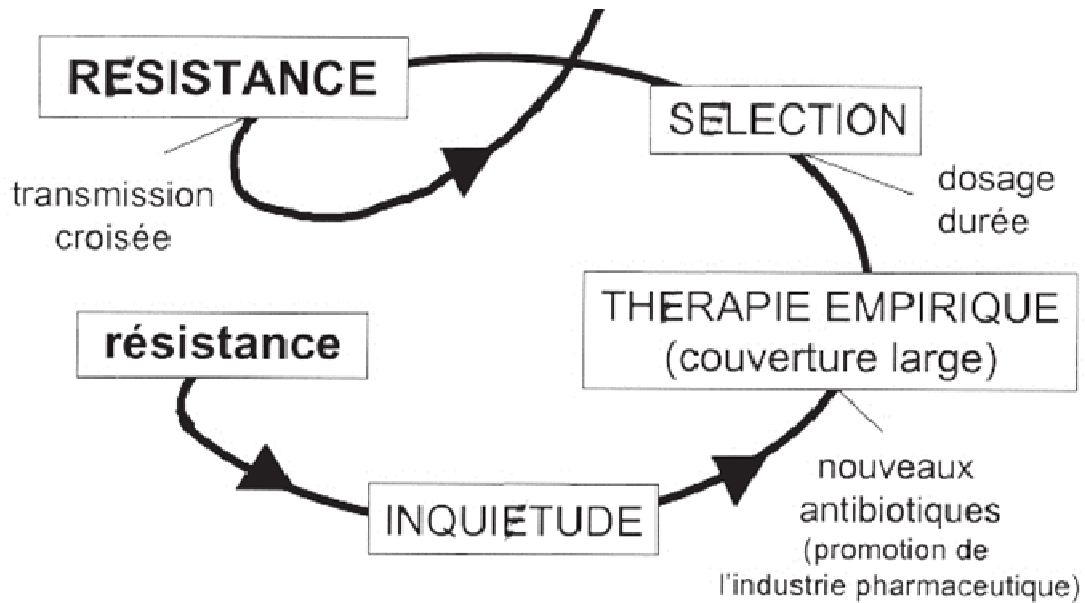


Figure 5 : Spirale de la résistance de J-Carlet

En attendant le développement et l'optimisation d'autres voies de lutte contre les pathogènes, il est clair qu'anticiper sur l'adaptation des bactéries ne peut se définir que par le renouvellement de l'arsenal thérapeutique des molécules antimicrobiennes. De ce fait, la recherche de ces molécules au niveau des plantes médicinales pourrait être une piste intéressante à développer [2].

III-4-Approche pharmaco-épidémiologique

Le concept de pression de sélection antibiotique fait référence aux conditions environnementales qui favorisent l'émergence puis la diffusion de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques, quel que soit le mode d'acquisition de cette résistance. Il est généralement admis que la pression de sélection antibiotique est une condition indispensable à l'émergence et la diffusion de la bactérie résistante, c'est-à-dire que dans un environnement

dépourvu d'antibiotique la bactérie résistante ne peut survivre. En fait, pour mieux comprendre comment les résistances acquises aux antibiotiques se développent, il faut examiner différemment les conséquences de l'exposition d'une population & un antibiotique (ou une classe d'antibiotique) selon que l'on s'intéresse. L'émergence de la résistance ou à sa diffusion.

La conséquence de l'exposition aux antibiotiques sur l'émergence peut s'expliquer de plusieurs manières. Tout d'abord certains travaux récents montrent que l'exposition aux antibiotiques favorise la mutation ou l'échange de matériel génétique entre bactéries. Par ailleurs, l'acquisition par une bactérie d'une résistance à un antibiotique peut induire un coût pour la bactérie ; coût susceptible d'avoir pour conséquence que dans un milieu dépourvu de l'antibiotique concerne, les bactéries résistantes survivent plus difficilement que les sensibles ; elles ont un désavantage écologique et les bactéries sensibles peuvent rester dominantes. Mais dès lors qu'il y a présence de l'antibiotique, ce sont les bactéries sensibles qui se multiplient plus difficilement. L'avantage écologique est donc à la bactérie résistante. Enfin l'action s'exerce tant auprès des bactéries qui sont responsables de l'infection à traiter que sur les bactéries non impliquées dans l'infection, mais qui font partie des écosystèmes internes des individus (peau, muqueuse, tube digestif, oro- et rhinopharynx, vagin) ou dans l'environnement. La modification de ces écosystèmes internes peut favoriser l'implantation des espèces résistantes par une diminution des effets de « barrière », ceci aboutissant & la colonisation des individus soumis à l'exposition antibiotique.

Pour comprendre la diffusion dans les populations, il faut considérer que l'exposition des individus est double : exposition aux antibiotiques et exposition aux bactéries résistantes via la transmission inter-individuelle ; transmission qui

peut être interhumaine, inter-espèce (entre les hommes et les animaux), mais aussi entre l'homme et les plantes.

Si on considère un trio bactérie-antibiotique-mécanisme de résistance, ces deux facteurs sont a priori indépendants. La transmission des bactéries résistantes amène à considérer la question du risque lié à l'environnement, c'est-à-dire l'environnement social (malades hospitalisés, enfants en crèche ou personnes âgées en collectivité) et les pratiques qui lui sont associées (hygiène, isolement des porteurs de bactéries résistantes, habitudes alimentaires ou déplacement des individus), mais aussi à l'environnement physique qui peut avoir une influence sur les contacts directs ou indirects entre les individus, voire l'environnement naturel (élevage d'animaux ou cultures exposées aux antibiotiques, organisme génétiquement modifié).

Le risque de devenir porteur d'une bactérie résistante n'est pas le même selon que l'on se trouve au sein d'une population dans laquelle le taux de résistance est élevé ou non, mais il dépend aussi de la probabilité de contact entre les individus de la population. L'exposition de la population à l'antibiotique considéré est liée aux habitudes de prescription, à la nature des pathologies rencontrées, et éventuellement à la sensibilité des bactéries pathogènes à d'autres antibiotiques. Par exemple, l'augmentation de l'exposition des populations hospitalisées aux glycopeptides est très clairement la conséquence d'une modification de la sensibilité aux bêta-lactamines des flores bactériennes (*Staphylococcus aureus* et entérocoques) au sein des services hospitaliers.

Ces deux facteurs (antibiotique et transmission) interagissent l'un avec l'autre, et c'est de cette interaction que naît le risque évolutif de la résistance de cette bactérie à cet antibiotique. Il ne peut y avoir d'augmentation de la fréquence de portage de la bactérie résistante sans que les deux facteurs soient

associes, sauf à faire l'hypothèse que d'acquérir la résistance à un antibiotique confère à une bactérie une aptitude particulière à se transmettre. En effet, la diffusion des résistances bactériennes dans une population passe nécessairement par une colonisation des individus dont nous avons vu que l'exposition aux antibiotiques était un préalable et conférait chez les individus exposés un avantage écologique aux bactéries résistantes. L'exposition d'une population à un antibiotique constitue généralement la condition indispensable à la diffusion d'une bactérie résistante à cet antibiotique.

Il est donc important de travailler sur les aspects quantitatifs de cette exposition, mais aussi sur ces aspects qualitatifs (classes d'antibiotiques, doses, durées, rythme). Il est peu vraisemblable que les décisions sanitaires dans ce domaine, à la fois en ville et à l'hôpital, soient pleinement rationnelles sans une parfaite visibilité de l'évolution de cette exposition, sans analyse de ses déterminants (usage à des fins thérapeutiques, préventives ou pour favoriser la croissance des animaux), ni sans mesure de ses conséquences épidémiologiques, notamment en fonction des populations exposées (enfants en crèche, personnes âgées institutionnalisées, malades hospitalisés), ni enfin sans évaluation des modalités d'exposition (motif de prescription, dose, durée). Autant de problèmes qui ne peuvent être résolus sans une approche pharmaco-épidémiologique [29].

IV- DEVELOPPEMENT DE LA RESISTANCE BACTERIENNE

IV-1- Origine de la résistance bactérienne :

Les antibiotiques possèdent des propriétés bactéricides et bactériostatiques. Ces propriétés avaient conduit à imaginer que les antibiotiques conféraient un avantage évolutif aux bactéries qui les produisaient par rapport aux autres bactéries. En effet, l'hypothèse concernant le rôle de ces molécules

était qu'elles servaient à tuer ou empêcher la croissance des bactéries en concurrence pour une niche écologique ou encore qu'elles permettaient aux bactéries de se défendre contre leurs prédateurs (cytotoxicité des antibiotiques contre les protistes) [30].

Cependant, leurs propriétés bactéricide ou bactériostatique sont observées à de fortes concentrations comme celles utilisées en thérapie anti-infectieuse. Or, ces concentrations sont bien plus fortes que celles produites naturellement par les bactéries. Le rôle de ces molécules dans la nature pourrait donc être différent de celui qu'on leur prêtait.

En effet, à faible concentration, les antibiotiques pourraient servir à la coopération entre les bactéries plutôt qu'à leur compétition. On cite par exemple la faible concentration de tétracycline, de tobramycine ou de ciprofloxacine qui provoquerait des variations dans l'expression de gènes de *Pseudomonas aeruginosa*, notamment de gènes impliqués dans la mobilité ou la virulence. Ainsi, ces trois molécules, à des doses inférieures à leurs Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI), induisent la formation de biofilm chez ces bactéries. La tobramycine induit également une augmentation de leur mobilité, alors que la tétracycline permettrait d'augmenter la virulence en favorisant la production du système de sécrétion de type III, impliqué dans la cytotoxicité de la bactérie. Des bactéries issues du sol, résistantes à de fortes doses d'antibiotiques, seraient capables d'utiliser les antibiotiques comme seules sources de carbone : des bactéries pathogènes qui hériteraient de cet atout métabolique posséderaient un avantage sélectif important sur les autres bactéries [31,32].

Le véritable rôle des antibiotiques dans la nature n'est donc pas encore bien défini. Cependant, ces substances pouvant être toxiques, les organismes

producteurs d'antibiotiques ont dû développer simultanément des mécanismes pour se protéger de l'effet des molécules qu'elles produisent.

Beaucoup de gènes de résistance seraient donc apparus au cours de l'évolution de ces organismes par mutation de gènes préexistants, conséquences d'altérations de l'ADN ou d'erreurs lors de la réplication.

La plupart des antibiotiques utilisés en thérapie anti-infectieuse sont produits par des bactéries du sol du groupe des actinomycètes.

Une étude menée sur 480 bactéries isolées du sol avec 21 molécules appartenant à différentes classes d'antibiotiques a révélé que deux tiers de ces bactéries étaient résistantes à au moins sept antibiotiques différents, dont deux d'entre elles résistantes à 15 molécules différentes. Le résistome des bactéries du sol se serait construit au fil de l'évolution de ces bactéries, avant même l'utilisation des antibiotiques en médecine humaine. Ce résistome pourrait donc être un réservoir de gènes de résistance aux antibiotiques à l'origine des problèmes de résistance rencontrés chez les bactéries pathogènes, bien qu'aucun transfert de gènes n'ait encore été mis en évidence entre les bactéries du sol et les bactéries d'importances cliniques.

De plus, l'importance de ce réservoir de résistance aux antibiotiques pourrait être sous-estimée puisqu'une partie seulement des bactéries du sol serait cultivable en laboratoire, ces études ne permettent donc pas de révéler les résistances que les bactéries non cultivables pourraient posséder. Toutefois, l'importance de ce réservoir peut être tempérée par la présence de résistances intrinsèques (ou naturelles) qui sont communes à toute une espèce, à l'inverse des résistances dites acquises. Elles peuvent être simplement dues à l'absence de la cible d'un antibiotique, comme c'est le cas pour les bactéries du genre *Streptomyces* qui sont résistantes au triméthoprimé puisqu'elles ne produisent

pas la cible de cet antibiotique (la dihydrofolate réductase).

Un exemple intéressant de résistance intrinsèque concerne les quinolones. Ces dernières sont des molécules de synthèse qui ont donc peu de chance d'être retrouvées dans la nature. Pourtant, des souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées de l'environnement avant l'introduction de cet antibiotique se sont avérées résistantes aux quinolones. Le mécanisme mis en cause était un système d'efflux responsable de multi-résistances.

Certaines résistances peuvent donc être causées par un mécanisme déjà présent dans la cellule avant l'introduction d'un antibiotique. Ces résistances intrinsèques ne sont ni dépendantes de l'exposition à un antibiotique, ni apportées par transferts horizontaux mais elles peuvent servir de base pour l'élaboration de véritables mécanismes de résistance. Leur présence avant même l'introduction d'un antibiotique peut expliquer la rapidité d'apparition de résistances lorsqu'un nouvel antibiotique est utilisé en médecine. De plus, les bactéries du sol seraient capables de développer de nouveaux mécanismes de résistances. En effet, un mécanisme d'inactivation de la rifampicine a été découvert chez ces bactéries alors que le principal mécanisme de résistance connu contre cette molécule consistait en une modification de sa cible (une sous-unité de l'ARN polymérase).

Les bactéries du sol pourraient donc être un réservoir de gènes de résistance à l'origine de l'apparition de résistance chez les bactéries pathogènes. Cependant, les bactéries productrices d'antibiotiques et les bactéries pathogènes ne vivent pas dans les mêmes environnements, il pourrait donc exister des facteurs qui contribuent à la diffusion des gènes de résistance entre ces bactéries [7,33,34].

IV-2- Les facteurs de développement de la résistance bactérienne

Les gènes de résistance aux antibiotiques se dissémineraient dans le monde principalement par deux voies : par diffusion clonale d'une bactérie résistante et par transferts horizontaux, puisque la plupart des gènes de résistance ont été identifiés sur des éléments génétiques mobiles (transposons, cassettes de gène, plasmides, etc.). Toutefois, de nombreux facteurs, dus à l'Homme ou à l'environnement, peuvent favoriser cette dissémination [35].

- Prescription inappropriée des antibiotiques :

En milieu hospitalier, la plupart des malades atteints d'infections sont admis à l'hôpital par le biais des urgences où les prescriptions sont multiples et changeantes, souvent par des médecins jeunes et moins expérimentés et par conséquent sont les plus sujets aux prescriptions inappropriées. Parmi ces dernières, on cite les mauvaises indications, l'inadéquation en posologie, en mode d'administration et en durée du traitement. Des enquêtes ont montré que les antibiotiques englobent plus de 25% de la consommation globale en médicament des hôpitaux marocains.

C'est pour ces raisons qu'en 2009, le CHU Ibn Sina de Rabat-Salé a publié un guide d'antibiothérapie des infections communautaires de l'adulte et de l'enfant et d'antibioprophylaxie en chirurgie. Ce guide a pour rôle d'établir et de diffuser les règles de prescription et les modalités de dispensation des antibiotiques, surtout ceux à fort pouvoir de sélection comme les antibiotiques à large spectre. Il a également pour rôle d'élaborer des protocoles d'antibiothérapie et de définir les services cliniques et les situations où la réalisation de ces protocoles est prioritaire.

Dans les villes marocaines, comme ailleurs il y a un abus dans la

prescription de l'antibiothérapie. En effet, concernant les angines, une étude menée en 2007 par le Centre Marocain de Pharmacovigilance au niveau de 271 cabinets de médecins généralistes du secteur privé représentant tout le Maroc, montre que 80 % des médecins prescrivaient systématiquement une antibiothérapie devant toute angine chez l'enfant. En 2008, une autre étude a été faite sur le taux de prescription dans 6 villes du royaume avec la visite de 114 officines. Sur 1768 ordonnances étudiées, 31,78% comptaient au moins un ATB (antibiotique). Récemment, une étude pharmaco-épidémiologique a été réalisée sur le profil de la consommation des ATB au Maroc pour le traitement des infections broncho-pulmonaires et ORL. En étudiant la dispensation en officine, cette étude montre qu'entre 2003 et 2013, l'évolution annuelle moyenne de la consommation des ATB en privé est plus de 6,4% [36].

- L'automédication et mauvais usage :

L'automédication antibiotique se caractérise par un traitement injustifié, un choix inapproprié de l'antibiotique, l'emploi de doses insuffisantes et une durée de traitement inadéquate. L'utilisation inappropriée des antibiotiques augmente le risque de sélection de bactéries résistantes conduisant à l'émergence de résistance bactérienne. De plus, les souches bactériennes résistantes se propagent rapidement entre individus dans des environnements où les conditions sanitaires sont défectueuses.

L'OMS définit l'automédication responsable comme étant la pratique par laquelle les individus traitent des maux et des états de santé avec des médicaments qui sont approuvés et disponibles sans prescription et qui sont sûrs et efficaces une fois utilisés selon les instructions. Il est bien entendu que l'automédication ne peut pas se pratiquer avec les antibiotiques car ce sont des médicaments qui devraient être obtenus uniquement par une prescription

médicale parce que leur utilisation nécessite un diagnostic médical précis [37].

Au Maroc, Cédant à la facilité, parfois à l'ignorance, les marocains se jettent sur les antibiotiques à la moindre suspicion de grippe, ou d'état grippal. A cause de ce phénomène d'automédication, le citoyen marocain participe à l'apparition de la résistance bactérienne. Paradoxalement, la sous-utilisation par manque d'accès, posologie insuffisante ou par mauvaise observance, semble jouer un rôle aussi important que la sur-utilisation. Un autre facteur peut aussi expliquer l'utilisation abusive de ces médicaments dans notre pays. Il s'agit de leur vente libre dans les officines sans ordonnances ni diagnostic. Ce phénomène n'est pas particulier à notre pays, mais il existe dans la majorité des pays en voie de développement. La vente libre de ces médicaments en pharmacie est à l'origine de l'augmentation du taux de résistance bactérienne [36].

Quant au traitement trop court ou trop longs, il est difficile d'enschématiser l'impact sur la résistance : traitement court peut être moins sélectionnant, mais suivi de risque plus élevé d'échecs thérapeutiques ; traitement long rassurant le médecin et le patient mais dont l'observation est moins bonne. Pour comprendre ce phénomène il est utile de se situer sur un diagramme comparent le niveau de résistance aux agents antimicrobiens et le niveau de leur consommation [18].

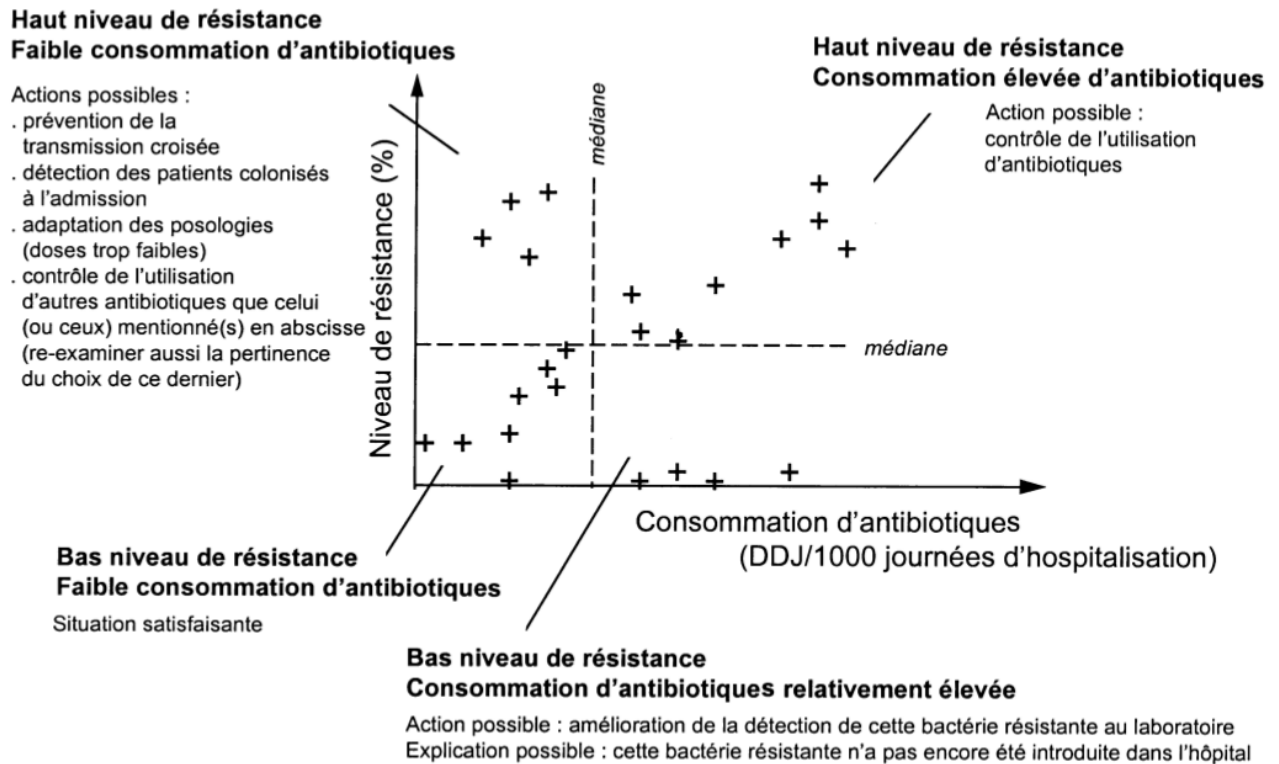


Figure 6 : Utilité de la comparaison entre le niveau de résistance et le niveau de consommation des antibiotiques : diagramme d'aide à la décision d'après monnet 2000. DDJ = dose définie journalière [18].

- La mondialisation et l'augmentation des voyages :

La mondialisation et l'augmentation des voyages peuvent être également mis en cause dans la diffusion des résistances aux antibiotiques. Dans les pays en développement, les traitements des maladies infectieuses ne sont pas toujours adéquats ou respectés comme ils le devraient par manque de moyens financiers, or une sous-utilisation d'antibiotique peut également conduire à l'émergence de souches résistantes. L'augmentation du transit entre ces pays et les pays développés favoriserait ensuite la dissémination de ces bactéries résistantes aux autres continents.

Au Royaume-Uni, des souches d'*Escherichia coli* résistantes aux bêta-lactamines à large spectre ont causé l'hospitalisation de patients qui avaient séjourné en Inde quelque temps auparavant. Dans le même hôpital, une autre infection due à cet *Escherichia coli* a été détectée sans que le patient n'ait voyagé. Plus récemment, des patients venant d'Amérique du Sud ont été hospitalisés en Espagne suite à une infection par des *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline.

De plus, la globalisation de l'économie entraîne également un flux de marchandises pouvant être un vecteur de dissémination de résistances puisque des poulets importés du Brésil vers le Royaume-Uni se sont avérés être porteurs de souches d'*Escherichia coli* véhiculant des bêta-lactamases à spectre élargi de type CTX-M-2, type de bêta-lactamases qui était alors absent du Royaume-Uni. Ces exemples montrent bien la possibilité de dissémination des bactéries, et donc des gènes de résistances entre les continents, ainsi que leur capacité à coloniser un nouveau milieu [38,39,40,41]

- Usage vétérinaire :

L'une des premières causes d'émergence de résistance aux antibiotiques est due à l'excès d'utilisation de ces molécules. En effet, plus de la moitié des utilisations d'antibiotiques ne concerneraient pas la médecine humaine [42].

Les principales familles d'antibiotique, sont utilisées aussi bien en élevage qu'en médecine humaine. Dans certains élevages, les animaux malades ne sont pas soignés spécifiquement, les antibiotiques sont ajoutés à la nourriture ou à l'eau qui sont consommés aussi bien par les animaux malades que par les animaux sains. Cette utilisation massive d'antibiotiques en métaphylaxie associée à leur emploi comme facteurs de croissance ou en prophylaxie ont sans

doute largement contribué à la sélection de bactéries résistantes qui peuvent alors se retrouver dans les produits consommés par l'homme [43].

Les antibiotiques à usage vétérinaire sont utilisés dans trois situations :

- En thérapeutique : pour guérir une maladie définie.
- En prophylaxie : sous forme d'aliments médicamenteux donnée souvent aux jeunes, ou aux animaux stressés (durant un transport par exemple) pour prévenir une possible pathologie.

Dans ces deux cas l'antibiotique doit être prescrit par le vétérinaire.

- Comme additif alimentaire : dans le but d'améliorer la croissance [8].

Pour des sujets sous traitement antibiotique, la résistance bactérienne conduit à un sur-risque d'infections d'origine alimentaire par des souches résistantes. Le développement de la résistance chez les bactéries des animaux pouvant conduire à des infections d'origine alimentaire (*Salmonella*, *Campylobacter*) ou opportunistes (*Escherichia coli*, *Enterococcus sp*, *Staphylococcus aureus*) est à sur veiller dans le contexte d'une approche de santé publique globale [44].



Figure 7 : les causes de la résistance bactérienne aux antibiotiques selon l'OMS

IIV-3- Les gènes de résistance

Les bactéries ont acquis des résistances aux antibiotiques par mutations au sein de leur ADN modifiant la cible de l'antimicrobien, par hyperproduction de gènes initialement présents ou encore, par acquisition de gènes de résistance hétérologues. Les gènes de résistance aux antimicrobiens et les mécanismes de transfert qui y sont associés existent probablement depuis bien avant l'introduction des antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire. En effet, des bactéries résistantes âgées de plus de deux mille ans ont été isolées d'un glacier canadien des régions arctiques hautes. De même, des microorganismes résistants ont également été identifiés au sein de collections historiques de souches réalisées avant l'ère moderne des antibiotiques.

Actuellement, il semble probable que l'origine de nombreux mécanismes de résistance aux antibiotiques proviennent de germes environnementaux

producteurs naturels de substances antimicrobiennes leur assurant une protection contre les substances toxiques qu'ils produisent. En outre, selon cette hypothèse, les bactéries proches de ces microorganismes, par l'acquisition de leurs gènes de résistance, ont obtenu une capacité de survie et de développement dans ce milieu hostile. Cette théorie est d'ailleurs renforcée par l'existence de nombreuses similarités génétiques et biochimiques entre les déterminants de résistance provenant des bactéries produisant des antibiotiques et les gènes de résistance les plus importants et les plus largement répandus, identifiés actuellement au sein des bactéries gram négatives et gram positives. Prenons pour exemple, l'homologie remarquable existant entre les enzymes de modification des aminoglycosides des microorganismes producteurs de ces antibiotiques et les enzymes identifiées parmi les bactéries résistantes à ces composés.

Une autre théorie complète l'hypothèse précédente grâce aux travaux de Webb et Davies qui ont montré en 1993 qu'un grand nombre de médicaments antibiotiques étaient initialement contaminés par de l'ADN chromosomique de bactéries productrices d'antibiotiques, dont notamment des séquences codantes de gènes de résistance à des molécules antimicrobiennes. Selon eux, certaines préparations antibiotiques à usage humain et animal représentaient donc une source de gènes de résistance tout en constituant un environnement sélectif en permettant le développement des bactéries réceptrices de ces fragments génétiques.

Par conséquent, parmi les bactéries environnementales, l'évolution sélective par mutations et par recombinaisons et la dissémination des gènes de résistance se sont opérées pendant des centaines de milliers d'années pour donner un avantage aux bactéries nouvelles face à leurs ancêtres, alors que

l'usage intensif des préparations antibiotiques contenant parfois les gènes de résistance associés, a contribué, en seulement une cinquantaine d'années, à l'accélération de l'émergence et de la dispersion des phénotypes de résistance connus aujourd'hui. Cependant, pour des substances synthétiques telles que les sulfamidés et le triméthoprime, il apparaît probable que l'évolution de gènes préexistants non liés à une quelconque résistance, à travers des mutations adaptatives et des recombinaisons, soit responsable de l'acquisition de résistance vis-à-vis de ces composés. Enfin, divers gènes intrinsèques, tels que les gènes codant pour des pompes à efflux, sont également une source primaire de nombreux déterminants de résistance [14].

IIV-3-1- Mouvements des gènes de résistance

Les mouvements des gènes de résistance aux antibiotiques peuvent se produire à deux niveaux distincts, à savoir intra et intercellulaire, impliquant chacun des 116 éléments de mobilité différents. Au niveau intracellulaire, les gènes de résistance aux antibiotiques se déplacent à l'intérieur du génome bactérien composé du chromosome et des éléments répliatifs tels que les plasmides et les phages, via des recombinaisons homologues (homologie de séquences) ou non (site spécifique) des transposons et des intégrons. Quant aux mouvements intercellulaires (transmission horizontale), trois mécanismes en sont potentiellement responsables, à savoir, les transformations (acquisition de segments d'ADN libre), les transductions (transfert via des bactériophages) et les conjugaisons (transfert par des plasmides ou d'autres éléments conjugatifs) [45].

La figure 8 illustre différentes voies d'acquisition de résistance aux antibiotiques.

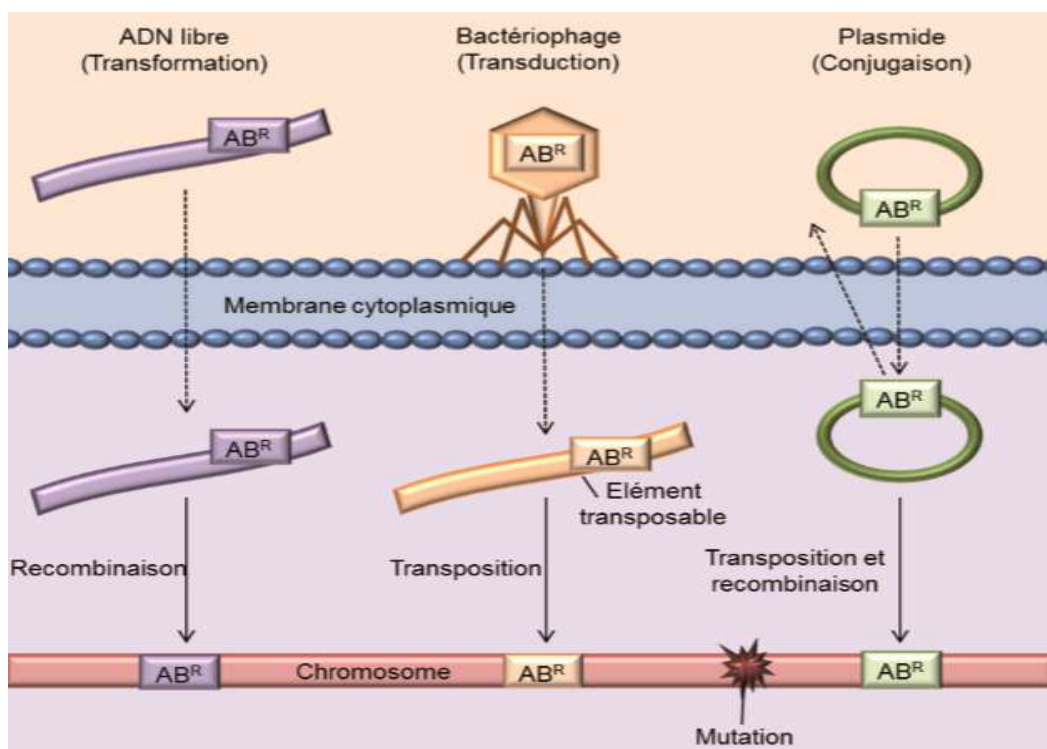


Figure 8 : Voies d'acquisition de résistance aux antibiotiques, d'après Alekshun et Levy (2007) [46].

Le réservoir des gènes de résistance aux antibiotiques a deux localisations principales, à savoir les microflore commensales des organismes vivants et les bactéries environnementales. En effet, les flores commensales gastro-intestinales et de toute autre zone non stérile du corps des hommes et des animaux sont le siège de transferts permanents de gènes de résistance entre les bactéries résidentes et les germes pathogènes. D'ailleurs, il semblerait que ces échanges constants représentent plus un danger pour la santé publique que la pression de sélection exercée directement sur les agents pathogènes lors des traitements [14].

En fait, le développement occasionnel de novo d'une résistance au sein

d'un microorganisme pathogène est moins fréquent et a moins d'impact que le trafic incessant organisé depuis le vaste réservoir commensal vers le pool relativement limité constitué des bactéries pathogènes [45].

Le second réservoir majeur des gènes de résistance aux antimicrobiens est composé des microbiotes environnementaux, où la plupart des gènes transférables de résistance aux antibiotiques sont apparus pour ensuite être acquis par les germes pathogènes et commensaux.

L'ère moderne d'utilisation des antibiotiques, telle que nous la connaissons aujourd'hui, représente en quelque sorte, une pression de sélection artificielle s'opérant sur les transferts naturels. En outre, l'usage intensif actuel des antibiotiques occasionne d'importantes perturbations des écosystèmes microbiens environnementaux via les nombreux résidus rencontrés dans les eaux usées, les fermes et les effluents d'aquaculture pour ne citer qu'eux [14].

La figure 9 propose une vue simplifiée de l'épidémiologie des résistances aux antibiotiques.

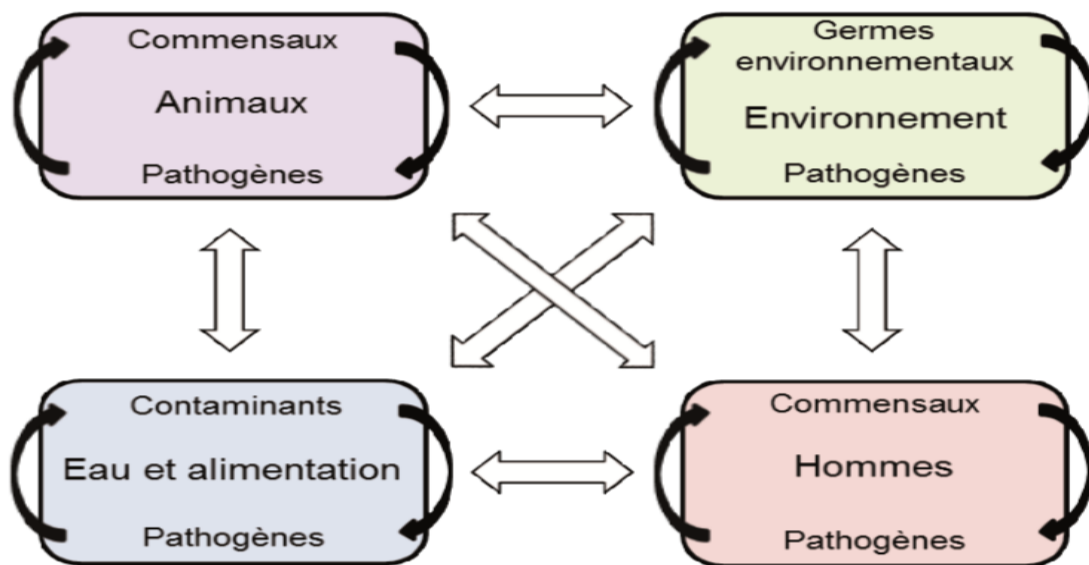


Figure 9 : Vue simplifiée de l'épidémiologie des résistances aux antibiotiques, d'après Boerlin et White (2006) [47].



**2ÈME PARTIE :
ÉVOLUTION DE LA RESISTANCE
BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES**



Dans cette partie nous allons traiter l'évolution de la résistance bactérienne des bactéries les plus fréquemment isolées au laboratoire.

I-EVOLUTION DE LA RESISTANCE BACTERIENNE DES ENTEROBACTERIES

Les entérobactéries (*Enterobacteriaceae*) sont des bacilles à Gram négatifs constituant l'une des plus importantes familles de bactéries. Elles regroupent de nombreux genres (*Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Shigella*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Proteus* etc.). Cette famille réunit des bactéries commensales qui résident principalement au niveau du tube digestif. *Escherichia coli* représente à lui seul la plus grande partie de la flore bactérienne aérobie de l'intestin (espèce aérobie dominante) à raison de 10⁸ par gramme de fèces. Certaines entérobactéries sont pathogènes strictes (ex : *Salmonella typhi* ou *Shigella dysenteria*). D'autres sont, à l'hôpital, responsables d'infections opportunistes chez des patients souvent fragilisés. En ville, *Escherichia coli* est responsable de la plus fréquente des infections bactériennes : l'infection urinaire[48].

Les β -lactamines demeurent à l'heure actuelle les molécules les plus utilisées dans le traitement des infections dues aux entérobactéries. Cette large utilisation est principalement liée à leur faible toxicité et à leur pouvoir bactéricide. Cependant, les entérobactéries hébergent naturellement et ont acquis des résistances limitant leur activité. Ces résistances sont liées à un défaut d'accumulation au contact de la cible (les PLP) suite à une imperméabilité ou un efflux de l'antibiotique, à des modifications des PLP ou à la production d'enzymes inactivatrices appelées β -lactamases [49].

- Les phénotypes de résistance naturelle :

Le principal mécanisme de résistance des entérobactéries aux β -lactamines est la production de β -lactamases. Elle est observée naturellement dans la plupart des espèces. Ces enzymes naturelles sont des enzymes à sérine active appartenant soit à la classe A de la classification d'Ambler (figure 10) et sensibles in vitro à l'activité des inhibiteurs de β -lactamases utilisés en thérapeutique comme le clavulanate, le tazobactam et le sulbactam, soit à la classe C et résistantes à ces inhibiteurs. Ces β -lactamases, de même classe ou non, peuvent avoir des spectres hydrolytiques variables selon l'espèce bactérienne et des systèmes de régulation peuvent parfois contrôler leur expression. Enfin on observe dans quelques espèces la production naturelle de plusieurs β -lactamases. Tous ces paramètres expliquent la diversité des phénotypes de résistance naturelle observés chez les entérobactéries.

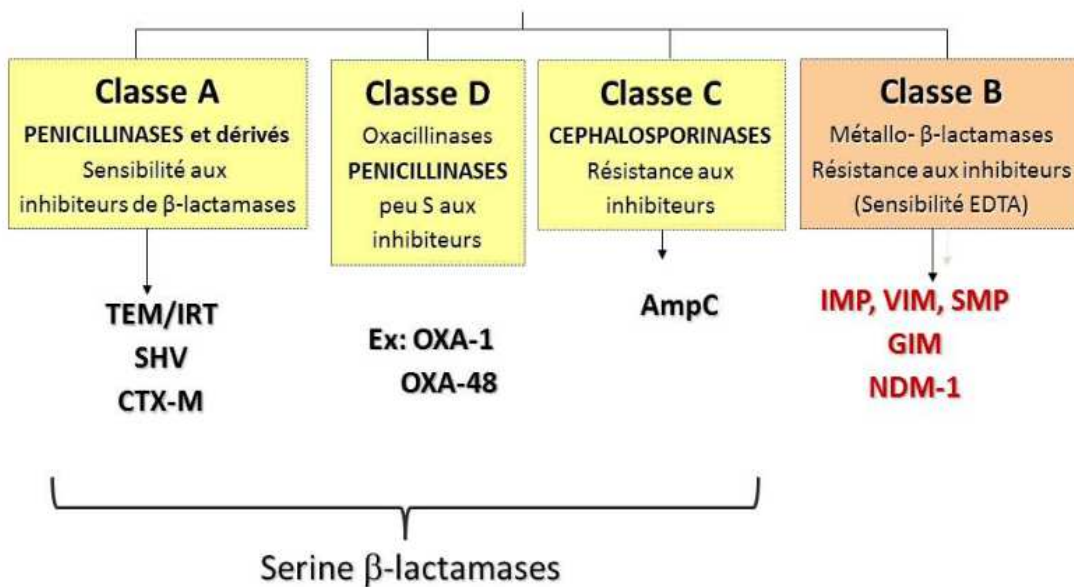


Figure 10 : Différentes classes de bêta-lactamases selon la classification d'Ambler [50].

Historiquement, quatre groupes d'entérobactéries avaient été définis sur la base du phénotype de résistance naturelle aux β -lactamines. Depuis, la création de nouveaux groupes a été proposée suite à l'évolution de la taxonomie et des connaissances dans le domaine des β -lactamases. Les différences entre certains groupes ne sont pas toujours identifiables sur la base de l'antibiogramme. Cependant, elles ont des conséquences sur l'analyse des phénotypes de résistance acquise [49,51].

Ainsi, 7 groupes d'entérobactéries peuvent être différenciés :

- Le groupe 0 et 1

Le groupe 0 inclut les entérobactéries ne possédant aucun gène codant pour une β -lactamase et donc naturellement sensibles à toutes les β -lactamines testées : le genre *Salmonella* et l'espèce *Proteus mirabilis*. Le groupe 1 (céphalosporinase constitutive de très bas niveau) inclut *Escherichia coli* et le genre *Shigella* qui possèdent un gène *ampC* codant pour une céphalosporinase de la classe C d'Amblar donc résistante aux inhibiteurs. Elle est exprimée de manière constitutive à très bas niveau. Selon le niveau d'expression, le phénotype de résistance naturel varie entre une sensibilité à toutes les β -lactamines testées et une sensibilité intermédiaire aux céphalosporines de première génération et/ou aux aminopénicillines avec et sans inhibiteurs [49].

- Le groupe 2

Le groupe 2 (pénicillinase de bas niveau) inclut les espèces possédant une pénicillinase chromosomique constitutive exprimée à bas niveau (*klebsiella pneumoniae*, *klebsiella oxytoca*, *Citrobacter koseri*, *Raoultella planticola*, *Raoultella*

ornithinolytica, *Raoultella terrigena*, *Escherichia hermannii*, *Citrobacter gillenii*). Le phénotype de résistance est caractérisé par une résistance aux aminopénicillines et aux carboxypénicillines. Elles apparaissent généralement sensibles in vitro aux uréidopénicillines, qu'il convient de corriger en intermédiaires, conformément aux règles de lecture interprétative [52].

- Le groupe 3

Le groupe 3 (céphalosporinase inductible) comprend les espèces d'entérobactéries productrices de céphalosporinase AmpC, résistante aux inhibiteurs et inductible par les β -lactamines car régulée par un facteur de transcription AmpR.

Les principales bactéries de ce groupe retrouvées en clinique humaine sont *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter asburiae*, *Serratia marcescens*, *Citrobacterfreundii*, *Citrobacter braakii*, *Citrobacter youngae*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Hafnia alvei* et *Pantoea agglomerans*. Le phénotype de résistance est marqué par une résistance aux aminopénicillines seules ou associées aux inhibiteurs et une résistance aux céphalosporines de 1^{re} génération.

Selon les espèces, il peut s'ajouter une résistance ou une sensibilité intermédiaire à la céfoxitine et au céfuroxime. Les espèces du genre *Enterobacter* et *Citrobacter freundii* (et apparentées) sont plus résistantes à la céfoxitine qu'au céfuroxime. *Serratia marcescens* et *Morganella morganii* sont plus résistantes au céfuroxime qu'à la céfoxitine. Les souches d'*Hafnia alvei*, *Providencia* et *Providencia agglomerans* sont généralement sensibles aux deux

molécules.

Par ailleurs, des images d'antagonisme peuvent être observées sur l'antibiogramme en diffusion entre les disques de la plupart des β -lactamines hydrolysées (les pénicillines, les céphalosporines de 2^{ème} et 3^{ème} génération) et des disques contenant des β -lactamines induisant fortement la production de la céphalosporinase comme l'imipénème, la céfoxitine ou le clavulanate.

Enfin, certains isolats n'expriment pas ou faiblement leur résistance naturelle aux β -lactamines. Après validation de l'identification, une correction de l'antibiogramme est alors nécessaire afin de rapporter ces résistances naturelles [52].

- **Le groupe 4**

Le groupe 4 (céphalosporinase inductible + enzyme sensible aux inhibiteurs) inclut les espèces *Yersinia enterocolitica* et *Serratia fonticola*. Ces deux espèces sont caractérisées par la production de deux enzymes : une céphalosporinase inductible de classe C donc résistante aux inhibiteurs et une enzyme sensible aux inhibiteurs. Cette dernière est chez *Yersinia enterocolitica* une pénicillinase chromosomique de bas niveau et chez *Serratia fonticola* une BLSE chromosomique et inductible, qui hydrolyse les pénicillines et des céphalosporines.

Les phénotypes de résistance induits par ces deux couples d'enzymes sont assez proches ; ils associent une résistance aux aminopénicillines, aux carboxypénicillines et aux céphalosporines de 1^{ère} génération.

La résistance aux uréidopénicillines n'est généralement pas observée in vitro et une correction en intermédiaire s'avère nécessaire. *Serratia fonticola* est également souvent résistante au céfuroxime. Enfin la résistance aux associations

aminopénicillines-inhibiteurs est généralement présente chez *Yersinia enterocolitica*, et plus rarement chez *Serratia fonticola*, à cause d'une faible expression de la céphalosporinase [49,53].

- Les groupes 5 et 6

Le groupe 5 (céfuroximase inductible) rassemble les espèces produisant une enzyme chromosomique, sensible aux inhibiteurs, inductible et ayant un spectre d'activité hydrolytique proche de celui des BLSE. Ce groupe comprend *Proteus vulgaris* et *Proteus penneri*. Ils présentent naturellement une résistance aux aminopénicillines, aux céphalosporines de 1^{ère} génération et au céfuroxime, ainsi qu'une sensibilité aux associations d'aminopénicillines et d'inhibiteurs.

Le groupe 6 (BLSE de bas niveau/BLSE inductible) comprend d'une part des espèces environnementales (la plupart des espèces de *Kluyvera* comme *Kluyvera ascorbata*, *Kluyvera cryocrescens*, *Kluyvera georgiana*, *Rahnella aquatilis* et *Erwinia perscinia*), rares en clinique humaine, qui produisent des BLSE de manière constitutive à bas niveau, et d'autre part des espèces de *Citrobacter* (*Citrobacter amalonaticus*, *Citrobacter farmeri* et *Citrobacter sedlakii*) qui produisent une BLSE inductible. Ces espèces sont résistantes aux aminopénicillines, aux carboxypénicillines, aux céphalosporines de 1^{ère} génération et au céfuroxime. Elles sont sensibles aux associations de pénicillines-inhibiteurs des β -lactamases. Elles restent habituellement sensibles aux uréidopénicillines et aux céphalosporines de 3^{ème} génération.

Cependant, pour les uréidopénicillines, l'activité enzymatique suggère, comme pour les espèces du groupe 2, une correction de sensible en intermédiaire. Les espèces de *Citrobacter* de ce groupe se différencient des espèces environnementales par la présence d'un système d'induction comme les

entérobactéries des groupes 3, 4 et 5. Ainsi des images d'induction/antagonisme peuvent être observées comme évoqué précédemment [49,54,55].

- Les phénotypes de résistance acquis :

→ Résistances non enzymatiques :

1. Modification de la cible :

Des modifications des PLP par mutation ont été impliquées dans la résistance aux β -lactamines. Une diminution de la production de la PLP1A a été associée à la résistance à l'imipénème et au mecillinam chez *Proteus mirabilis*. Ces mutations restent rares chez les entérobactéries [49].

2. Diminution de la perméabilité :

La modification ou la perte de porines est assez fréquente chez les entérobactéries. Trois phénotypes de résistance sont associés à ces modifications : (i) une résistance de bas niveau à la céfoxitine, associée ou non à une résistance de bas niveau aux céphalosporines de 1^{ère} et 2^{ème} génération, (ii) une résistance isolée aux céphalosporines de 4^{ème} génération chez des souches hyperproductrices de céphalosporinases et (iii) une résistance aux carbapénèmes chez des souches hyperproductrices de céphalosporinases ou de BLSE [49].

3. Hyperproduction de système d'efflux :

L'implication des systèmes d'efflux dans la résistance aux β -lactamines a été clairement identifiée dans plusieurs études en particulier chez *Klebsiella pneumoniae*. Cependant ce type de mécanisme touchant préférentiellement la céfoxitine et les Céphalosporine de 2^{ème} génération semble difficile à distinguer du point de vue phénotypique des résistances par modification des porines [49].

→ Production de β -lactamases :

1. *Pénicillinase acquise :*

La production de pénicillinase acquise confère différents niveaux de résistance en fonction de la quantité d'enzyme produite. Le phénotype peut donc varier entre une résistance limitée aux amino et carboxypénicillines, qui nécessitera une interprétation des résultats des uréidopénicillines de sensible en intermédiaire, et une résistance à haut niveau à toutes les pénicillines associées ou non aux inhibiteurs de β -lactamases et aux céphalosporines de 1^{re} génération, voire celles de 2^{ème} génération. Le phénotype d'expression faible est principalement observé chez les espèces de Proteae. Dans de rares cas, l'hyperproduction de pénicillinase engendre une diminution de sensibilité à la ceftazidime, associée à une résistance à toutes les pénicillines, seules ou associées aux inhibiteurs et aux céphalosporines de 1^{ère} et 2^{ème} génération. Ce dernier phénotype de résistance se distingue difficilement de celui conféré par les BLSE acquises [49,52].

2. *Pénicillinase résistante aux inhibiteurs :*

Les pénicillinases résistantes aux inhibiteurs sont principalement de type TEM (TRI). Elles confèrent généralement une résistance aux amino et carboxypénicillines seules ou en association avec les inhibiteurs. La résistance aux uréidopénicillines est plus faible voire absente et l'association pipéracilline-tazobactam, bien que plus bactéricide, est généralement bactériostatique. La correction des résultats sensibles des uréidopénicillines en intermédiaires est réalisée comme précédemment. Les enzymes résistantes aux inhibiteurs de type OXA (β -lactamases de classe D) sont responsables d'un plus haut niveau de résistance incluant l'association pipéracilline-tazobactam, souvent une

sensibilité intermédiaire aux céphalosporines de 1^{ère} génération (C1G) et parfois une résistance intermédiaire aux céphalosporines de 4^{ème} génération (C4G) [49.56]

3. β -lactamase à spectre étendu :

Les BLSE sont des enzymes de classe A plasmidiques, qui présentent un potentiel de diffusion et une prévalence justifiant une surveillance épidémiologique. Elles confèrent une résistance à toutes les pénicillines, aux céphalosporines de 1^{ère} et 2^{ème} génération et à au moins une céphalosporine de 3/4^{ème} génération (C3/4G) ou à l'aztréonam. La sensibilité aux associations pénicillines-inhibiteurs de β -lactamases est souvent conservée. Cependant, le phénotype de résistance varie avec la nature de la BLSE produite et selon leur niveau de production. L'association pipéracilline-tazobactam est l'association pénicilline-inhibiteur la plus souvent active. La mise en évidence des BLSE repose sur la détection d'une synergie entre au moins une C3/4G ou l'aztréonam et le clavulanate. Cette détection peut être difficile chez les espèces du genre *Proteus* du fait d'une moindre production de ces enzymes [49].

4. Céphalosporinase de haut niveau :

L'hyperproduction d'une céphalosporinase confère une résistance à au moins une C3G. Une résistance est observée à toutes les pénicillines seules ou en association avec des inhibiteurs ainsi qu'à toutes les céphalosporines de 2^{ème} génération (C2G) et aux céphamycines (sauf *Hafnia alvei*). Les C4G ne sont généralement pas touchées.

Ce phénotype est principalement observé chez les entérobactéries du groupe 3 en cas de dérépression partielle ou totale du gène codant leur

céphalosporinase naturelle. L'acquisition de céphalosporinases plasmidiques peut engendrer le même phénotype de résistance. Leur production est alors constitutive sauf pour les enzymes plasmidiques DHA ou CFE dont le gène plasmidique est associé au gène de régulation ampR.

Des images d'antagonisme sont observées pour les souches produisant ces familles d'enzymes. Chez *Escherichia coli*, la surexpression de la céphalosporinase varie entre deux extrêmes : une production comparable à celle observée chez les entérobactéries du groupe 3, avec une résistance aux aminopénicillines (seules ou en association avec les inhibiteurs) et aux C1G voire aux C2G, et une hyperproduction comparable à celle évoquée ci-dessus[49].

5. Hyperproduction d'enzymes chromosomiques (autre que les céphalosporinases de classe C)

Chez certaines espèces du groupe 2 (*Klebsiella oxytoca*), du groupe 4 (*Serratia fonticola*) et chez toutes les espèces des groupes 5 et 6, l'hyperproduction de l'enzyme chromosomique par mutation du promoteur ou du système de régulation peut aboutir à des phénotypes proches voire identiques à ceux conférés par les BLSE plasmidiques sans présenter le même risque de diffusion épidémique. Dans le cas de *Klebsiella oxytoca*, on observe cependant un phénotype typique associant une résistance à toutes les pénicillines seules ou en association avec des inhibiteurs et une résistance prédominant à l'aztréonam, plus rarement aux céfotaxime et ceftriaxone et pratiquement jamais à la ceftazidime. Pour les autres espèces, le phénotype est difficile à distinguer de celui d'une BLSE plasmidique, mais ces dernières restent peu prévalentes dans ces espèces [49].

6. Carbapénèmase :

Trois familles principales de carbapénèmases sont retrouvées chez les entérobactéries.

❖ Carbapénèmase de type OXA-48/OXA-181 (β -lactamase de classe D) Les carbapénèmases de type OXA sont actuellement les carbapénèmases les plus fréquentes en France. Elles sont principalement observées chez *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* et *Enterobacter spp.* Elles confèrent une résistance identique à celle provoquée par les autres enzymes OXA évoquées précédemment. Il s'ajoute une diminution de sensibilité aux carbapénèmes, principalement l'ertapénème ($\text{CMI} \geq 0,38 \mu\text{g/ml}$). Des niveaux élevés de résistance sont observés en cas d'association avec d'autres mécanismes de résistance, notamment une baisse de la perméabilité.

❖ Carbapénèmases métallo-enzyme ou MBL (β -lactamase de classe B) Les souches produisant les métallo- β -lactamases (VIM, IMP, NDM) sont intermédiaires ou résistantes à presque toutes les β -lactamines, y compris les céphamycines et les associations pénicillines-inhibiteurs, aux céphalosporines notamment la ceftazidime et à certains, voire tous les carbapénèmes, mais restent sensibles à l'aztréonam. Ces enzymes peuvent être mises en évidence par le biais de synergie entre des inhibiteurs chélatant les ions métalliques comme l'EDTA ou l'acide dipicolinique et les carbapénèmes ou la ceftazidime.

❖ Carbapénèmase de type KPC et autres carbapénèmase de classe A Les carbapénèmases de type KPC confèrent une résistance à toutes les β -lactamines, y compris les céphamycines, et à certains, voire tous les carbapénèmes. Bien qu'appartenant aux β -lactamases de classe A, elles sont peu inhibées par les inhibiteurs traditionnels tel que le clavulanate, mais sont sensibles à l'action inhibitrice de certains acides boroniques qui sont parfois

utilisés dans les tests de détection. D'autres carbapénèmases de classe A β (GES, IMI, Sme, NMC-A) engendrent une diminution de sensibilité aux carbapénèmes. Elles restent rares. Les carbapénèmases de type NMC-A (*Enterobacter cloacae*), Sme (*Serratia marcescens*) sont particulières car produites à partir de gènes chromosomiques acquis et inductibles. Leur niveau de production est faible et n'induit pas de résistance aux céphalosporines de 3e et 4e génération [49,57].

Les entérobactéries sont de plus en plus résistantes aux antibiotiques. La résistance aux bêtalactamines est principalement due à BLSE, enzymes qui hydrolysent l'ensemble des pénicillines ou céphalosporines à l'exception des céphamycines et des carbapénèmes. Les EBLSE ont émergé dans les années 1980 : elles étaient alors principalement représentées par *Klebsiella pneumoniae* et quasi exclusivement responsables d'infections nosocomiales. Depuis les années 1990 avec l'émergence des bêtalactamases de type CTX-M, les BLSE sont de plus en plus fréquemment retrouvées chez *Escherichia coli* et dans les infections communautaires [48].

En effet contrairement aux autres bactéries multi résistantes qui s'expriment en général en milieu nosocomial, l'apparition des CTX-M a changé la donne pour les entérobactéries BLSE qui sont majoritairement retrouvées en ville. Une étude canadienne réalisée entre Mai 2004 et Avril 2006 montre que 72% des entérobactéries BLSE isolées étaient d'origine communautaire.

L'autre changement qui a accompagné l'apparition des CTX-M est le passage progressif des *Escherichia coli* depuis le début des années 2000 comme l'espèce bactérienne la plus concernée par l'émergence des BLSE. Le tableau qui suit montre ainsi l'évolution de la répartition des espèces productrices de BLSE entre 2004 et 2008 selon une étude menée en France [58].

**Tableau 3 : Prévalence des entérobactéries productrices de BLSE en France
2004-2008**

BACTERIES	2004 (%)	2008 (%)
<i>Escherichia Coli</i>	18	58
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	18	15
<i>Enterobacter aérogènes</i>	36	8
<i>Enterobacter Cloacae</i>	6	10

En France, en 2012, plus de 20% des infections invasives à *Klebsiella pneumoniae* et 10% des infections invasives à *Escherichia coli* étaient résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération. La très grande majorité de ces infections étaient dues à des EBLSE.

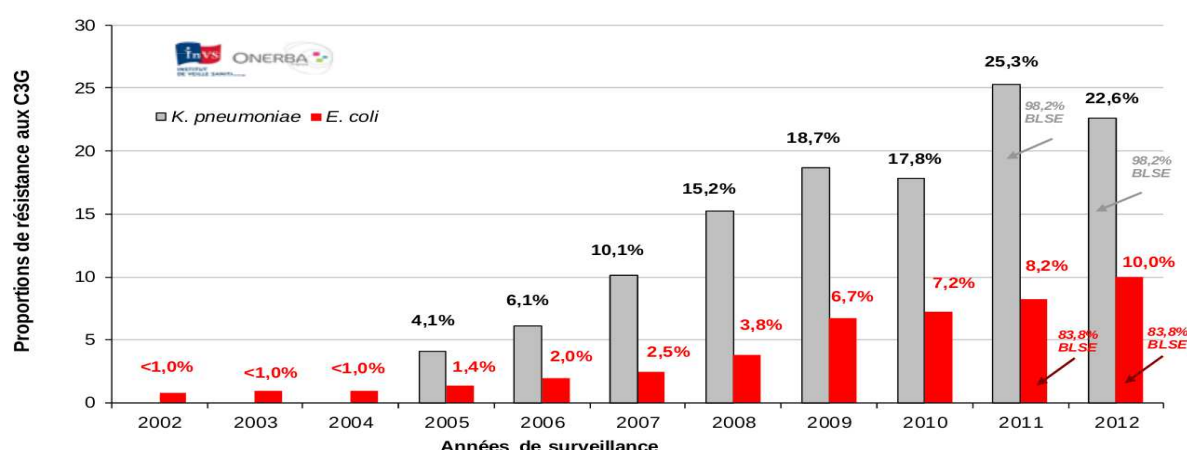


Figure 11 : Résistance aux Céphalosporines de 3^{ème} génération chez *Klebsiella Pneumoniae* et *Escherichia coli* dans les infections invasives, France, 2002 – 2012, Données EARS-Net France (Onerba – InVS)

Les enquêtes épidémiologiques menées en 2006 et 2012 en France montrent que la prévalence des patients infectés à entérobactéries résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération a globalement augmenté de 38% entre ces

deux années. et que la prévalence des patients traités par céphalosporine de 3^{ème} génération a fortement augmenté (+48%) à l'hôpital (notamment pour la ceftriaxone : +83%) ainsi que celle des patients traités par carbapénèmes (+54%).

Ces tendances sont problématiques car elles favorisent non seulement l'émergence et la diffusion des EBLSE, mais aussi celles des entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) [48,59].

Les EPC sont des bactéries dites hautement résistantes et émergentes (BHRe). Elles sont identifiées de plus en plus fréquemment dans le monde. Chez les entérobactéries, les carbapénémases les plus fréquemment décrites sont les bêtalactamases de type KPC, OXA-48 et IMP/VIM. Elles conduisent à une inefficacité partielle ou totale des antibiotiques de la classe des carbapénèmes, traitements de dernier recours. L'émergence et la diffusion des EPC peuvent ainsi être à l'origine d'infections difficiles voire impossibles à traiter [48,60].

Selon les données du réseau EARSNet, la proportion de souches issues de prélèvements invasifs et résistantes aux carbapénèmes était stable et <1% en 2011 en France pour *Klebsiella pneumoniae* (Figure 12) et pour *Escherichia coli*. En comparaison, cette proportion pour *Klebsiella pneumoniae* était en forte augmentation et supérieur à 25% dans deux pays : la Grèce (68,2%) et l'Italie (26,7%) [48].



Figure 12 : Pourcentage de résistance au carbapénèmes chez *Klebsiella pneumoniae* dans les infections invasives, données EARS-Net, 2011.

II- EVOLUTION DE LA RESISTANCE BACTERIENNE DES STAPHYLOCOQUES

Le staphylocoque est l'une des meilleures illustrations de l'évolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques. La mortalité des patients présentant une bactériémie à *Staphylococcus aureus* était proche de 80% avant l'utilisation des antibiotiques. L'apparition de la pénicilline, au début des années 40 a permis une amélioration considérable du pronostic de ces patients.

Cependant dès 1942, des Staphylocoques résistants à la pénicilline (avec un plasmide codant pour la pénicillinase) ont été identifiés, tout d'abord dans les hôpitaux, puis rapidement au sein de la communauté. Vingt ans après l'introduction de la pénicilline, 80% des souches de *Staphylococcus aureus*

isolées y sont résistantes. Ce schéma se reproduit en 1961 lors de l'introduction de la méthicilline. L'utilisation de ce nouvel antibiotique est rapidement suivie de l'apparition de souches résistantes à la méticilline, et ce, dès l'année suivante. De plus, il s'avère que ces dernières sont également peu sensibles voire résistantes aux autres classes d'antibiotiques [61].

Résistance à la pénicilline G

La résistance des staphylocoques est liée à l'acquisition d'un plasmide producteur de pénicillinase. La prévalence des souches de *Staphylococcus aureus* contenant ce plasmide n'a cessé d'augmenter pour atteindre 90-95 % des isolats cliniques dès les années 1960, rendant la pénicilline initialement très efficace contre les staphylocoques inutilisables. Cette diffusion est attribuable à l'utilisation généralisée des pénicillines, responsable de la sélection de souches résistantes à cet antibiotique [62].

La sécrétion de pénicillinases est présente chez 70 à 90 % des *Staphylococcus aureus*. Lorsque le laboratoire de bactériologie signale une résistance à la pénicilline (sans résistance à l'oxacilline), celle-ci implique aussi une résistance à l'ampicilline, l'amoxicilline, la ticarcilline et à la pipéracilline. En revanche, les pénicillines associées à un inhibiteur de pénicillinase (acide clavulanique, sulbactam ou tazobactam) ou les bêtalactamines insensibles aux pénicillinases (céphalosporines, imipenem) restent actives. Fait important en pratique, les céphalosporines de troisième génération (céfotaxime, ceftriaxone) sont dix fois moins actives que l'oxacilline sur le staphylocoque, ce qui rend leur utilisation illogique en dehors des cas d'infections mixtes [63].

Résistance à la méticilline :

Les pénicillines M (méticilline, oxacilline). Ces antibiotiques, insensibles aux pénicillinases de *Staphylococcus aureus* sont et restent les antibiotiques de choix dans le traitement des infections staphylococciques, L'introduction de ces antibiotiques en 1959 a été de la même façon à l'origine de la sélection de souche de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline dès 1961 [62].

La résistance à la méticilline est liée à l'acquisition d'un gène supplémentaire mec codant pour une PLP additionnel dénommé PLP2a ou PLP2c en fonction du type de gène mec. Les PLP sont impliquées dans la biosynthèse et le remaniement du peptidoglycane. La résistance des SARM aux bêta-lactamines s'explique par la faible affinité des bêtalactamines aux PLP2a et PLP2c. Les gènes mec sont portés par des éléments génétiques mobiles appelés « staphylococcal cassette chromosome » (SCCmec) intégrés dans le chromosome. Ces fragments d'ADN, présents chez tous les SARM, varient en taille et composition, onze types SCCmec ont été décrits à ce jour. Certains SCCmec contiennent des gènes de résistance supplémentaires localisés dans les plasmides intégrés codant pour des résistances aux aminosides, macrolides et cyclines, rendant la souche multi-résistante. Les SCCmec contiennent aussi des gènes de recombinases responsables de l'intégration et de l'excision de l'élément génétique. Il existe donc en fonction du fond génétique de la souche de *Staphylococcus aureus* et du type de SCCmec acquis, une multitude de SARM différents [62,64,65].

La première épidémie de SARM en milieu hospitalier est survenue en Angleterre dès 1963. Depuis, des souches de SARM se sont diversifiées et les souches de SARM ont diffusé d'hôpitaux en hôpitaux sur l'ensemble de la planète pour atteindre une incidence moyenne d'environ 30 % dans de

nombreux pays. La mortalité associée aux infections invasives à SARM est d'environ 20 % faisant des infections à SARM une des causes principales de mortalité d'origine bactérienne. Le cantonnement pendant 30 ans des SARM à l'hôpital a été attribué à l'avantage sélectif que leur procure la résistance aux antibiotiques vis-à-vis des souches sensibles à la méticilline dans cet écosystème [62,66].

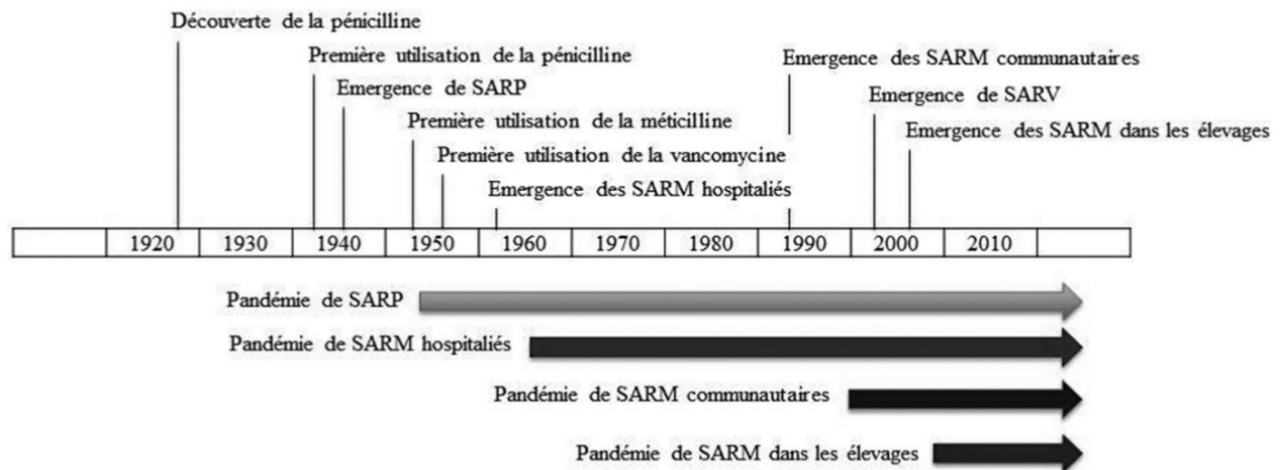


Figure 13 : Émergence de la multi-résistance de *Staphylococcus aureus* [62]

Ainsi, pendant longtemps, les SARM ont été uniquement un problème de santé publique hospitalier. Or à partir des années 90, les premiers cas d'infections à SARM en milieu communautaire ont été décrits chez des patients en bonne santé et n'ayant aucun lien avec le milieu hospitalier. En quelques années, de telles infections ont été décrites à travers le monde, d'abord en Australie, puis aux États-Unis, et en France et en Europe.

Ces souches, appelées SARM communautaires, différaient des souches alors en circulation dans les hôpitaux par leur fond génétique, le type de SCCmec et leur plus faible niveau de multi-résistance. De façon intrigante, les

souches de SARM communautaires étaient aussi différentes entre elles d'un continent à l'autre, indiquant l'émergence quasi simultanée de différentes souches de SARM communautaires à travers le monde.

Ces souches ont atteint les pays n'ayant pas historiquement de problème de SARM comme les pays de l'Europe du nord et ont envahi la communauté de pays industrialisés comme les États-Unis où la moitié des infections à *Staphylococcus aureus* est liée à la diffusion de cette souche et donc environ 50 % des infections à *Staphylococcus aureus* communautaires sont liées à une souche résistante à la méticilline. Depuis ces souches diffusent de continent en continent, atteignant le milieu hospitalier et acquièrent des résistances associées rendant maintenant difficile la différenciation des souches de SARM communautaires des souches de SARM hospitaliers à la simple lecture de l'antibiogramme [62,67].

La dernière épidémie en date de SARM concerne celle qui a commencé au début des années 2000 dans les élevages de porcs et de veaux. Elle est apparue aux Pays Bas et au Danemark, des pays à très faible incidence de SARM hospitaliers et communautaires. À nouveau, nous avons à faire à des souches différentes de SARM précédemment décrites. L'utilisation de zinc et de tétracycline dans les aliments pour le bétail est probablement à l'origine de la sélection de ces souches car l'élément génétique SCCmec spécifique des souches de SARM d'élevage contient un gène de résistance au zinc et elles possèdent toutes le gène codant pour la résistance à la tétracycline. Ces souches colonisent et parfois infectent les humains en contact avec les élevages contaminés par de telles souches. Ce qu'il y a de plus inquiétant est que ces souches sont fréquemment retrouvées dans la viande provenant de ces animaux (10 à 30 % en fonction des études) et que la viande semble constituer un vecteur

de contamination humaine. Or, le Danemark et les Pays-Bas sont d'importants exportateurs de bétail et de viande [62,68].

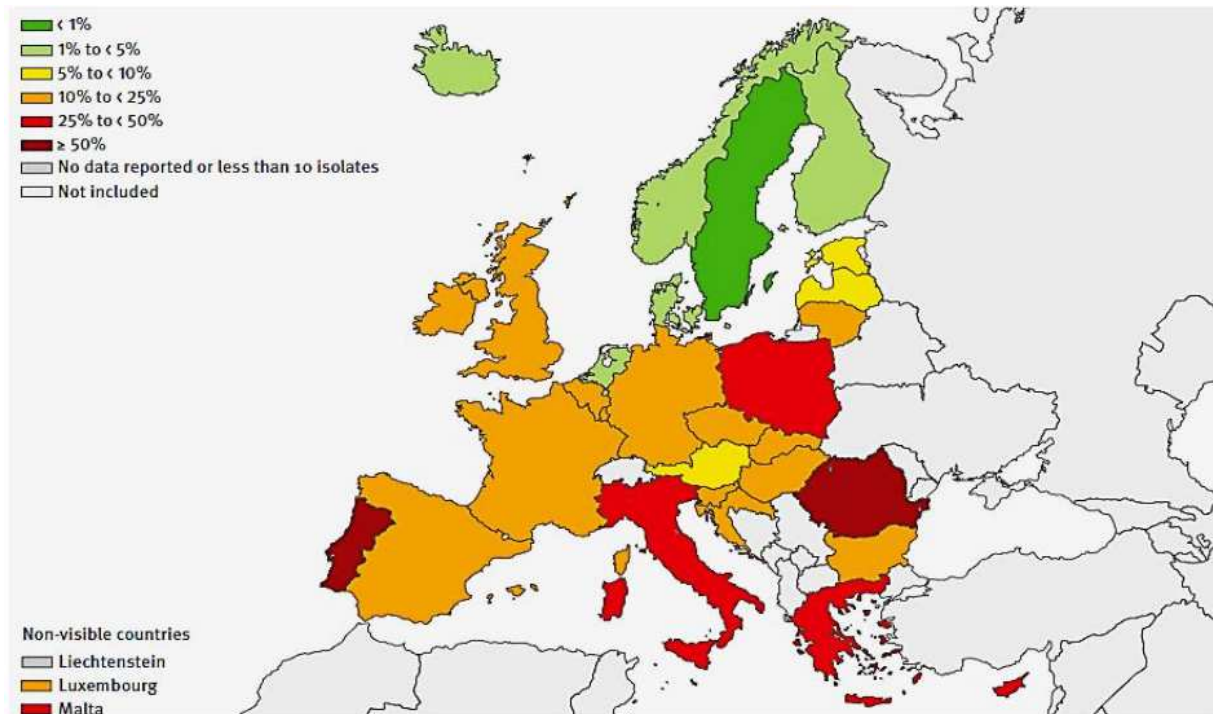


Figure 14 : *Staphylococcus aureus*, pourcentages de souches résistantes (SARM), par pays, UE/EEA, 2012 [69].

Résistances aux glycopeptides

Les glycopeptides, vancomycine et teicoplanine, sont des antibiotiques qui comme les bêtalactamines inhibent la synthèse de la paroi bactérienne. Pendant longtemps, les glycopeptides ont été les antibiotiques de recours lors d'infection à *Staphylococcus aureus* résistant aux antibiotiques et plus précisément les pénicillines M. Ainsi, la vancomycine qui a été commercialisée en 1956 fut d'abord pour le traitement des infections provoquées par les souches de *Staphylococcus aureus* producteur de pénicillinase avant la commercialisation

de pénicilline M, plus facile à manier et moins toxique (cette toxicité étant due à des impuretés dans les préparations initiales). Les études lors du développement de la vancomycine montrant que la sélection de mutants résistants à cet antibiotique était difficile, ont fait de cet antibiotique le traitement de référence des infections à SARM.

C'est avec la commercialisation de la teicoplanine dans les années 1980 qu'ont été décrites les premières souches de staphylocoques non aureus de sensibilité diminuée à la teicoplanine mais toujours sensibles à la vancomycine dans un premier temps, puis en 1987, la première souche de *Staphylococcus haemolyticus* résistante à la teicoplanine et intermédiaire à la vancomycine. La même année a été décrite la première souche de *Staphylococcus aureus* intermédiaire à la teicoplanine.

Les souches de *Staphylococcus aureus* de sensibilité diminuée aux glycopeptides sont restées anecdotiques jusqu'en 1990 pour atteindre une incidence actuelle d'environ 1 % mais varie d'une étude à une autre car depuis la découverte de telles souches persiste une controverse à la fois sur leur définition et les méthodes de détection d'autant que le support moléculaire de cette diminution de sensibilité n'est pas complètement élucidé.

À côté de cette diminution de sensibilité aux glycopeptides, la possibilité de développement d'un haut niveau de résistance aux glycopeptides de *Staphylococcus aureus* par acquisition du gène vanA a été soupçonnée dès les années 1990 à partir de données expérimentales. La première souche de *Staphylococcus aureus* vanA a été identifiée en 2002 aux États-Unis et depuis 8 nouvelles souches sont décrites dans le même pays et ailleurs dans le monde (deux autres en Iran et en Inde, cas non vérifiés). Pour la plupart de ces souches, l'acquisition du gène vanA s'est faite à partir d'une souche d'entérocoque dans

le cadre de plaies chroniques mixtes à *Enterococcus faecium* ayant un plasmide Inc-18-like *vanA* et à *Staphylococcus aureus* ayant un plasmide *psk41*-like qui favorisent le transfert génétique inter-espèce de *vanA*. En dépit des craintes initiales, seules de rares souches de *Staphylococcus aureus* ont acquis l'opéron *vanA* (tous des SARM) et elles n'ont pas disséminé [62].

Aujourd'hui, suite à cette résistance de *Staphylococcus aureus* aux glycopeptides, on a recours à un nouvel antibiotique de la famille des oxazolidinones représentée par le linézolide qui est un inhibiteur de la synthèse protéique, c'est un antibiotique bactériostatique très actif sur *Staphylococcus aureus*, incluant les SARM, il existe de rares souches de *Staphylococcus aureus* résistantes au linézolide, la présence de souche résistante à cet antibiotique nécessite le traitement par la tigécycline qui appartient au sous-classe de glycycline dérivée des tétracyclines, cet antibiotique à spectre large est actif contre les souches de staphylocoques hébergeant les classiques mécanismes de résistance aux tétracyclines, les souches de staphylocoques résistantes au tigécycline sont exceptionnelles [70].

Résistances aux aminosides

L'utilisation de l'aminoside répond au souhait d'obtenir une synergie bactéricide avec un inhibiteur de la paroi bactérienne (glycopeptide ou bêta-lactamine). Il existe trois types d'enzymes de résistance, chacune d'entre elles conférant un phénotype de résistance spécifique aux aminosides (tableau 4). La résistance à la kanamycine traduit la présence d'une enzyme inactivatrice aminoglycoside phosphotransférase (3')-III, qui fait perdre la synergie aussi avec l'amikacine. La résistance à la kanamycine et à la tobramycine due à la production d'une aminoglycoside nucléotidyltransférase (4') (4'') fait perdre la

synergie avec ces aminosides et avec l'amikacine. La résistance à la gentamicine due à la synthèse d'une enzyme bi-fonctionnelle, aminoglycoside acétyltransférase (6')-phosphotransférase (2'') fait perdre la synergie entre les inhibiteurs de synthèse de paroi et tous les aminosides (sauf la streptomycine) [63].

Tableau 4 : Phénotypes de résistance aux aminosides chez les staphylocoques et leurs conséquences sur la synergie avec les inhibiteurs de synthèse de paroi (glycopeptides et bêta-lactamines).

<i>Résistance</i>	<i>Conséquence pour la synergie avec les inhibiteurs de paroi</i>
Kanamycine	Pas de synergie avec amikacine
Kanamycine-tobramycine	Pas de synergie avec amikacine-tobramycine
Kanamycine-tobramycine-gentamicine	Pas de synergie avec gentamicine, tobramycine, amikacine, nétilmicine

Résistances aux fluoroquinolones

Les résistances du staphylocoque aux fluoroquinolones sont liées à des mutations dans les cibles, qui sont l'ADN gyrase et la topo-isomérase IV bactériennes, impliquées dans la synthèse de l'ADN bactérien. La résistance est croisée entre les diverses fluoroquinolones actuellement disponibles (péfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacine, lévofloxacine). La moxifloxacine, conserve des CMI relativement basses (1 à 2 mg ·L-1) pour environ la moitié des souches résistantes à l'ofloxacin, mais ces CMI sont dix fois plus élevées que pour les souches sensibles et ne permettent probablement pas d'espérer une activité thérapeutique suffisante [63].

Résistances aux macrolides, lincosamides, streptogramines

L'érythromycine, la josamycine, la spiramycine sont de médiocres antistaphylococciques. En revanche, la clindamycine, peu utilisée en France en raison de ses effets indésirables, a des propriétés antistaphylococciques intéressantes, notamment par ses capacités de diffusion tissulaire.

Deux antibiotiques du groupe des streptogramines sont disponibles : par voie orale, la pristinamycine, et par voie parentérale, l'association quinupristine/dalfopristine. Elles se composent toutes deux de facteurs A et B, réunis pour apporter une synergie bactéricide antistaphylococcique.

Le mode le plus fréquent des résistances aux macrolides et aux lincosamides résulte de la production d'une enzyme d'origine plasmidique qui modifie la cible ribosomale par méthylation. La résistance est croisée entre les macrolides, les lincosamides et les streptogramines B (pristinamycine I et quinupristine), d'où son nom de MLSB, car ces antibiotiques ont des sites de fixation communs.

La résistance MLSB est dite inductible quand la méthylase est produite seulement en présence de macrolide inducteur, ou constitutive, lorsque la production est permanente, indépendante de l'antibiotique. La production de méthylase inductible n'entraîne de résistance qu'aux antibiotiques inducteurs, qui sont les macrolides à noyau à 14 et 15 atomes (érythromycine, roxithromycine, clarithromycine, dirithromycine, azithromycine) alors que les macrolides à noyau à 16 atomes (josamycine et spiramycine), les lincosamides (clindamycine et lincomycine) et les streptogramines B (pristinamycine I et quinupristine) restent actifs car non inducteurs. L'utilisation de la clindamycine ou d'un macrolide à noyau à 16 atomes est néanmoins déconseillée en raison d'un risque élevé de sélection de mutants constitutifs en présence de ces

antibiotiques. La production constitutive de méthylase induit une résistance croisée à tous les antibiotiques de la famille, à l'exception des streptogramines. En effet, pour ces dernières, l'effet synergique des composants A et B permet le maintien de l'activité in vitro. Le marqueur de la résistance de type constitutif est la résistance à la clindamycine. La plupart des SARM présentent une résistance MLSB constitutive [63].

Résistances à rifampicine, fosfomycine, acide fusidique

Les résistances se font essentiellement par mutation survenant à des fréquences élevées. Les résistances plasmidiques existent pour la fosfomycine et l'acide fusidique mais rares. La fréquence élevée des mutations rend obligatoire l'utilisation de ces agents en association [63].

III- EVOLUTION DE LA RESISTANCE BACTERIENNE DES MENINGOCOQUES

Le méningocoque, *Neisseria meningitidis*, est une cause encore fréquente de méningites bactériennes communautaires. Bien qu'en baisse constante depuis le début des années 80, les infections à méningocoque restent un problème de santé publique. Le taux annuel d'incidence des infections à méningocoque est actuellement en France d'environ 0,7 à 1/100 000 habitants, avec une morbidité et une mortalité plus élevées aux âges extrêmes de la vie. La très grande sensibilité de *Neisseria meningitidis* à la pénicilline a permis de réduire spectaculairement, dès le début des années 50, la mortalité des infections méningococciques, qui s'est ensuite stabilisée aux environs de 10 %. Bactérie réputée très sensible aux antibiotiques, cette espèce n'a été touchée par la résistance acquise qu'à partir du milieu des années 80, à l'exception des

sulfamides dont la résistance acquise est connue depuis 1963.

Actuellement, l'augmentation progressive, en France, du nombre de souches de sensibilité diminuée aux pénicillines, l'apparition de souches résistantes au chloramphénicol, qui est le produit de choix pour la thérapeutique dans les pays en voie de développement, et de souches résistantes à la rifampicine, qui est le produit recommandé pour la prophylaxie, font reconsidérer le problème de la sensibilité aux antibiotiques chez *Neisseria meningitidis* [71].

Résistance acquise aux pénicillines :

Si les souches productrices de bêtalactamases sont rares, celles montrant une sensibilité diminuée à la pénicilline augmentent.

Pour les souches sensibles à la pénicilline G, les CMI sont $\leq 0,06$ mg/l. Les concentrations de pénicilline G atteintes dans le LCR avec une posologie de 250 000 U/kg sont de 1 μ g/ml une heure après l'injection et se maintiennent à 0,8 μ g/ml pendant les quatre heures qui suivent.

La production d'une bêtalactamase n'a jusqu'à ce jour été décrite que pour quatre souches : deux provenant d'Espagne, une d'Afrique du Sud et une du Canada. Les CMI de la pénicilline G varient de 2 à 4 mg/l à plus de 256 mg/l. Ces bêtalactamases de type TEM-1 sont d'origine plasmidique et transférables in vitro du gonocoque au méningocoque [71].

La sensibilité diminuée à la pénicilline G (CMI = 0,125-1 mg/l) et aux aminopénicillines est beaucoup plus fréquente et est due, au moins en partie, à une diminution d'affinité de la PLP-2. Cette résistance est liée à un gène penA modifié, qui est une mosaïque comportant des fragments du gène des méningocoques péni-S et du gène d'espèces voisines commensales de la flore

rhinopharyngée intrinsèquement moins sensibles à la pénicilline, comme *Neisseria flavescens* ou *Neisseria cinerea*.

Ce gène code pour une PLP-2 hybride d'affinité diminuée à la pénicilline, qui se traduit par une augmentation d'un facteur 5 à 10 des CMI des pénicillines. Un transfert du gène penA de *Neisseria flavescens* vers *Neisseria meningitidis* a pu être obtenu par transformation in vitro. Ce mécanisme, associé éventuellement à une diminution de perméabilité de la membrane externe des souches vis-à-vis desquelles les CMI sont les plus hautes, pourrait rendre compte de la baisse de sensibilité à la pénicilline G et aux aminopénicillines. Les CMI des autres bêtalactamines vis-à-vis de ces souches augmentent, mais les céphalosporines de troisième génération comme le céfotaxime et surtout la ceftriaxone gardent une excellente activité.

Cette résistance de bas niveau aux pénicillines, signalée en Espagne dès 1985, est apparue ailleurs et progresse actuellement dans toute l'Europe, aux États-Unis et au Canada. Elle a été mise en évidence en France pour la première fois en 1991 chez une souche de séro groupe B isolée d'un prélèvement bronchique et touchée, en 1996, 18 % des souches adressées au Centre national de Référence. Cette résistance est rencontrée chez des souches isolées à partir de liquide céphalorachidien, d'hémocultures ou de prélèvements bronchiques, de provenance géographique différente et de sérogroupes différents : essentiellement sérogroupes B et C avec prédominance du séro groupe B en France. L'étude des marqueurs épidémiologiques des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline montre une grande variété de profils génotypiques et suggère que le transfert horizontal des gènes joue un rôle important, à côté d'une transmission clonale limitée [71,72,73].

Résistance aux autres familles d'antibiotiques

- Les sulfamides :

Ces produits ont été intensivement utilisés en thérapeutique et en prophylaxie vis-à-vis des infections à méningocoque depuis la fin des années 30, avec une efficacité remarquable. Analogues structuraux de l'acide para-aminobenzoïque, ces produits agissent comme des inhibiteurs compétitifs de l'enzyme dihydropteroate synthétase (DHPS), bloquant ainsi la synthèse des folates. Les premières résistances sont apparues en 1963 et sont liées à la présence de gènes altérés de l'enzyme DHPS produisant des variants résistants aux sulfamides. Ces résistances sont actuellement très répandues (environ la moitié des souches de méningocoque adressées au Centre national de Référence en 1996) et, jusqu'à preuve du contraire, les sulfamides doivent être abandonnés dans la prophylaxie et le traitement des infections à méningocoque [71].

- Le chloramphénicol :

Pour les souches sensibles au chloramphénicol, les CMI sont comprises entre 0,12 et 2 mg/l et donc inférieures aux concentrations obtenues dans le LCR, qui atteignent, dès la troisième heure, 6 mg/l à la dose de 100 mg/kg/j i.v. La résistance acquise est encore exceptionnelle, mais des souches de séro groupe B résistantes de haut niveau (CMI > 64 mg/l), produisant une chloramphénicol-acétyl-transférase, ont émergé depuis 1987 au Vietnam. La diffusion de ces souches pourrait avoir des conséquences graves dans les pays en voie de développement, où le chloramphénicol en suspension huileuse est encore largement utilisé dans les épidémies de méningites cérébrospinales du fait de son efficacité remarquable et de son coût modeste [71,74].

- La rifampicine :

La rifampicine se lie à la sous-unité β (codée par le gène *rpoB*) de l'ARN polymérase et empêche ainsi la transcription de l'ADN en ARN. Les résistances à la rifampicine sont dues à des mutations au niveau du gène *rpoB*, combinées ou non à une diminution de perméabilité, et déterminent des niveaux variables de résistance, avec souvent des CMI très élevées (≥ 256 mg/l). La rifampicine donne des concentrations salivaires de l'ordre de 0,25 mg/l après une prise orale de 600 mg et les CMI sont comprises entre $\leq 0,007$ et 0,25 mg/l pour les souches sensibles. Les résistances sont encore rares : 0,02 % des 635 souches adressées au Centre national de Référence en 1995 en France.

Le risque d'augmentation du nombre de souches résistantes de méningocoques lié à l'utilisation de la rifampicine et la description d'échecs de la chimioprophylaxie avec la rifampicine et la spiramycine ont conduit à évaluer, comme alternative pour la prophylaxie, d'autres molécules comme les fluoroquinolones, qui obtiennent des taux élevés d'éradication du portage rhinopharyngé : Rekonen, dans une étude randomisée, évalue la ciprofloxacine contre placebo chez 118 porteurs (61 porteurs sous ciprofloxacine, 250 mg par jour pendant quatre jours et 59 porteurs dans le groupe placebo), et obtient une éradication du portage de 96 % contre 13 % dans le groupe placebo.

Les CMI de la ciprofloxacine vis-à-vis des souches sensibles sont comprises entre 0,007 et 0,06 mg/l et ne varient pas avec le phénotype de résistance vis-à-vis des pénicillines. Les concentrations sériques de ciprofloxacine sont aux alentours de 2 mg/l et de 0,5 mg/l dans les sécrétions respiratoires. Lors d'un essai en chimioprophylaxie, la ceftriaxone utilisée en dose unique (250 mg chez l'adulte et 125 mg chez l'enfant) s'est montrée plus efficace que la rifampicine (600 mg/j pendant deux jours chez l'adulte, 10 mg/kg

chez l'enfant) pour l'éradication du portage de *Neisseria meningitidis*. Cependant, l'indication en prophylaxie de produits proposés en thérapeutique doit a priori être évitée. Enfin, l'administration, en remplacement de la rifampicine, d'une dose unique d'azithromycine, macrolide à longue demi-vie (48 heures) et à bonne diffusion nasopharyngée, reste une alternative intéressante à évaluer [71].

IV- EVOLUTION DE LA RESISTANCE BACTERIENNE DES GONOCOQUES :

Les infections à gonocoques, aussi appelées blennorragies, connaissent une nette recrudescence depuis la fin des années 90. Tout aussi inquiétant, les souches responsables de ces infections sexuellement transmissibles (IST) résistent de plus en plus aux antibiotiques.

Les bactéries responsables des infections à gonocoques sont particulièrement nombreuses. Entre 2001 et 2012, les rédacteurs du BEH (Bulletin épidémiologique hebdomadaire) se sont intéressés à la sensibilité de 8 649 souches à plusieurs types d'antibiotiques.

Pénicilline, tétracycline et ciprofloxacine. Ces trois antibiotiques ont rencontré des résistances croissantes aux diverses souches de gonocoques. La proportion des souches résistantes à la tétracycline est notamment passée de 29% en 2001 à 56% en 2012. Ce pourcentage a grimpé de 14% en 2001 à 47% en 2006 pour la ciprofloxacine.

Mais le plus préoccupant concerne les molécules de la famille des céphalosporines de troisième génération. Elles représentent le traitement de première intention en France depuis 2005. Autrefois efficaces, ces antibiotiques sont confrontés à de plus en plus de résistance. La proportion de souches

résistantes au céfixime est passée de 0,7% en 2011 à 3% en 2012. Quant à la ceftriaxone, deux souches lui ont, pour la première fois, opposé une résistance en 2010. Si la tendance se poursuit, les malades risquent d'être confrontés à une impasse thérapeutique [75].

Les experts commencent à s'inquiéter sérieusement de la résistance aux antibiotiques des gonocoques, ces bactéries transmises sexuellement et qui frappent chaque année environ 20.000 personnes en France. L'OMS a exhorté gouvernements et médecins à renforcer la surveillance de cette infection bactérienne qui peut entraîner en l'absence de traitements des complications chez l'homme et chez la femme en particulier avec un risque de stérilité. Les symptômes sont souvent marqués.

«Cette bactérie, responsable d'urétrite chez l'homme et de cervicite chez la femme, se traite aujourd'hui par une injection de 500 milligrammes de ceftriaxone en intramusculaire, explique le professeur Michel Janier (responsable du centre des MST de l'hôpital Saint-Louis, Paris). Avant, nous avions d'autres choix. Le gonocoque est devenu résistant aux sulfamides à la fin des années 1930, puis il s'est mis à résister à la pénicilline, ensuite il a muté pour devenir insensible à d'autres antibiotiques comme les tétracyclines et les macrolides.» Une autre molécule de la famille des céphalosporines, la céfixime, peut être utilisée par voie orale, mais les taux sanguins ne sont pas suffisants aux doses usuelles pour venir à bout du gonocoque.

Par ailleurs, les antibiotiques de la famille des fluoroquinolones depuis cinq ans sont également devenus inactifs. «Depuis dix ans, poursuit le professeur Janier, des nouvelles souches sont apparues en Asie, et en particulier au Japon, contre lesquelles des doses de plus en plus fortes de ceftriaxone sont nécessaires pour obtenir la concentration minimale inhibitrice.» Ainsi, pendant longtemps,

une dose de 125 milligrammes était suffisante, puis 250 ; désormais, il faut 500 mg pour être assuré de guérir l'infection. Selon le Centre de référence des gonocoques de l'Institut Fournier à Paris, entre 10 et 15 % des souches commencent à devenir moins sensibles à ces antibiotiques [76].

A l'heure actuelle, les gonocoques résistants aux antibiotiques sont en nette augmentation. Ainsi, dans la période 2010–2012, 4,9% (4 sur 82) des souches de gonocoques testées à Bâle et Zurich se sont avérées résistantes à l'ancien traitement standard (oral) par céfixime.

Dans une autre étude, menée à Zurich et dans le nord-est de la Suisse entre 2007–2012, 11% (12 sur 109) des gonocoques ont été testés résistants à la céfixime; la résistance à la ceftriaxone (injectée) s'élevait à 2,4% (2 sur 85) dans les années 2007/08 et à 4,7% (2 sur 43) dans les années 2009/10. Jusqu'à présent, il ne s'agit pas de germes hautement résistants, puisque les concentrations inhibitrices minimales des souches résistantes envers les deux antibiotiques étaient comprises entre 0,125 et 0,25 mg/l.

En Suisse, aucun cas de gonorrhée ne répondant pas à la ceftriaxone n'a encore été rapporté. Il ne s'agit probablement que d'une question de temps avant que de telles situations ne se présentent en Suisse. En raison de l'augmentation des résistances observée à l'étranger, nous pouvons également présumer une détérioration de la situation en Suisse.

Par ailleurs, les résistances à la céfixime orale ont progressé bien plus vite que celles à la ceftriaxone injectable. Cette augmentation des résistances est allée de pair avec l'accroissement du nombre de cas d'IST telles que la syphilis, notamment chez les HSH. Les HSH ont tendance à avoir un plus grand nombre de partenaires sexuels, plus de partenaires anonymes et présentent plus fréquemment une gonorrhée (asymptomatique) du pharynx que les personnes

hétérosexuelles, ce qui complique le traitement efficace des partenaires et ainsi l'endigement des gonocoques.

Depuis quelques années, les fluoroquinolones (telles que la ciprofloxacine) ne sont plus recommandées pour le traitement de la gonorrhée, car les résistances sont fréquentes au niveau mondial. Dans l'étude suisse mentionnée, plus de 70% des gonocoques testés étaient résistants à la ciprofloxacine après 2007. Il est donc de plus en plus important de surveiller aussi bien l'augmentation du nombre de souches résistantes que leur niveau de résistance en Suisse [77].

Le recours à la spectinamycine (trobicine) reste toujours possible, cet antibiotique moins utilisé ces dernières années donne des meilleurs résultats à l'antibiogramme.

Les souches de gonocoques résistent aux antibiotiques par différents mécanismes, Ils sont résumés dans le tableau suivant [78] :

Tableau 5 : Supports génétiques de la résistance de *Neisseria gonorrhoeae* [78].

Antibiotiques	Gènes	Action	Mutations	Références
Pénicillines	<i>bla_{TEM-1}</i>	Production b-lactamase TEM-1		
	<i>penA</i>	Mutation de la protéine liant la pénicilline PBP2	Asp-346 ou AA340-570	(Spratt, 1988) (Lee, 2010)
	<i>ponA</i>	Mutation de la protéine liant la pénicilline PBP1	L421P	(Zhao, 2005)
	<i>pilQ</i>	Mutation de la sécrétine PilQ	E666	
Ceftriaxone	<i>porB</i>	Imperméabilité par mutation de la porine PIA ou PIB	G120K/A121D	(Zhao 2009) (Liao, 2011)
	<i>mtrR</i>	Diminution production du répresseur MTR	Mutation du promoteur	
		Mutation du répresseur MTR	- G45D/H105Y - A39T/H105Y - E202G	
	<i>penA</i>	Mutation de la protéine liant la pénicilline PBP2	- A501V/G542S - A501V/P551S	
Tétracyclines	<i>tetM</i>	Production de la protéine TetM protectrice du ribosome		
	<i>porB</i>	Imperméabilité par mutation de la porine PIA ou PIB	G120K/A121(D ou G ou N) V57M	(Olesky, 2002)
	<i>rpsJ</i>	Mutation protéine ribosomale S10	A39T ou G45D / R44H	(Hu 2005)
	<i>mtrR</i>	Diminution production du répresseur MTR		
Quinolones	<i>parC</i>	Topoisomérase ParC	S87R ou N / E91Q ou G	(Trees 1999)
	<i>gyrA</i>	DNA gyrase	S91F/D95G ou A	
Macrolides	<i>mtrR</i>	Diminution production du répresseur MTR	Mutation promoteur (déletion A, insertion T)	(Cousin 2003)
		Mutation du répresseur MTR	A39T ou G45D / R44H	
	<i>ermA,B,C,F</i>	Méthylation de l'ARNr 23S		(Roberts 1999)
	<i>mefA</i>	Protéine d'efflux		(Luna 2000)
	<i>mphA</i>	Modification enzymatique du macrolide (phosphotransférase)		
	<i>ereA , ereB</i>	Modification enzymatique du macrolide (estérase)		
	<i>rplD</i>	Mutation protéine ribosomale L4		
	<i>rplV</i>	Mutation protéine ribosomale L22		
Spectinomycine	<i>rms</i>	Mutation de l'ARNr 16S	G1064C and C1192U	(Galimand, 2000)

Les nouvelles recommandations de la CFSS (Commission fédérale pour la santé sexuelle) en matière de traitement de la gonorrhée, quelle que soit sa localisation, propose un traitement unique, à savoir une injection intramusculaire de ceftriaxone (dose unique de 500 mg), associée à de l'azithromycine orale (dose unique 1g). Cette recommandation vient répondre aux résistances croissantes à la céfixime orale. En outre, la dose recommandée de 500 mg tient également compte de la résistance croissante à la ceftriaxone constatée au niveau international (les recommandations précédentes étaient de 125 mg ou 250 mg), car des cas d'échec thérapeutique ont été rapportés avec la ceftriaxone 250 mg. La dose de 500 mg est aussi efficace contre la gonorrhée du pharynx, dont le traitement est plus difficile. L'objectif du double traitement par ceftriaxone et azithromycine est d'enrayer la progression de la résistance à la ceftriaxone. Une résistance simultanée aux deux antibiotiques est encore rare à l'heure actuelle et de ce fait, en cas de résistance partielle à la ceftriaxone, l'azithromycine soutiendra l'éradication du gonocoque. Par ailleurs, l'azithromycine sera efficace si le patient présente une infection concomitante aux chlamydiae [77].

V- EVOLUTION DE LA RESISTANCE BACTERIENNE DES HAEMOPHILUS

Haemophilus influenzae est une des principales espèces bactériennes responsable d'infections communautaires, soit locales, infections bronchopulmonaires et ORL par des souches non capsulées, soit invasives, méningites par des souches capsulées, le plus souvent de type b. L'incidence des manifestations invasives a considérablement diminué avec l'introduction et la généralisation du vaccin anti *Haemophilus b* en France au début des années

1990. Pour les souches non capsulées, le problème de la résistance aux antibiotiques est toujours d'actualité. Cette résistance concerne différentes familles d'antibiotiques et plus particulièrement les β -lactamines. En effet, la résistance à l'ampicilline par production de β -lactamases de type TEM-1 (exceptionnellement ROB-1) concerne près de 35 % des souches de *Haemophilus influenzae* en France. La diminution de sensibilité par modification de la cible des β -lactamines est moins fréquente atteignant 8 à 10 % des souches mais peut devenir préoccupante, touchant à la fois les aminopénicillines et à des degrés divers les céphalosporines orales et injectables [79,80,81].

Haemophilus influenzae est une espèce sensible à de nombreuses familles d'antibiotiques. Comme nombre d'espèces bactériennes, *Haemophilus influenzae* n'a pas été épargné par l'évolution de la résistance aux antibiotiques. Le niveau de résistance acquise pour les aminopénicillines, la tétracycline et le triméthoprime place *Haemophilus influenzae* dans les espèces inconstamment sensibles à ces antibiotiques. Cette espèce est naturellement résistante aux lincosamides et est classée comme résistante aux macrolides avec cycle à 16 atomes [82].

- Résistance à l'ampicilline :

L'ampicilline était l'antibiotique de référence, les premières souches résistantes à cet antibiotique sont apparues en 1970 et cette résistance n'a fait que croître.

La résistance est essentiellement liée à la production des bêtalactamases plasmidiques de type TEM1. Cette bêtalactamase est semblable à celle produite par *Escherichia coli*. D'autres bêtalactamases de type TEM-like ont été décrites. Il existe d'autres mécanismes de résistance, soit par altération d'origine

chromosomique des PLP, soit par résistance intrinsèque due à un défaut de perméabilité. Enfin les phénomènes de tolérance définis par une augmentation de la concentration minimale bactéricide de plus de 32 fois par rapport à la CMI ont également été observés. Cependant, le mécanisme de résistance principale est lié à la production de bêtalactamase de type TEM.

- Résistance à l'Amoxicilline :

Dans les années 1980, sont apparues des souches résistantes à l'amoxicilline mais non productives de β -lactamases.

Cette résistance peut être due à une altération d'origine chromosomique des PLP ou à une diminution de la perméabilité de la membrane externe aux antibiotiques. Ces deux modes de résistance sont beaucoup plus rares que la production de β -lactamases.

- Résistance au chloramphénicol :

La résistance au chloramphénicol est essentiellement liée à un mécanisme de résistance enzymatique par production de chloramphénicol acétyl-transférase. Cette enzyme est d'origine plasmidique et est souvent à l'origine d'une résistance combinée chloramphénicol-ampicilline.

Cette résistance concerne 3% des souches de *Haemophilus influenzae* et est associée dans deux tiers des cas à une résistance à l'ampicilline [83].

VI- EVOLUTION DE LA RESISTANCE BACTERIENNE DES PNEUMOCOQUES :

Le pneumocoque est un germe responsable d'infections souvent sévères : méningites primitives, pneumopathies communautaires, septicémies et autres. Ces infections font l'objet d'un traitement probabiliste basé essentiellement sur

les bêta-lactamines, or depuis une dizaine d'années, ce germe a développé une résistance à ces molécules. Il est resté très sensible aux antibiotiques jusque dans les années 1960, mais en 1979, la première souche clinique de sensibilité diminuée à la pénicilline G a été décrite en France. Depuis, une augmentation continue des PSDP a été observée en France [84,85].

Bêta-lactamines

Chez *Streptococcus pneumoniae*, la diminution de sensibilité aux bêta-lactamines résulte de la survenue de recombinaisons dans les gènes des cibles essentielles des bêta-lactamines, les PLP qui sont des enzymes impliquées dans la synthèse du peptidoglycane. Ces recombinaisons font suite à des échanges de gènes de PLP issus d'espèces voisines composant la flore commensale rhinopharyngée, telles les streptocoques oraux *Streptococcus mitis* et *Streptococcus oralis*, et aboutissent à la formation de PLP mosaïques. La survenue de mutation(s) ponctuelle(s) peut également jouer un rôle, et certaines mutations peuvent être à l'origine de profils de résistance particuliers associant une résistance aux céphalosporines et une sensibilité paradoxale aux aminopénicillines. Ces deux mécanismes, qui peuvent être associés, conduisent à une perte relative d'affinité d'une (ou plusieurs) PLP pour les bêta-lactamines.

L'activité de chaque bêta-lactamine est plus ou moins affectée selon le type et le nombre de PLP modifiées. Depuis 1984, on assistait à une augmentation régulière de la proportion de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP, CMI de la pénicilline G > 0,064 mg/L) qui a atteint plus de 50 % des souches isolées en 2002. À partir de 2003, la tendance s'est inversée et la proportion de souches de sensibilité diminuée à la pénicilline ainsi qu'aux autres bêta-lactamines a régulièrement diminué (Figure 1). Ainsi, en 2009, les

PSDP représentaient moins d'un tiers des souches isolées, quels que soient l'âge et le site de l'infection. Pour les souches isolées d'infections invasives, la même tendance est observée chez les enfants et chez les adultes (Tableau 6), mais elle est particulièrement marquée chez les enfants de moins de deux ans, la proportion de PSDP passant de 61 % en 2001 à 33 % en 2009 ($p < 10^{-4}$).

Cependant, l'évolution de la proportion de souches de sensibilité diminuée à l'amoxicilline ou au céfotaxime est un peu différente, avec entre 2005 et 2009, une stabilisation de la tendance pour l'amoxicilline, et l'amorce d'une inversion pour le céfotaxime. Cela reflète le profil de résistance aux bêta-lactamines des souches de sérotype 19A, actuellement nettement prépondérant au sein des PSDP (cf. infra). En 2009, on compte 16 % de souches de sensibilité diminuée (CMI > 0,5 mg/L) et 0,6 % de souches résistantes à l'amoxicilline (CMI > 2 mg/L), 8 % de souches de sensibilité diminuée au céfotaxime (CMI > 0,5 mg/L) dont une seule résistante (CMI > 2 mg/L), et 2 % de souches de sensibilité diminuée à la ceftriaxone (CMI > 0,5 mg/L) sans aucune souche résistante (CMI > 2 mg/L) (Tableau 6) [86].

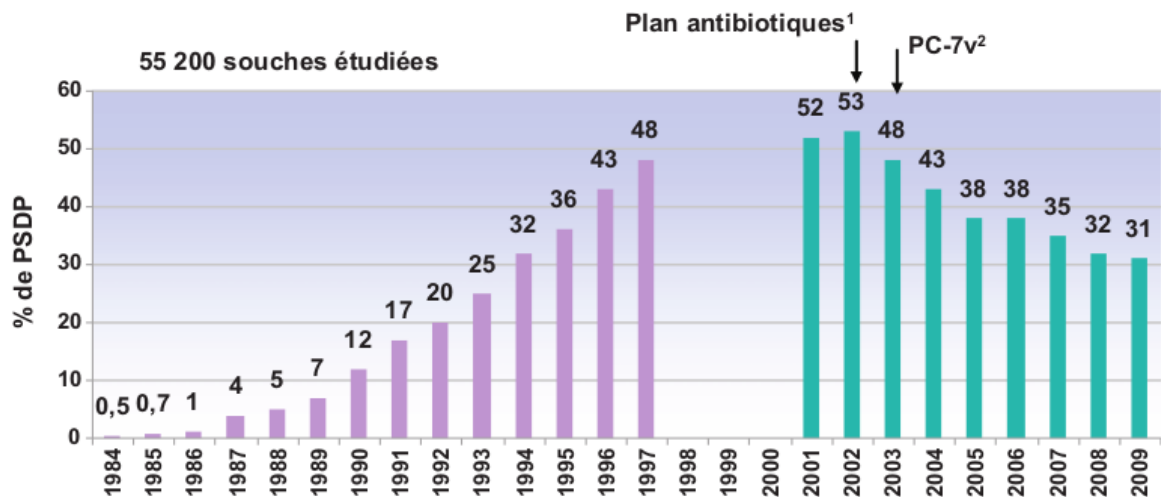


Figure 15 : Pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en France : évolution de 1984 à 2009 [87].

1-Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques, novembre 2001, http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/34_01.htm ;

2-Introduction du vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent (PC-7v).

Au Maroc, selon une étude menée par le laboratoire de microbiologie, CHU Ibn Rochd de Casablanca, l'évolution de la part des PSDP s'est fait dans le sens d'une augmentation régulière et statistiquement significative avec 15,3 % de PSDP au cours de la période 1998-2001, 18,9 % PSDP en 2002-2005 et 23,5 % en 2006-2008 [115].

Macrolides et apparentés

La diminution de résistance aux bêta-lactamines s'est accompagnée d'une diminution de la résistance aux macrolides, chez les enfants et les adultes (Tableau 6). En 2009, 26 % des souches de *Streptococcus pneumoniae* isolées d'infections invasives étaient résistantes aux macrolides versus 53 % en 2001. La résistance à la télithromycine concernait moins de 1 % de l'ensemble des souches, et uniquement des souches résistantes aux macrolides avec un phénotype MLSB. La résistance aux macrolides repose principalement en France sur l'expression d'une enzyme qui modifie la cible principale de ces antibiotiques : il s'agit d'une méthylase qui par di-méthylation de l'adénine 2058 de l'ARN 23S ribosomal, empêche la liaison de l'érythromycine sur le domaine V. Chez la grande majorité des souches de pneumocoque, ce mécanisme est inductible, à des degrés divers, par l'ensemble des macrolides et lincosamides mais non par les kétolides. Il confère une résistance de niveau variable qui dépend du degré de méthylation et qui est croisée à l'ensemble des macrolides (avec un cycle à 14, 15 et 16 atomes), aux lincosamides et à la

streptogramine B (phénotype de résistance MLSB). Chez *Streptococcus pneumoniae* cette enzyme, qui est codée par le gène ermB, est habituellement localisée sur un transposon, le plus souvent avec d'autres gènes de résistance (tetM pour les tétracyclines et aphA-3 pour la kanamycine) intégré dans le chromosome.

Ainsi, la diffusion de ces gènes de résistance peut se faire sur le mode clonal, et par transferts horizontaux, expliquant le maintien de la multi-résistance.

Le second mécanisme, est lié à un efflux, essentiellement sous la dépendance d'une pompe codée par le gène mef A. Celle-ci est spécifique des macrolides avec un cycle à 14 et 15 atomes, et confère un profil de résistance particulier (phénotype M), qui n'affecte ni les macrolides avec un cycle à 16 atomes (spiramycine, josamycine), ni les lincosamides, ni les kétolides. Le gène mef A fait partie d'un élément transposable de grande taille, et est lui aussi transférable. Ce mécanisme n'est en cause que dans moins de 5 % des cas en France.

Les streptogramines (pristinamycine et quinupristine-dalfopristine) et les kétolides sont actifs in vitro sur les souches de phénotype MLSB. L'activité des streptogramines dans ce cas est expliquée par l'augmentation de l'affinité de la cible pour la streptogramine B après fixation sur sa cible de la streptogramine A. L'activité bactéricide in vitro est le plus souvent conservée.

Quant aux kétolides, ils ne sont quasiment pas inducteurs de méthylase ou d'efflux et ont une capacité de liaison aux domaines V et II de l'ARN 23S ribosomal dix fois supérieure à celle des macrolides, ce qui leur permet de conserver leur activité en cas de méthylation du domaine V. Cependant, la résistance à la télithromycine peut être due à certaines modifications du domaine

II de l'ARN ribosomal 23S (délétion de l'adénine 752 en particulier), à l'expression constitutive de la méthylase, très rare chez *Streptococcus pneumoniae*, ou enfin à l'association de modifications dans le domaine V et dans les protéines ribosomales L4. Ces mécanismes conduisent à une résistance croisée à l'ensemble des antibiotiques de cette famille (phénotype MLKSB) avec une CMI de télithromycine supérieure ou égale à 4 mg/L [86,88,89,90].

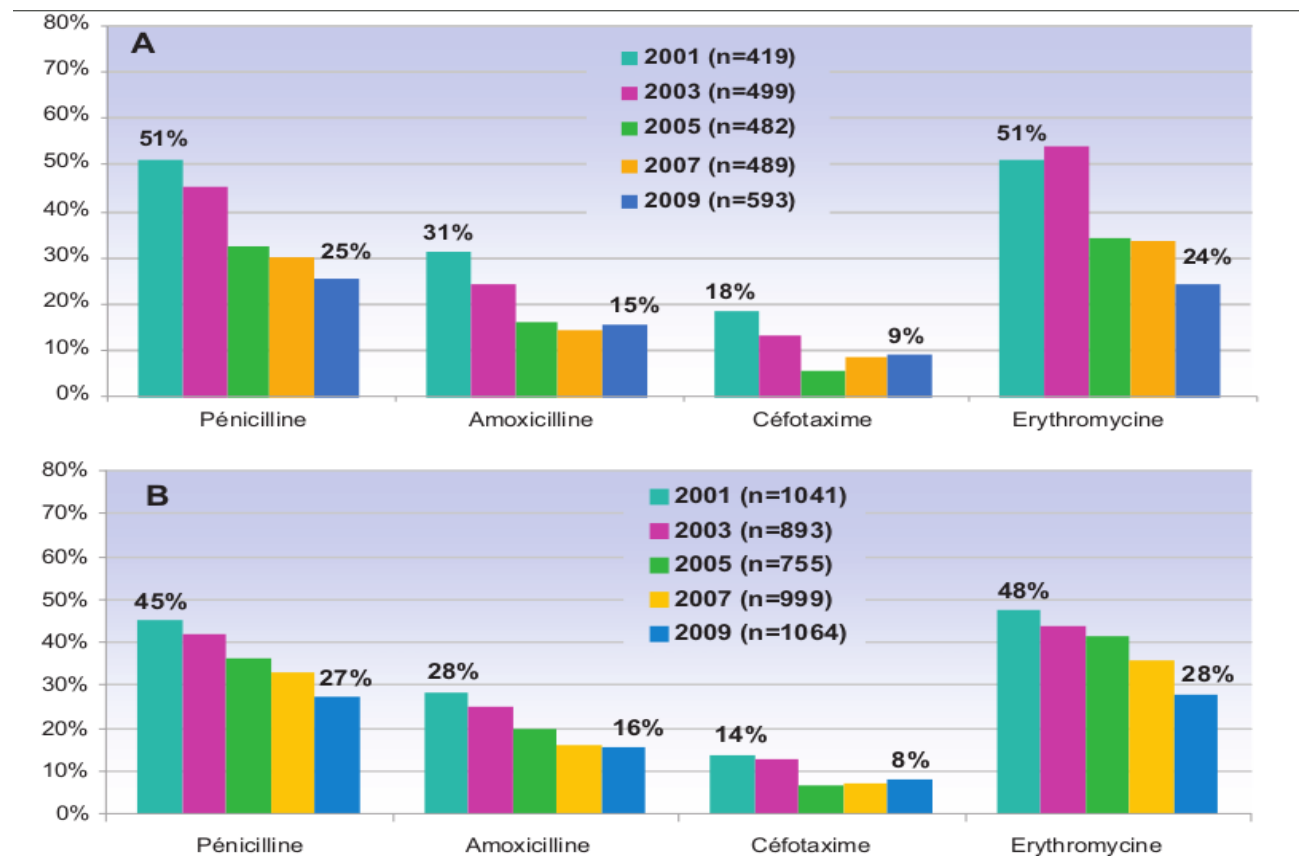


Figure 16 : Évolution de la résistance (%I + R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine dans les infections invasives de l'enfant (A) Et de l'adulte (B) de 2001 à 2009 (en France).

Tableau 6 : Sensibilité aux antibiotiques des souches de *Streptococcus pneumoniae* isolées d'infections invasives en 2009 (en France).

Antibiotique	Valeurs critiques ^a		Enfants ≤ 15 ans (n = 593)			Adultes > 15 ans (n = 1064)		
	S	R	%S	%I	%R	%S	%I	%R
Pénicilline ^a	≤ 0,06 mg/L	> 1 mg/L	74,5	20,6	4,9	72,6	21,3	6,1
Amoxicilline	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	84,7	15,3	0,0	84,4	14,8	0,8
Céfotaxime	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	91,4	8,6	0,0	92,2	7,7	0,1
Ceftriaxone	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	98,1	1,9	0,0	97,8	2,2	0,0
Lévofloxacine	≤ 2 mg/L	—	100	—	0,0	99,9	—	0,1
Moxifloxacine	≤ 0,5 mg/L	—	100	—	0,0	99,9	—	0,1
Erythromycine ^a	≥ 22 mm	< 17 mm	75,5	0,2	24,3	72,4	0,2	27,4
Pristinamycine	≥ 19 mm	—	100	—	0,0	100	—	0,0
Télithromycine	≥ 24 mm	< 21 mm	97,1	2,7	0,2	96,8	2,6	0,6
Cotrimoxazole	≥ 16 mm	< 10 mm	75,7	7,9	16,4	80,3	4,6	15,1
Rifampicine	≥ 19 mm	< 14 mm	99,6	0,2	0,2	99,9	0,0	0,1
Chloramphénicol	≥ 23 mm	—	97,1	—	2,9	95,3	—	4,7
Tétracycline	≥ 23 mm	< 21 mm	75,5	0,3	23,9	75,2	1,0	23,8
Fosfomycine	≥ 14 mm	—	99,8	—	0,2	99,3	—	0,7
Vancomycine	≥ 17 mm	—	100	—	0,0	100	—	0,0

^a Selon le Ca-SFM 2009 sauf pour pénicilline et érythromycine : selon 2008 pour le suivi épidémiologique [8].

Fluoroquinolones

La résistance aux fluoroquinolones anti-pneumococciques n'a pas évolué de façon significative depuis 2001, et reste faible de l'ordre de 1 % en 2009 en France, essentiellement retrouvée parmi les souches isolées chez des adultes (Tableau 6). Cependant, la consommation de fluoroquinolones est globalement en augmentation en médecine ambulatoire.

Les principaux facteurs de risques d'acquisition d'une souche de pneumocoque résistant aux fluoroquinolones identifiés par Ho et al. Sont l'existence d'une broncho-pneumopathie chronique, l'hospitalisation ou la résidence en institution, l'exposition antérieure aux fluoroquinolones, quelle qu'en soit l'indication.

La surveillance de la résistance aux fluoroquinolones indique que 0,7 % (13/1858) des souches étudiées au CNRP (centre national de référence des pneumocoques) en 2009 ont acquis au moins un mécanisme de résistance aux fluoroquinolones.

Comme dans les autres pays, c'est chez le sujet âgé de plus de 60 ans et parmi les souches isolées d'infections respiratoires que l'on retrouve le plus de souches ayant acquis un mécanisme de résistance aux fluoroquinolones. Dans 70 % des cas, il s'agit d'une résistance de bas niveau liée à une mutation dans ParC ou à un efflux (Tableau 7). L'utilisation, dans leurs différentes indications, des anciennes fluoroquinolones qui ont pour cible préférentielle ParC et sont peu actives sur les pneumocoques et les streptocoques oraux, contribue probablement à la sélection de ces mutants [86,87,91,92].

Tableau 7 : Fréquence des génotypes de résistance aux fluoroquinolones de *Streptococcus pneumoniae* : évolution de 2001 à 2009 (en France) [86]

Année	2001	2003	2005	2007	2009	CMI extrêmes (mg/L)	
						Lévofoxacine ^a	Moxifloxacine ^a
Nombre de souches étudiées	1653	1691	1436	1796	1858		
<i>Mécanismes de résistance (n, %)</i>							
<i>parC/E</i>	6 (0,4)	13 (0,8)	5 (0,3)	9 (0,5)	3 (0,2)	1–2	0,125–0,5
Efflux	5 (0,3)	7 (0,4)	10 (0,7)	12 (0,7)	9 (0,5)	1–2	0,125–0,5
<i>gyrA</i>	–	–	–	–	–	0,25–2	0,5–1
<i>parC + gyrA</i>	4 (0,2)	3 (0,2)	4 (0,3)	5 (0,3)	1 (0,05)	4–32	2–16
Total	15 (0,9)	23 (1,4)	19 (1,3)	26 (1,5)	13 (0,7)	1–32	0,125–16

^a Pour les souches sauvages, les CMI de lévofoxacine vont de 0,25 à 2 mg/L et les CMI de moxifloxacine vont de 0,125 à 0,5 mg/.

VII- EVOLUTION DE LA RESISTANCE BACTERIENNE DES STREPTOCOQUES

La résistance naturelle des streptocoques aux antibiotiques ne concerne que peu de molécules ou de familles. Concernant la résistance acquise, une émergence de cette résistance apparaît mais ne concerne encore que peu d'antibiotiques.

Les streptocoques sont naturellement résistants aux aminosides, par défaut de transport. Cette résistance n'affecte pas la synergie avec les antibiotiques

actifs sur la biosynthèse du peptidoglycane à savoir les b-lactamines et les glycopeptides. L'affinité des fluoroquinolones non anti-streptococciques est mauvaise et seules quelques molécules sont actives (lévofloxacine, moxifloxacine).

Enfin une résistance naturelle propre aux bactéries à Gram positif est observée vis-à-vis de l'aztréonam, la colistine et les quinolones.

Support génétique de la résistance acquise chez les streptocoques :

Une modification de gènes préexistants (acquisition d'ADN et recombinaison homologue ou mutations ponctuelles), l'acquisition de plasmides véhiculant des gènes de résistance ou d'éléments transposables et de transposons conjugatifs, sont les mécanismes qui répondent de phénomènes de résistance acquise contre différentes molécules potentiellement utilisées dans le traitement des infections à streptocoques.

Résistance acquise aux b-lactamines :

Cette résistance ne concerne pas toutes les espèces. En France, en 2012, 23 % des souches de *Streptococcus pneumoniae* sont de sensibilité diminuée aux b-lactamines (I + R).

La résistance acquise affecte également les streptocoques oraux (*Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus gordonii*) et dans certains pays (Japon, Thaïlande, EtatsUnis) de rares souches de *Streptococcus agalactiae*.

La résistance acquise est croisée pour toutes les b-lactamines, à des niveaux variables. Ceci impose de déterminer la CMI des antibiotiques indiqués dans la pathologie concernée. La détection est possible à l'aide d'un disque d'oxacilline

à 5 µg (pneumocoque Ø < 26 mm ; autres streptocoques oraux Ø < 21 mm). Concernant les streptocoques B, il n'y a pas à l'heure actuelle de recommandations.

La détermination des CMI doit être effectuée par la technique du E-test, les méthodes automatisées en milieu liquide ayant une mauvaise sensibilité.

Résistance de haut niveau aux aminosides :

Deux mécanismes principaux peuvent conduire à la résistance acquise. Le premier est une résistance élevée à la streptomycine par mutations chromosomiques de la cible, la sous-unité 30S du ribosome (CMI > 1 000 mg/L).

L'autre mécanisme possible est l'inactivation des antibiotiques par des enzymes modificatrices (acétyl-phospho- nucléotidyl-transférases).

La résistance acquise par ce déterminisme entraîne la suppression de la synergie possible en cas de résistance naturelle avec les antibiotiques actifs sur la paroi. Elle peut être détectée à l'aide de disques fortement chargés (gentamicine 500 µg, streptomycine 500 µg, kanamycine 1 000 µg). Les études épidémiologiques montrent que vis-à-vis de la gentamicine, sauf pour de rares souches de streptocoque B, cette résistance acquise n'a pas encore été décrite. En revanche, vis-à-vis de l'amikacine et de la streptomycine, 10 à 20 % des souches de streptocoques ont un mécanisme de résistance acquise de haut niveau.

Résistance aux macrolides – lincosamides–streptogramines – kétolides

(MLSK):

Une modification de la cible, l'efflux actif et une inactivation enzymatique des antibiotiques sont les trois principaux mécanismes pouvant entraîner une

résistance acquise aux MLSK (tableau 8).

Tableau 8 : Résistance acquise des streptocoques aux MLSK.

Modification de la cible	Efflux actif	Inactivation enzymatique
Méthylation du ribosome erm A/TR MLSB erm /B MLSB Ubiquitaire	Pompe de type ABC	Lincosamide nucléotidyl transférases Inu (B) Inu (C) Inu (D) Inu (E) Phénotype L M et clindamycine S SGB, <i>S. uberis</i> , <i>S. suis</i> , <i>S. anginosus</i>
	Transporteur	
	mef (A)	
	mef (E)	
Mutations ARNr23s rares	Phénotype M (C14, C15)	
Mutations de protéines ribosomales L11, L22 <i>S. pneumoniae</i>	ubiquitaire	

La résistance acquise aux MLSK concerne actuellement 15 à 25 % des streptocoques b-hémolytiques SGA, SGB, SGC et SGG (> 80 % MLSB), 30 à 40 % des pneumocoques (> 90 % MLSB) et 50 à 60 % des streptocoques du groupe D (> 90 % MLSB).

Concernant les fluoroquinolones, la résistance acquise rare en France (< 2 %) est soit due à des mutations chromosomiques au niveau de la région QRDR (quinolone resistance determining region) soit à un efflux actif pour la ciprofloxacine et la norfloxacine (pompe pmrA et *Streptococcus pneumoniae*).

La résistance acquise aux tétracyclines concerne > 85 % des souches de SGB, 70 % des streptocoques du groupe D et 15 à 30 % des autres espèces de streptocoques. Aucune souche résistante à la tigécycline n'a encore été décrite.

Enfin concernant les glycopeptides, les streptocoques sont tous sensibles à cette famille d'antibiotiques. En 2014, toutefois, 2 souches de SGB isolées

d'infections invasives chez des adultes (Etats-Unis) ont montré une CMI de la vancomycine à 4 mg/L (concentration critique de la vancomycine 4 mg/L).

Il est noté une émergence de la résistance acquise à des antibiotiques considérés jusqu'à présent comme toujours actifs sur les streptocoques. Cette émergence concerne les b-lactamines et les streptocoques B vis-à-vis de la gentamicine et la vancomycine et nécessite d'accroître la surveillance en ce qui concerne l'activité de ces molécules [93].

VIII- ETAT ACTUEL DES PRINCIPAUX GERMES PATHOGENES AU MAROC :

Aujourd'hui, l'évolution de la résistance bactérienne acquise aux antibiotiques se concrétise par des taux élevés de multirésistance de certaines espèces bactériennes qui étaient sensibles à l'origine, espèces plutôt impliquées dans les infections acquises à l'hôpital comme *Staphylococcus aureus* mais aussi les espèces bactériennes plutôt responsables d'infections communautaires comme *Streptococcus pneumoniae*. La progression de cette multirésistance risque de conduire à une augmentation de la létalité de certaines infections bactériennes et représente donc une menace réelle pour l'avenir. [36,94]

En effet, après la publication de son premier rapport, en avril 2014 sur la résistance bactérienne, l'OMS s'alarme d'une « grave menace pour la santé publique » pointant l'inefficacité d'antibiotiques contre certaines bactéries. Selon l'organisme, celle-ci « n'est plus une prévision, mais bien une réalité dans chaque région du monde » [95].

Le rapport fait état de lacunes majeures dans le suivi de la résistance aux antibiotiques dans la région africaine de l'OMS, le Maroc en fait partie. Bien qu'il ne soit pas possible d'évaluer la véritable ampleur du problème, compte

tenu du manque de données, celles dont on dispose sont inquiétantes. Pour avoir une vision globale sur cette problématique, un état des lieux s'impose et cela en se basant sur les résultats des études qui ont été menées dans les différentes villes du royaume.

Globalement, la perte d'activité touche des classes d'antibiotiques très variées et très différentes, mais on peut néanmoins faire état d'une famille particulièrement touchée, les bêta-lactamines. Ce problème est d'autant plus inquiétant qu'au Maroc, l'amoxicilline est parmi les antibiotiques les plus prescrits, tant en ville qu'à l'hôpital malgré le développement de nombreuses résistances [36].

- En milieu hospitalier :

Les études réalisées dans différents hôpitaux du royaume sur le traitement des infections urinaires à *Escherichia Coli* par l'amoxicilline soit seule soit en association avec l'acide clavulanique, ont montré que le taux de résistance de ce germe est entre 50 et 70%. Ainsi, en 2005, à l'hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat, le pourcentage de résistance d'*Escherichia coli* à l'amoxicilline + acide clavulanique était de 50% par contre il était de 60% à l'hôpital universitaire Cheikh Zayd de Rabat entre 2005 - 2007. Une autre étude réalisée à l'hôpital militaire de Marrakech entre 2009 et 2010 a révélé que, chez les nourrissons, le taux de résistance de ce germe était de 69% à l'amoxicilline seule et de 55% pour cet antibiotique en association avec l'acide clavulanique. Ce pourcentage était de 67% au CHU de Fès pour l'association amoxicilline / acide clavulanique [36,96,97].

- En ville :

La croissance de l'antibiorésistance d'*Escherichia Coli* lors des infections communautaires est un phénomène inquiétant. Les résultats de l'étude faite à El Jadida par Nadmia et al montre que le % de résistance de ce germe à l'amoxicilline est de 61% [98].

Afin de pouvoir émettre des conclusions sur l'état actuel de la résistance bactérienne aux antibiotiques dans notre pays, il faudrait avoir un échantillon statistiquement valable. Malgré le nombre faible des échantillons des études citées précédemment, le taux de résistance trouvés reste élevé. En effet, si on compare la situation de la sensibilité d'*Escherichia Coli* dans notre pays et celle des pays développés, le constat est contrasté. Les résultats publiés par les réseaux de surveillance de la sensibilité aux antibiotiques en Europe (ECO*SENS, SENTRY-Europe, ESGAR) ou en Amérique du Nord (The Surveillance Network) sont superposables : Pour *Escherichia coli* le taux de résistance à l'ampicilline varie de 25 à 35%, de 2 à 10% pour l'association aminopénicilline-inhibiteur de bêtalactamase [36].



3ÈME PARTIE :

**SURVEILLANCE, STRATÉGIE DE
PRÉVENTION ET CONSEILS EN
ANTIBIOTHÉRAPIE**



I- SURVEILLANCE DE LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

Les systèmes de surveillance recueillent des données et des informations qui sont utilisées pour protéger la santé des populations humaines et animales. Les informations provenant de la surveillance des antimicrobiens servent à élaborer des programmes, des lignes directrices ainsi que des politiques efficaces en matière de lutte contre la résistance aux antimicrobiens et d'utilisation de ces derniers [99].

La surveillance de la résistance aux antibiotiques est complémentaire de celle des infections nosocomiales. Elle est indispensable car elle apporte non seulement une aide évidente au choix thérapeutique (antibiothérapie curative ou prophylactique), mais aussi des informations précieuses pour l'épidémiologie et la prévention des infections nosocomiales. Des réseaux de surveillance de la résistance aux antibiotiques sont développés par les CLIN et l'Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (ONERBA) [100].

- ➔ Il est recommandé de mettre en place une surveillance systématique de la résistance aux antibiotiques. Cette surveillance a pour objectifs :
- d'aider à guider les choix thérapeutiques individuels,
 - d'aider à définir les protocoles d'antibiothérapie de première intention correspondant à des situations médicales et épidémiologiques bien définies, notamment dans les traitements dits probabilistes (ou présomptifs),
 - de guider et étayer les enquêtes menées lors d'épisodes de cas groupés d'infections, l'antibiotype des bactéries isolées pouvant servir de marqueur épidémiologique,

- d'aider à distinguer les souches bactériennes responsables d'infections nosocomiales de celles qui sont responsables d'infections acquises dans la collectivité ; certaines résistances peuvent en effet être considérées comme de véritables marqueurs d'une acquisition hospitalière : résistance à la méticilline chez *Staphylococcus aureus*, production de β -lactamase à spectre étendu ou résistance à certains aminosides (gentamicine, tobramycine) chez *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* et *Klebsiella spp.*,
- d'identifier les bactéries multirésistantes (BMR) définies par un phénotype associant des résistances à plusieurs antibiotiques et pouvant compromettre les possibilités thérapeutiques (résistance à la méticilline chez *Staphylococcus aureus*, résistance aux glycopeptides chez *Enterococcus spp.*, production de β -lactamase à spectre étendu chez les entérobactéries, résistance à la ticarcilline et/ou ceftazidime, et/ou imipénème chez *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, etc.) ; l'identification d'une transmission croisée de ces BMR doit faire prendre des mesures pour prévenir leur diffusion épidémique dans l'hôpital et vers d'autres hôpitaux. La fréquence des acquisitions de BMR dans un service clinique ou dans un hôpital doit être considérée comme un marqueur de la qualité de l'organisation des soins,
- de détecter l'émergence de nouveaux caractères de résistance chez des bactéries responsables d'infections nosocomiales : des mesures appropriées doivent alors être rapidement mises en place, concernant l'hygiène et l'utilisation des antibiotiques (par exemple, réévaluation des protocoles d'antibiothérapie curative et prophylactique).

→ Etant donné le nombre très important d'informations à recueillir et à traiter, l'informatisation des données bactériologiques est une condition sine qua non pour la mise en place d'une surveillance épidémiologique efficace de la résistance des bactéries aux antibiotiques. L'outil informatique doit permettre de colliger les résultats concernant chaque souche bactérienne isolée en les classant par patient (intérêt de disposer de dossiers patients "chronologiques").

Les souches bactériennes de même espèce (éventuellement de même biotype/sérotype) et de même antibiotype et isolées d'une manière répétitive chez un même patient doivent être reconnues et indexées pour ne pas fausser les résultats de la surveillance épidémiologique. La reconnaissance de ces "doublons épidémiologiques", ainsi que leur prise en compte en fonction de la question épidémiologique posée, impliquent de disposer d'un outil informatique adapté. C'est pourquoi une attention toute particulière doit être portée à ce problème dans les projets d'informatisation des données bactériologiques. Chaque résultat bactériologique (nature du prélèvement, identification du micro-organisme, antibiogramme) doit être saisi :

❖ avec au moins les informations suivantes :

- date d'hospitalisation du patient et date du prélèvement pour faciliter la différenciation entre infections communautaires et infections nosocomiales,
- critères permettant de différencier infection, colonisation et souillure : cytologie, résultats de l'examen microscopique, résultats quantitatifs des cultures et autres critères biologiques d'infection,
- service d'hospitalisation du patient ainsi que son éventuel circuit à l'intérieur de l'hôpital pour aider à surveiller la diffusion des

souches résistantes,

- conclusion épidémiologique : infection nosocomiale (acquise au cours de la présente hospitalisation ou au cours d'une hospitalisation précédente) ou infection communautaire.
 - ❖ et, si possible, les principales informations cliniques (diagnostic principal d'entrée) et thérapeutiques (antécédents d'antibiothérapie, d'actes ou gestes invasifs, d'hospitalisation...).

D'autres informations d'activité hospitalière permettent de calculer des taux de prévalence et d'incidence très utiles pour interpréter les données sur la résistance bactérienne. Dans les recommandations de bon usage des antibiotiques à l'hôpital, des exemples de taux sont présentés pour SARM.

- La technique de mesure de la sensibilité aux antibiotiques doit être standardisée pour permettre des comparaisons inter-laboratoires (recommandations de la Société Française de Microbiologie). De nouveaux dispositifs permettent une lecture automatisée des antibiogrammes. Ils fonctionnent avec des logiciels capables d'assurer certaines des fonctions énoncées plus haut et peuvent être connectés en réseaux pour réaliser une surveillance élargie à plusieurs hôpitaux.

La lecture des résultats des tests de sensibilité doit prendre en compte simultanément les différents antibiotiques testés. Ceci permet de définir pour chaque souche son profil, ou phénotype de résistance, qui constitue un marqueur épidémiologique précieux.

- Pour l'étude de la sensibilité aux antibiotiques des bactéries isolées, qu'elles soient réputées hospitalières ou non, le choix des

antibiotiques à tester comporte les produits utilisés dans le traitement de première intention des infections dont elles sont responsables ainsi que ceux qui permettent d'identifier des phénotypes de résistance et qui constituent des marqueurs épidémiologiques. Les tableaux 9 et 10 donnent respectivement la liste, à titre indicatif, des antibiotiques utiles à tester pour les bactéries à Gram positif et à Gram négatif [100].

Tableau 9 : Antibiotiques actifs vis-à-vis des bactéries à Gram positif, et utiles à tester dans le cadre de la surveillance épidémiologique de la résistance à l'hôpital.

espèces bactériennes	antibiotiques à tester
<i>Staphylococcus spp.</i>	pénicilline, méticilline, streptomycine, kanamycine, néomycine, gentamicine, tobramycine, chloramphénicol, tétracycline, sulfamides, triméthoprim, sulfamides, triméthoprim, érythromycine, lincomycine, pristinamycine, rifampicine, acide fusidique, fosfomycine, fluoroquinolones, vancomycine, teicoplanine
<i>Streptococcus spp.</i>	ampicilline, streptomycine (500 µg), kanamycine (1000 µg), gentamicine (500 µg), chloramphénicol, tétracycline, sulfamides, triméthoprim, érythromycine, rifampicine, vancomycine, teicoplanine

Tableau 10 : Antibiotiques actifs vis-à-vis des bactéries à Gram négatif, et utiles à tester dans le cadre de la surveillance épidémiologique de la résistance à l'hôpital.

espèces bactériennes	antibiotiques à tester
<i>Escherichia coli</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i>	amoxicilline, amoxicilline + acide clavulanique, ticarcilline, céfalotine, céfoxitine, céfotaxime, ceftazidime, aztréonam (recherche de synergie entre ces 3 antibiotiques et l'acide clavulanique), streptomycine, kanamycine, néomycine, gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amikacine, chloramphénicol, tétracycline, sulfamides, triméthoprimé, quinolones classiques, fluoroquinolones
<i>Enterobacter spp.</i> <i>Serratia spp.</i> et autres entérobactéries	ticarcilline, ticarcilline + acide clavulanique, céfotaxime, ceftazidime, aztréonam, (recherche de synergie entre ces 3 antibiotiques et l'acide clavulanique), moxalactam, streptomycine, kanamycine, néomycine, gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amikacine, chloramphénicol, tétracycline, sulfamides, triméthoprimé, quinolones classiques, fluoroquinolones
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Acinetobacter spp.</i>	ticarcilline, ticarcilline + acide clavulanique, ceftazidime, imipénème, gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amikacine, sulfamides, fluoroquinolones, fosfomycine

La surveillance internationale de la résistance ne peut être efficace que si elle s'appuie sur des réseaux nationaux performants. Les pays en développement, qui rencontrent des défis particuliers, comme la vente libre des antibiotiques et les contrefaçons, ne disposent généralement pas d'un tissu de laboratoires suffisant pour mettre en œuvre cette surveillance. Pourtant les données épidémiologiques disponibles ponctuellement font état d'une évolution inquiétante de la résistance aux antibiotiques, comme en Afrique et en Asie.

Cette surveillance en milieu communautaire n'existe dans notre pays, le

maroc, qu'à travers un nombre faible d'études ponctuelles. Il est donc indispensable de créer des réseaux de LABM (laboratoire d'analyse de biologie médicale) de ville dont les objectifs seront de préciser l'épidémiologie des bactéries responsables d'infections en pratique de ville, ainsi que leurs profils de résistance aux antibiotiques (infections urinaires en ville, infections à streptocoques β -hémolytiques...). Ces objectifs ne seront atteints que par leur participation à des enquêtes prospectives multicentriques, en collaboration avec des laboratoires de microbiologie nationaux experts (CHU, instituts divers...) qui assureront un contrôle de la résistance des bactéries aux antibiotiques détectée par les laboratoires des réseaux, l'identification moléculaire des mécanismes de résistance ainsi que le suivi scientifique de ces travaux [101].

II- STRATEGIE DE PREVENTION

La France représente un exemple à ce niveau, Le plan d'action stratégique sur la résistance aux antibiotiques est soumis au Comité régional pour approbation, et s'appuie sur la dynamique suscitée par la Journée mondiale de la santé 2011 « Agir aujourd'hui pour pouvoir soigner encore demain ».

Plusieurs mesures stratégiques sont proposées afin d'atténuer, de prévenir et de combattre la résistance aux antibiotiques. Il s'agit notamment de promouvoir la coordination nationale pour mettre en œuvre des plans d'action stratégiques dans les pays, développer les fonctions de réglementation et émettre des recommandations ; de promouvoir l'utilisation prudente des antibiotiques dans de nombreux secteurs ; de renforcer les systèmes de surveillance de l'usage des antibiotiques et des bactéries résistantes ; et de sensibiliser à l'utilisation prudente de ces médicaments et au fait que l'on ne prévoie pas la commercialisation prochaine de nouveaux antibiotiques.

Les objectifs généraux du plan d'action stratégique régional sont les suivants :

- ➔ réduire la morbidité, la mortalité ainsi que les coûts directs et indirects associés à la résistance aux antibiotiques ;
- ➔ promouvoir la coordination nationale et l'élaboration de plans d'action nationaux faisant appel aux compétences intersectorielles nécessaires pour prévenir, combattre et endiguer la résistance aux antibiotiques ;
- ➔ promouvoir l'utilisation prudente des antibiotiques et la mise en œuvre systématique des mesures de lutte anti-infectieuse pour la prévention et le traitement des infections bactériennes dans les services et établissements de soins de santé ;
- ➔ promouvoir la nécessité de prendre en compte les liens existant entre, d'une part, la résistance bactérienne et, d'autre part, l'utilisation des antibiotiques en santé humaine et animale, notamment l'impact sur la chaîne alimentaire ;
- ➔ réexaminer l'enseignement de l'utilisation prudente des antibiotiques dans les facultés de sciences médicales, vétérinaires et de la vie, et mettre en œuvre des politiques efficaces dans ce domaine ;
- ➔ Sensibiliser de manière générale au problème de l'émergence et de la propagation de la résistance aux antibiotiques et de la perte de l'efficacité des antibiotiques pour le traitement d'infections engageant le pronostic vital ;
- ➔ répondre au besoin d'identifier des mécanismes innovateurs en matière de financement et de marketing afin de mettre au point de nouveaux médicaments contre les infections bactériennes et d'autres infections prioritaires ;
- ➔ promouvoir la participation des groupes de défense de la sécurité des

patients et d'autres partenaires à tous les niveaux d'intervention susceptibles de prévenir les infections et de limiter le besoin de prescrire des antibiotiques.

Ces objectifs mettent davantage l'accent sur la nécessité de mieux comprendre les causes sous-jacentes de la résistance aux antibiotiques et de développer les capacités des laboratoires en vue de suivre les tendances nationales à cet égard, notamment en ce qui concerne les infections engageant le pronostic vital, mais aussi à la lumière des nouveaux mécanismes de résistance susceptibles également d'affecter le traitement et la prévention des infections bactériennes en milieu ambulatoire. Ces systèmes de suivi et de surveillance doivent aussi être liés à des mécanismes de notification internationale de la résistance et de consommation des antibiotiques, étant donné que la mondialisation du commerce et des voyages facilite leur propagation à l'échelle internationale.

Pour résoudre le problème de la résistance bactérienne, un groupe consultatif technique de l'OMS, composé de 16 experts de la Région européenne, s'est réuni en août 2010 et a proposé sept objectifs stratégiques pour un plan d'action régional sur la résistance aux antibiotiques.

1- Renforcer la coordination nationale multisectorielle en vue d'endiguer la résistance aux antibiotiques

Les États doivent mettre en place un comité national durable, multisectoriel, interdisciplinaire et inclusif en vue de : surveiller les risques et l'impact de la résistance aux antibiotiques en matière de santé publique dans tous les secteurs ; recommander des options politiques ; garantir un engagement global envers les stratégies nationales d'endigement de la résistance aux

antibiotiques ; fournir des conseils techniques sur l'analyse, les normes, les directives, les réglementations, la formation et la sensibilisation au niveau national ; et assurer la coordination si besoin est. Outre des représentants des secteurs publics concernés, ce comité devrait comprendre des représentants d'associations professionnelles, d'autorités et d'éminentes institutions scientifiques nationales. Ce comité revêt une importance cruciale pour la coordination et la formulation générales d'un plan d'action national intégré, et ses activités peuvent s'étendre au-delà de la résistance aux antibiotiques pour couvrir tout le domaine de la résistance aux antimicrobiens, notamment les médicaments antiviraux, antiparasitaires ou antifongiques.

2- Renforcer la surveillance de la résistance aux antibiotiques

Des systèmes de surveillance nationaux, s'inspirant des normes internationales, doivent être élaborés afin de collecter, d'analyser et de présenter des données pertinentes sur la présence et les tendances de la résistance chez les pathogènes concernés, notamment la mise en place d'alertes en cas d'identification d'une nouvelle résistance. Parmi les sources d'informations doivent figurer les laboratoires cliniques dans les hôpitaux, les cliniques privées, les laboratoires de recherche universitaires ou les laboratoires alimentaires. Plusieurs systèmes de notification existants, tels que WHONET, ainsi que des outils et des normes spécifiques sont disponibles aux autorités sanitaires nationales afin de procéder à des activités de surveillance et de contribuer aux bases de données régionales telles que EARS-net.

3- Promouvoir des stratégies pour l'utilisation rationnelle des antibiotiques et renforcer la surveillance nationale de leur consommation

L'utilisation exagérée, insuffisante et abusive des antibiotiques dans le cadre hospitalier et dans celui des soins primaires joue un rôle majeur dans l'émergence de la résistance. La mauvaise qualité des antibiotiques, leur vente sans prescription et l'achat par les patients d'un traitement incomplet ou inadéquat contribuent dans une large mesure au développement de la résistance. Une agence ou une autorité gouvernementale, voire un mécanisme de coordination devraient être mis en place au niveau national pour suivre la situation, instaurer des systèmes de surveillance de la consommation des antibiotiques, élaborer des directives nationales sur l'utilisation prudente de ces médicaments et formuler des réglementations nationales concernant leur mise en œuvre.

Les conseils prodigués dans les établissements d'enseignement médical ou sanitaire constituent un investissement efficace dans l'avenir, dans la mesure où ils doivent susciter une diminution des prescriptions d'antibiotiques. Les ventes sans ordonnance doivent être contrôlées. Les pharmaciens doivent être au fait de l'importance de la qualité et du dosage, et de la situation critique de la résistance bactérienne. Dans le contexte des soins de santé, les pharmaciens peuvent jouer un rôle important en procédant à la promotion des possibilités de traitement optimal à l'aide d'antibiotiques ainsi que des directives de traitement standard.

4- Renforcer la lutte anti-infectieuse et la surveillance de la résistance aux antibiotiques dans les services et établissements de soins de santé

L'utilisation intensive d'antibiotiques dans les établissements de soins de santé, souvent sans confirmation par un laboratoire de la sensibilité à ces médicaments, conduit généralement à l'émergence de bactéries résistantes. La mise en place de mesures de lutte anti-infectieuse insuffisantes est souvent à l'origine d'une transmission entre les patients et le personnel clinique.

La prévention des infections nosocomiales doit être encouragée par l'instauration de comités de surveillance et de lutte contre les infections en milieu hospitalier qui favorisent l'utilisation prudente des antibiotiques tout en assurant le suivi. La présence d'infections nosocomiales, comme les infections de la circulation sanguine, ainsi que d'infections du site opératoire et dans les services de soins intensifs doit aussi faire l'objet d'une analyse. Ce comité devrait constituer un élément clé dans la gestion des hôpitaux et autres établissements de soins de santé, et promouvoir d'autres approches préventives telles que la vaccination, les campagnes sur l'hygiène des mains et d'autres mesures de lutte anti-infectieuse.

5- Prévenir et lutter contre le développement et la propagation de la résistance aux antibiotiques dans les secteurs vétérinaire et agricole

L'interface homme-animal est importante pour la santé publique. Dans certains pays, les antibiotiques sont utilisés en médecine vétérinaire non seulement à des fins thérapeutiques, mais aussi pour la prophylaxie et la stimulation de la croissance. Des bactéries, notamment des bactéries résistantes chez les animaux, peuvent apparaître et se propager par voies directes ou indirectes dans les populations humaines.

La résistance aux antibiotiques constitue également une question de sécurité sanitaire des aliments, parce que des bactéries résistantes et des gènes de résistance peuvent se propager des animaux destinés à la consommation humaine à l'homme via la chaîne alimentaire. Par exemple, la présence de souches résistantes de *Salmonella* et de *Campylobacter* est clairement liée à l'utilisation des antibiotiques chez les animaux d'élevage. Il est bien établi que ces bactéries résistantes provoquent des maladies d'origine alimentaire chez l'homme. Les vétérinaires et les autorités vétérinaires et de sécurité sanitaire des aliments au niveau national jouent un rôle essentiel pour assurer l'utilisation prudente des antibiotiques en production alimentaire et en santé animales, et pour encourager les bonnes pratiques d'hygiène et de lutte anti-infectieuse et ce, de manière à réduire le besoin en antibiotiques. En outre, l'utilisation d'antibiotiques comme facteurs de croissance doit être bannie, et ces médicaments ne doivent être disponibles pour les animaux que sur ordonnance vétérinaire.

Des systèmes intégrés pour la surveillance de la résistance aux antibiotiques (chez les humains, chez les animaux et dans les aliments) et l'utilisation des antibiotiques chez les animaux destinés à la consommation humaine doivent être mis en place.

6- Promouvoir l'innovation et la recherche sur les nouveaux médicaments et les nouvelles technologies

La résistance aux antibiotiques est en augmentation, et très peu de nouveaux antibiotiques sont en développement. Au cours de ces 30 dernières années, seulement deux classes vraiment nouvelles d'antibiotiques ont été commercialisées, toutes deux pour le traitement des infections bactériennes à

Gram positif (oxazolidinones, lipopeptides cycliques).

L'augmentation de la résistance causée par des carbapénémases et des β -lactamases à spectre élargi complique le traitement des infections à Gram négatif car certains agents pathogènes font preuve d'une « panrésistance » à toutes les classes d'antibiotiques connues.

L'absence de nouvelles classes de ces médicaments, combinée à une résistance accrue à ces médicaments, rend urgente la nécessité de réduire l'utilisation d'antibiotiques, d'améliorer la lutte anti-infectieuse et, en procédant à un meilleur diagnostic initial des infections bactériennes, de limiter tout besoin de prescrire des antibiotiques. Davantage d'informations scientifiques sur la résistance bactérienne deviennent disponibles, et les réseaux internationaux de surveillance devraient encore améliorer l'échange d'informations en vue de recenser les domaines de recherche les plus prometteurs en matière de lutte contre la pharmacorésistance. En outre, et c'est important, l'adoption d'une stratégie recourant à plusieurs composants antimicrobiens permet de réduire l'émergence de la résistance bactérienne et d'accroître l'observance par le patient.

La complexité des activités de recherche-développement dans le domaine pharmaceutique, ainsi que les désincitations financières spécifiques aux antibiotiques, constituent de sérieux obstacles à la commercialisation prochaine de nouveaux antibiotiques efficaces ainsi qu'aux attentes à cet égard. Si le coût engendré par la commercialisation d'un nouvel agent chimique varie, selon les estimations, entre 0,5 milliard et 2 milliards de dollars des États-Unis (USD), un partenariat conclu récemment entre les secteurs public et privé en vue de mettre au point un nouveau médicament antituberculeux a été estimé entre 76 et 115 millions d'USD.

Les pouvoirs publics et les réseaux universitaires doivent jouer un rôle actif dans la recherche sur de nouveaux antibiotiques et l'utilisation plus efficace des médicaments disponibles ou plus anciens, ainsi que sur les technologies accessibles, en particulier dans le domaine des tests de sensibilité diagnostique et du dépistage des infections bactériennes sur le lieu de dispensation des soins. Des groupes de travail nationaux et internationaux réunissant entre autres les pouvoirs publics, des universités, le système de soins de santé, l'industrie et des organismes de développement devraient ensemble trouver des solutions et répondre aux besoins en nouvelles classes d'antibiotiques et en technologies de diagnostic permettant de déterminer d'une manière plus efficace la cause de l'infection.

7- Améliorer la sensibilisation, la sécurité des patients et les partenariats

L'endigement efficace de la résistance aux antibiotiques dépend en définitive de l'amélioration des connaissances et de la responsabilité des prestataires de soins de santé en matière de prescription et de dispensation des antibiotiques, ainsi que de l'observance par les patients.

Des initiatives nationales d'information, des campagnes visant le changement des comportements et divers programmes de sensibilisation devraient être mis en œuvre afin que toutes les parties prenantes et le public participent de manière proactive à l'endigement de la résistance aux antibiotiques.

La nature complexe de cette résistance et l'utilisation des agents antimicrobiens exigent une prise de conscience de la part d'un large éventail de partenaires et d'alliances. La collaboration entre l'OMS, les centres nationaux de référence, les centres collaborateurs de l'OMS et la Commission européenne,

ainsi que ses institutions spécialisées comme l'ECDC, l'Agence européenne des médicaments (EMA) et l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA), sera également essentielle. En outre, les réseaux d'experts et de scientifiques, les associations professionnelles, les agences de développement, l'industrie pharmaceutique, le secteur privé, les groupes de patients et de nombreux autres intervenants de différents secteurs doivent être davantage sensibilisés à la résistance aux antibiotiques [102].

III- CONSEILS EN ANTIBIOTHERAPIE

Les antibiotiques ne sont pas des médicaments comme les autres. Ils sont utilisés pour détruire des bactéries et non pour traiter un symptôme ou guérir d'une maladie non infectieuse.

Chaque prescription d'antibiotique doit être réfléchi, en mettant en balance :

- les effets bénéfiques à court terme pour le patient, objectif prioritaire s'il est effectivement atteint d'une infection bactérienne ;
- les effets néfastes pour le patient sur sa flore commensale (iatrogénie) ;
- les effets néfastes pour l'écologie bactérienne par la sélection de bactéries multirésistantes.

III-1- Principes généraux

- Se laver les mains avec un savon ou une solution hydro-alcoolique prévient la transmission manuportée des infections et des bactéries multirésistantes.
- Toute fièvre n'est pas d'origine infectieuse. La plupart des

infections sont virales. Il n'y a pas lieu de prescrire un antibiotique dans une fièvre isolée.

- L'antibiotique n'a pas d'effet immédiat sur les symptômes fièvre et douleur qui nécessitent un traitement symptomatique.
- Les allergies vraies aux antibiotiques sont rares et rarement documentées.
- Un antibiotique peut avoir des effets indésirables individuels de toxicité d'organe ou d'allergie.
- Un antibiotique a toujours un impact sur l'écologie des flores commensales (flore microbienne du tube digestif, des voies respiratoires, de la muqueuse vaginale et de la peau).
- Informer le patient sur l'évolution naturelle de sa maladie qu'il y ait ou non prescription d'un antibiotique [103].

III-2- Éviter une prescription inutile d'antibiotique

- L'utilisation de test rapide de diagnostic permet d'éviter des traitements antibiotiques inutiles quand il est négatif : test de diagnostic rapide (TDR) dans l'angine, bandelette urinaire dans la cystite.
- La présence de bactéries sur un prélèvement n'est pas synonyme d'infection.
- L'aspect purulent ou muco-purulent des sécrétions nasales n'a pas valeur d'infection bactérienne.
- Dans la plupart des cas le traitement antibiotique n'est pas urgent.
- En cas de doute sur l'utilité de prescription d'un antibiotique il est préférable de surseoir et de réévaluer à 48 heures.

- Privilégier une intervention autre quand elle est possible, par exemple le drainage d'un abcès.
- Il n'y a pas lieu de prescrire un antibiotique dans les infections suivantes, en majorité virales :
 - rhinopharyngite aiguë.
 - sinusite maxillaire de l'adulte ou de l'enfant lorsque l'évolution sous traitement symptomatique est favorable.
 - otite moyenne aiguë enfant de plus de 2 ans ;
 - otite moyenne aiguë congestive et séromuqueuse ;
 - otite externe (en dehors de l'otite externe maligne du diabétique) ;
 - otorrhée sur drain ;
 - bronchite aiguë de l'adulte sain, y compris chez le fumeur ;
 - exacerbation aiguë d'une bronchite chronique obstructive au stade 0, et aux stades 1, 2, ou 3 en absence de sécrétions purulentes ;
 - bronchiolite ou trachéobronchite à évolution favorable dans les 72 heures, en l'absence d'otite moyenne aiguë associée.
- Il n'y a pas lieu de prescrire un antibiotique dans les bactériuries asymptomatiques en dehors de la grossesse, y compris sur sonde.
- Il n'y a pas lieu de prescrire un antibiotique dans les 48 premières

heures suivant une piqûre de tique [103,104].

III-3- Conseils concernant les indications et les modalités de prescription La prescription d'un antibiotique repose sur :

- un diagnostic précis, reposant si possible sur les tests diagnostiques rapides, sinon traitement probabiliste en se référant à l'étiologie bactérienne la plus probable ;
- les caractéristiques du patient : âge (extrêmes), poids en pédiatrie, fonction hépatique et rénale (clairance de la créatinine chez la personne âgée), fragilité (diabète, déficit immunitaire), grossesse et allaitement ;
- un spectre de l'antibiotique le plus étroit possible ;
- une durée de traitement la plus courte possible afin d'éviter la sélection de souches résistantes.

Il est préconisé de :

- privilégier la voie orale ;
- éviter de prescrire le même antibiotique ou la même classe dans les 3 mois d'une précédente utilisation chez un même patient ;
- respecter les posologies et les durées de traitement préconisées ;
- évaluer de nouveau l'efficacité du traitement antibiotique sur les symptômes entre 48 et 72 heures après le début du traitement [103,105,106].

III-4- Préserver l'efficacité de certains antibiotiques

- Trois antibiotiques, particulièrement générateurs de résistances bactériennes, sont concernés :

- l'association amoxicilline-acide clavulanique ;
 - les céphalosporines, surtout en prise orale ; notamment celles de C3G, dont la ceftriaxone qui a un effet marqué sur la flore digestive ;
 - les fluoroquinolones.
- Il n'y a pas lieu en général de prescrire l'association amoxicilline-acide clavulanique en première intention. L'amoxicilline seule à dose adaptée est le plus souvent suffisante.
 - Il n'y a pas lieu de banaliser la prescription de céphalosporines qui favorise l'émergence EBLSE. Leur prescription doit être modérée dans le respect de leurs indications.
 - Il n'y a pas lieu de prescrire une fluoroquinolone dans les situations où d'autres antibiotiques peuvent être utilisés. Il est conseillé de ne pas réitérer une prescription de fluoroquinolone suivant une précédente utilisation de cette classe dans les 6 mois pour une infection urinaire ou les 3 mois pour une infection respiratoire [103,107,108].

IV- RECOMMANDATIONS

IV-1- Organisation générale de la prescription des antibiotiques à l'hôpital

Ces recommandations sont de nature à favoriser la qualité des prescriptions des antibiotiques.

- ➔ Les antibiotiques doivent faire l'objet d'une prescription nominative datée et signée lisiblement, mentionnant le nom du malade et la durée

prévisionnelle d'administration, et transmise à la pharmacie (arrêté du 31 mars 1999).

Pour des raisons de traçabilité, de surveillance et d'analyse des consommations, l'informatisation de la prescription et de la dispensation est indispensable.

- ➔ Différentes techniques permettent, surtout quand elles sont associées, d'améliorer le choix initial de l'antibiothérapie :
- rédaction et utilisation, en fonction des types d'infections, de protocoles facilement accessibles issus de recommandations ;
 - listes d'antibiotiques réservés à certaines indications et délivrés sur justification écrite (comportant des renseignements cliniques et/ou bactériologiques simples, par exemple l'antibiogramme) ;
 - appel à un référent ou validation par ce dernier de la prescription de certains antibiotiques ;
 - utilisation de systèmes informatiques d'aide à la prescription des antibiotiques comportant en particulier des aides-mémoires (reminders), des liens avec les recommandations, des informations sur les résistances bactériennes, des alertes prenant en compte les protocoles de service et les particularités du patient ; elle permet l'ajustement de l'antibiothérapie (arrêt, désescalade, maintien d'une association, changement d'antibiothérapie ou de modalités d'administration, etc.).
- ➔ La réévaluation entre la 24^{ème} heure et la 72^{ème} heure permet d'apprécier l'évolution clinique, d'obtenir les données microbiologiques, de s'assurer de la preuve ou non d'une infection et de sa nature bactérienne. Cette réévaluation est essentielle au bon usage, en particulier dans le cadre des antibiothérapies probabilistes.

- ➔ L'ordonnance de la 1^{ère} antibiothérapie probabiliste d'une infection a une durée limitée à 3-4 jours. La poursuite de l'antibiothérapie nécessite une réévaluation de l'état du patient et de son traitement antibiotique. La poursuite du traitement est soumise à l'avis d'un médecin sénior (médecin du service, infectiologue ou référent désigné).
- ➔ Une attention particulière doit être, en effet, portée à la durée utile de l'administration des antibiotiques. Différentes modalités sont envisageables : par exemple, des ordonnances à durée limitée peuvent être utilisées pour certaines indications (3 jours en situation probabiliste, 7 jours pour une indication documentée), ou pour certains antibiotiques (liste établie par la Commission du Médicaments et des Dispositifs Médicaux Stériles).

Ces techniques et modalités ont été décrites dans la littérature comme ayant un impact favorable. Cependant, on ne connaît pas celles qui, seules ou en association, sont les plus efficaces. Chaque commission des antibiotiques devra donc déterminer la stratégie paraissant la plus adaptée à la situation locale. Il est, par ailleurs, souhaitable de développer la recherche dans ce domaine.

IV-2- Modalités de prescriptions destinées à prévenir l'émergence de bactéries résistantes

Les règles d'utilisation des antibiothérapies doivent permettre de limiter l'émergence de bactéries résistantes, non seulement dans le foyer initial mais aussi dans les flores commensales.

- Recommandations concernant l'antibiothérapie curative :

- ➔ Limiter l'antibiothérapie aux infections, dont l'origine bactérienne est documentée ou probable, et pour lesquelles d'autres mesures ne suffisent pas.

- ➔ Respecter des posologies et des modalités d'administration adaptées aux antibiotiques et à la pathologie du patient (voie d'administration, dose de charge, rythme, monodose ou multidose journalière, perfusion continue, etc.) de façon à assurer des concentrations appropriées au site de l'infection. Être très attentif à éviter le sous-dosage qui est une des causes d'échec et le surdosage à l'origine de pathologies iatrogènes. Pour ces raisons, le recours au dosage sérique des antibiotiques est utile pour certaines molécules (glycopeptides, aminosides, voire d'autres antibiotiques).
- ➔ Préférer pour les antibiotiques à efficacité comparable ceux dont le spectre est le plus étroit (hors patients neutropéniques).
- ➔ Dans les infections sévères, débiter le traitement le plus rapidement possible après l'hypothèse diagnostique et les prélèvements microbiologiques (notamment antibiothérapie administrée dès la 1^{re} heure dans le choc septique).
- ➔ L'antibiothérapie curative ne dépasse généralement pas une semaine. En effet, beaucoup d'infections ne nécessitent pas une antibiothérapie d'une durée plus longue. Une antibiothérapie prolongée expose à un bénéfice/risque défavorable (résistances bactériennes augmentées, toxicité accrue). De plus, des traitements plus courts ont été validés dans des situations bien définies.
- ➔ Envisager chaque fois que possible, en fonction des données cliniques, des données microbiologiques et de l'évaluation du malade, une désescalade thérapeutique voire un arrêt du traitement.

- Recommandations relatives aux associations d'antibiotiques :

Une monothérapie antibiotique est suffisante dans la plupart des infections.

Le recours aux associations d'antibiotiques peut avoir pour but d'éviter l'émergence de bactéries résistantes dans le foyer infectieux en diminuant rapidement l'inoculum bactérien, mais il peut contribuer à augmenter la pression de sélection sur la flore commensale. En conséquence, les prescriptions d'associations doivent être strictement limitées, outre les infections à mycobactéries, à des situations bien définies :

- ➔ nécessité d'élargissement du spectre antibactérien : infections sévères et microbiologiquement non documentées ;
- ➔ infections à *Pseudomonas aeruginosa* ;
- ➔ couple bactéries-antibiotiques à risque d'émergence de résistances :
 - Entérobactéries du groupe 3 (*Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter freundii*, *Providencia*, *Morganella* par exemple) et céphalosporines de 3e génération,
 - *Staphylococcus aureus* et fluoroquinolones, rifampicine, acide fusidique ou fosfomycine,
 - Entérobactéries résistantes à l'acide nalidixique et fluoroquinolones,
- ➔ lors de la réévaluation de l'antibiothérapie entre la 24e heure et la 72e heure, le maintien d'une éventuelle association doit être discuté. Habituellement, le maintien d'une association ne doit pas être poursuivi plus de 3 jours, sauf dans de rares situations.

- Recommandations concernant l'antibioprophylaxie chirurgicale

- ➔ Disposer de protocoles écrits, facilement accessibles au bloc opératoire, rédigés en concertation avec anesthésistes, chirurgiens, microbiologistes et

pharmaciens, validés par le CLIN (Comité de la Lutte contre les Infections Nosocomiales) et la CAI (Commission des anti-infectieux).

- ➔ Respecter strictement les indications et protocoles validés, évaluer régulièrement leur application,
- ➔ Respecter les règles d'administration :
 - injection intraveineuse 1 heure au maximum avant l'incision cutanée, en pratique lors de la période de l'induction anesthésique ;
 - dose de charge double de la dose unitaire standard, réinjection d'une dose standard toutes les deux ½ vies ;
 - durée le plus souvent limitée à celle de l'acte opératoire et ne dépassant pas 24 heures.
- ➔ La présence de drains ou de cathéters ne justifie pas de prolonger l'antibioprophylaxie. Il n'est pas nécessaire de réadministrer des antibiotiques à l'ablation des drains ou de cathéters.
- ➔ L'antibioprophylaxie par voie orale doit tenir compte des recommandations validées pour chaque situation concernée [109].

V- RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA LUTTE CONTRE LA RÉSISTANCE BACTÉRIENNE

V-1- 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 [19].

- **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 efficient 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 [110,111].

- 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 [110,112,113].

- 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 [110,111].

- 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 [110].

V-2- 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 [110,114].

- 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 [110].



CONCLUSION



Au terme de ce travail, nous avons confirmé que la résistance aux antibiotiques est devenue une préoccupation mondiale et constitue un problème majeur de santé publique. En effet, depuis ces dernières années, nous avons assisté à une augmentation fulgurante de la résistance aux antibiotiques.

De nombreux antibiotiques disponibles contre des infections bactériennes courantes deviennent de plus en plus inefficaces. Par conséquent dans certains cas, les malades ne peuvent pas être correctement soignés par aucun des antibiotiques disponibles. Cette résistance peut retarder et entraver le traitement, et donner lieu au final à des complications, voire au décès du malade.

Ainsi, de nombreuses maladies d'origine bactérienne aujourd'hui considérées comme bénignes, pourraient devenir un fléau, soit le contraire-même de ce qui s'est passé lorsque les antibiotiques ont été découverts. La résistance bactérienne pourrait bien, un jour, mettre un terme au règne des antibiotiques.

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.

Face à cette situation inquiétante, une prise de conscience est indispensable et ce sont donc bien les habitudes des médecins qu'il faut aujourd'hui changer et il est grand temps que toutes les instances concernées, et à leur tête les médecins, les pharmaciens et les patients, prennent conscience de la gravité du problème de la résistance.



RESUMES



RESUME

Titre : Evolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques et conseils en antibiothérapie

Auteur : Saïd EL ABDANI

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 et l'animal.

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 avec une définition, 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 (médecine vétérinaire ou agriculture).

Dans une deuxième partie nous avons détaillé l'évolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques des principales bactéries isolées en bactériologie humaine : Entérobactéries, Staphylocoques, Méningocoques, Gonocoques, Haemophilus, Pneumocoques, et Streptocoques. Ces bactéries additionnent les résistances à diverses familles d'antibiotiques et deviennent ainsi des multi-résistants. 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 (antibiothérapie curative ou prophylactique), 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 :Evolution of bacterial resistance to antibiotics and antibiotherapyadvices

Author :Saïd EL ABDANI

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 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: enterobacterium, staphylococcus, meningococcus, gonococcus, Haemophilus, pneumococcus, Streptococcus. 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 : تطور مقاومة البكتيريا للمضادات الحيوية ونصائح في العلاج بها
الكاتب : سعيد العبداني
الكلمات الرئيسية : مقاومة البكتيريا - تطور - نصائح في العلاج بالمضادات الحيوية

تعتبر ظاهرة مقاومة البكتيريا للمضادات الحيوية ظاهرة طبيعية, إلا أن الاستعمال المفرط والغير منتظم لهذه الأدوية في العلاج ضد الأمراض المعدية لدى الانسان والحيوان, أدى إلى تزايد حدتها. منذ سنوات الخمسينيات, تم اكتشاف وتصنيع العديد من المضادات الحيوية, ولكل فئة جديدة مُطوّرة, عايشنا لاحقا ظهور اليات جديدة من المقاومة العلاج وانتشار بكتيريا ممرضة متسببة في أمراض من الصعب علاجها.

وفي هذا الصدد, يحيط الجزء الأول بشموليات حول هذه المضادات الحيوية وتعريفها, وكذا مختلف أصناف مقاومة البكتيريا (الطبيعية و المكتسبة), نبذة عن علم الأوبئة والاليات التي تستعملها البكتيريا لمقاومة العلاج بالمضادات الحيوية. العوامل التي تساعد على ظهور هذه الظاهرة يمكن حصرها في سوء استخدام الأدوية, وصفات غير متطابقة مع المرض, وكذا استخدام المضادات الحيوية في عالم الحيوان (الزراعة والبيطرة).

في الجزء الثاني تطرقنا بالتفصيل لتطور مقاومة البكتيريا الرئيسية المعزولة في علم الجراثيم البشرية ضد العلاج بالمضادات الحيوية وهي : المعوية, المكورات العنقودية, المكورات السحائية, المكورات البنية, المستدمية, المكورات الرئوية, والمكورات العقدية. هذه البكتيريات تضيف أليات جديدة لمختلف عائلات المضادات الحيوية, وبالتالي تصبح متعددة المقاومة. هذا التطور يؤدي إلى صعوبات في العلاج.

وأخيرا, في الجزء الثالث, أظهرنا أن رسداً لمقاومة البكتيريا أمر ضروري لأنه لا يوفر فقط مساعدة واضحة في اختيار العلاج, ولكن أيضا معلومات قيمة في علم الأوبئة والاستراتيجيات الوقائية, وفيه أوضحنا أيضا النقاط الرئيسية للنصائح في عالم المضادات الحيوية التي تمكن من ترشيد استخدامها وتوجيه الأطباء في الوصفات الطبية الخاصة بهم, فضلا عن الدور المهم لصيادلة المجتمع في مكافحة مقاومة البكتيريا للمضادات الحيوي.



BIBLIOGRAPHIE



- [2] Aboya Moroh J-L. Résistance bactérienne et phytomolécules antimicrobiennes issues de *Morinda morindoides*. Agricultural sciences. Université de Bretagne occidentale – Brest ; Université Félix Houphouët-Boigny, 2013. French. <NNT : 2013BRES0028>. <tel-00935393>.
- [5] Guillot J.F. Apparition et évolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques. *Annales de Recherches Vétérinaires*, 1989, 20 (1), pp.3-16. <hal-00901839>.
- [7] Douard G. mécanismes moléculaires impliqués dans le transfert horizontal de l'îlot génomique de multi-résistance aux antibiotiques salmonella genomic island 1. Thèse doctorat Sciences de la Vie et de la Santé. Tours : université François – Rabelais de Tours, 2011, 172p.
- [8] Haskouri S. résistance aux antibiotiques : mécanismes et évolution. Thèse doctorat en pharmacie. Rabat : université Mohammed V faculté de médecine et de pharmacie de Rabat, 2002, 104p.
- [9] Weiss K. la résistance bactérienne la nouvelle guerre froide. *Le médecin du Québec*, 2002, vol 37, n° 3, pp. 41-49.
- [10] Lahlou-Amine I. et Baaj A.J. résistance bactérienne aux antibiotiques. *Animalis*, 2002, vol 1, n° 3, pp. 8-16.
- [11] Henriques Normak B. et Normar S. Evolution and spread of antibiotic resistance. *Journal of internal medicine*, 2002, vol 252, pp. 91-106.
- [13] Baudry C. Brézellec H. Microbiologie, immunologie. 2^{ème} édition. Groupe Liaisons, 2006, 126p. ISBN (2915585261).
- [14] Muylaert A. Mainil J.g. Résistances bactériennes aux antibiotiques : les mécanismes et leur « contagiosité ». *Ann Méd Vét.* 2012, vol 156, pp. 109-123.

- [16] Henriet L. et Guillemot D. Pharmaco-épidémiologie des résistances, consommation des antibiotiques. Médecine et Maladies Infectieuses. 2000, vol 30, pp. 160-163.
- [17] Tiemersma E.W. Brrnzwaer S.L. Lyytikainen O. et all. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Europe, 1999-2002. Emerging infectious diseases. 2004, vo 110, pp.1627-1634.
- [18] Monnet D.L. Consommation d'antibiotiques et résistance bactérienne. Ann Fr Anesth Réanim. 2000, vol 19, pp. 409-17.
- [19] 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.
- [20] Goossens H. outpatient antibiotic use in europe and association with resistance : a cross-national database study. lancet. 2005, vol 365, n° 9459, pp. 579-87.
- [22] Kolpin D.W. Furlong E.T. Meyer M.T et All. Pharmaceuticals, Hormones, and Other Organic Wastewater Contaminants in U.S. Streams, 1999–2000 : A National Reconnaissance. Environmental Science & Technology. 2002, vol 36, pp. 1202-1211.
- [23] Kouadio L. D. Traore S. K. Bekro A. et all. Contamination des Eaux de Surface par les Produits Pharmaceutiques en Zones Urbaines de Côte D'ivoire : Cas du District D'abidjan. European Journal of Scientific Research. 2009, vol 27, pp. 140-151.
- [24] Jroni I. Azzouzi A. Abouqual R. et All. prevalence of hospital-acquired infection in a Moroccan university hospital. American journal of infection control. 2007, vol 35, n° 6, pp. 412-12.

- [25] Madani N. Rosenthal V. Abouqual R. Healthcare 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, vol 2, pp.29.
- [26] Benouda A. Ben radjeb S. Hammami, A. et all. Antimicrobial resistances of respiratory patho gens in North African Countries. *J Chemother*. 2009, vol 21, n° 6, pp.627-32.
- [27] Bush K. Antibacterial drug discovery in the 21st century. *Clinical Microbiology and Infection*. 2004, vol 10, pp. 10-17.
- [28] Wenzel R. P. The Antibiotic Pipeline Challenges, Costs, and Values. *New England Journal of Medicine*. 2004, n° 351, pp. 523-526.
- [29] Guillemot D. approche pharmaco-épidémiologique de la résistance aus antibiotiques. *Revue Française des Laboratoire*. 2003, n° 354, pp. 53-55.
- [30] Aminov R. I. The role of antibiotics and antibiotic resistance in nature. *Environmental Microbiology*. 2009, vol 11, pp. 2970-2988.
- [31] Martinez J. L. Antibiotics and antibiotic resistance genes in natural environments. *Science*. 2008, n° 321, pp. 365-367.
- [32] Dantas G. Sommer M.O. Oluwasegun R. D. et Church G. M. Bacteria subsisting on antibiotics. *Science*, 2008, n° 320, pp. 100-103.
- [33] D'Costa V. M., K. M. McGrann, D. W. Hughes et G. D. Wright, Sampling the antibiotic resistome. *Science*. 2006, 311: 374-377.
- [34] Aminov R. I. et R. I. Mackie, Evolution and ecology of antibiotic resistance genes. *FEMS Microbiology Letters*. 2007, 271: 147-161.
- [36] Serragui S. Derraji S. Mahassine F. Cherrah Y. Résistance bactérienne : états des lieux au Maroc. *Maroc Médical*. 2013, tome 35 n°3, pp. 199-205.

- [37] Hounsa A. Kouadio L. De Mol P. Automédication par les antibiotiques provenant des pharmacies privées de la ville d'Abidjan en Côte d'Ivoire. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2010, Vol 40, Issue 6, pp. 333-340.
- [38] MacPherson, D. W., B. D. Gushulak, W. B. Baine, S. Bala, P. O. Gubbins, P. Holtom et M. Segarra-Newnham. Population mobility, globalization, and antimicrobial drug resistance. *Emerging Infectious Diseases*. 2009 15: 1727-1732.
- [39] Rapport de l'OMS. 2000.
- [40] Cercenado E., O. Cuevas, M. Marin, E. Bouza, P. Trincado, T. Boquete, B. Padilla et A. Vindel. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Madrid, Spain : transcontinental importation and polyclonal emergence of Panton-Valentine leukocidinpositive isolates. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2008, 61: 143-149.
- [41] Warren R. E., V. M. Ensor, P. O'Neill, V. Butler, J. Taylor, K. Nye, M. Harvey, D. M. Livermore, N. Woodford et P. M. Hawkey. Imported chicken meat as a potential source of quinolone-resistant *Escherichia coli* producing extended-spectrum beta-lactamases in the UK. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2008, 61: 504-508.
- [42] Davies J. et D. Davies. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 2010 74: 417-433.
- [43] Schwarz S., C. Kehrenberg et T. R. Walsh. Use of antimicrobial agents in veterinary medicine and food animal production. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2001, 17: 431-437.
- [44] Sanders P. Granier S.A. Blanc-Gonnet A. Santolini J. Les Plans de Surveillance de l'Antibiorésistance en santé animale : le contexte européen et les évolutions récentes [en ligne]. *Bulletin épidémiologique, santé*

- animale et alimentation. 2013, n° 53, pp. 25-27.
- [45] Boerlin P. Reid-Smith R.J. Antimicrobial resistance: its emergence and transmission. *Anim. Health Res. Rev.*, 2008, 9, pp. 115-126.
- [46] Alekshun M.N. Levy S.B. Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance. *Cell*. 2007, 128, 1037-1050.
- [47] Boerlin P. White D.g. Antimicrobial resistance and its epidemiology. Fourth Edition. Blackwell publishing : Ames. 2006, 27-43.
- [49] Robina F. Gibolda L. Bonnetta, R. Résistances naturelles et acquises aux beta-lactamines chez les entérobactéries : comment les identifier en pratique quotidienne ?. *revue francophone des laboratoires*. 2012, n° 445, pp. 47-58.
- [51] Courvalin P LR. Bingen E. AntibioGramme. ESKA. Paris. 2006.
- [53] Stock I. Burak S. Sherwood KJ. et al. Natural antimicrobial susceptibilities of strains of 'unusual' *Serratia* species : *S. ficaria*, *S. fonticola*, *S. odorifera*, *S. plymuthica* and *S. rubidaea*. *J Antimicrob Chemother*. 2003, vol 51, n°4, pp.865-85.
- [54] Vimont S. Poirel L. Naas T. et al. Identification of a chromosomeborne expanded-spectrum class A β -lactamase from *Erwinia persicina*. *Antimicrob. Agents Chemother*, 2002, 46(11):3401-5.
- [55] Petrella S. Renard M. Ziental-Gelus N. et al. Characterization of the chromosomal class A β -lactamase CKO from *Citrobacter koseri*. *FEMS Microbiol Lett*. 2006, 254(2):285-92.
- [56] Robin F, Krebs M, Delmas J, et al. In vitro efficiency of the piperacillin/tazobactam combination against inhibitor-resistant TEM- and complex mutant TEM-producing clinical strains of *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66(5):1052-6.

- [57] Miriagu V, Cornaglia G, Edelstein M, et al. Acquired carbapenemases in Gram-negative bacterial pathogens: detection and surveillance issues. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16(2):112-22.
- [58] Essotina B. place des enterobactéries dans les infections urinaire chez les patients suivis a titre externe à l’HMIM V de rabat et principales recommandation. Thèse doctorat en pharmacie. Rabat : université mohammed V faculté de médecine et de pharmacie de rabat, 2013, 74p.
- [61] Colomb A. caractérisation de la différence de sensibilité à l’infection par staphylococcus aureus de deux lignées de souris. Thèse d’exercice. Médecine vétérinaire. Ecole nationale vétérinaire de toulouse – ENVT. 2011, 69p.
- [62] Lina G. Cattoir V. Les bactéries à Gram positives multirésistantes : probabilités de résistance ? Que craindre ?. *Bull, Acad, Natle Méd.* 2014, vol 198, n°3, pp. 427-438, séance du 4 mars 2014.
- [63] Leclercq R. Résistance des staphylocoques aux antibiotiques. *Ann Fr Anesth Réanim.* 2002, 21 : 375-83.
- [64] García-Álvarez L, Holden M, Lindsay H, Webb C, Brown D, Curran M, et al. Meticillinresistant *Staphylococcus aureus* with a novel mecA homologue in human and bovine populations in the UK and Denmark : a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2011, 11:595-603.
- [65] International Working Group on the Classification of Staphylococcal Cassette Chromosome Elements (IWG-SCC). Classification of staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec) : guidelines for reporting novel SCCmec elements. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009, 53: 4961-7.

- [66] Klevens R, Morrison M, Nadle J, Petit S, Gershman K, Ray S, et al. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA*. 2007, 298:1763-71.
- [67] DeLeo F, Chambers H. Reemergence of antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus* in the genomics era. *J Clin Invest*, 2009, 119:2464-74
- [68] Cavaco L, Hasman H, Aarestrup F. Zinc resistance of *Staphylococcus aureus* of animal origin is strongly associated with methicillin resistance. *Vet Microbiol*. 2011, 150:344-8.
- [69] Bevilacqua S. Évaluation de l'impact d'une équipe opérationnelle en infectiologie sur la consommation et le coût des antibiotiques au CHU de Nancy. Thèse doctorat Sciences de la Vie et de la Santé. Nancy : université henri poincare de nancy, 2011, 135p.
- [70] Daurel C, Leclercq R. l'antibiogramme de *staphylococcus aureus*. *Revue francophone des laboratoires*. 2008, n° 407, pp. 81-90.
- [71] Cavallo J.D. Nicolas P. Martet G. Actualités sur la sensibilité de *Neisseria meningitidis* aux antibiotiques et en particulier aux bêta-lactamines. *La Lettre de l'Infectiologue*. 1998, Tome XIII, n° 9, pp. 429-433.
- [72] Guibourdenche M. Lambert T. Courvalin P. Riou J.Y. Epidemiological survey of *Neisseria meningitidis* susceptibility to penicillin G in France. *Pathol Biol*. 1997, 45, 9 : 729-36.
- [73] Bray P. Lomprez F. Guibourdenche M. Riou J.Y. Émergence de souches de méningocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline G en France. *Presse Med*. 1995, 24 (39) : 1910p.
- [74] Rey M., Ouedraogo L., Saliou P., Perino L. Traitement minute de la méningite cérébro-spinale épidémique par injection intramusculaire unique de chloramphénicol. *Med Mal Infect*. 1976, 6 : 120-4.

- [77] Toutous Trelu L. Oertle D. Itin P. et al. Gonorrhée : nouvelles recommandations en matière de diagnostic et de traitement. *Med suisse*. 2014, 14(20), pp.407–40.
- [79] Dabernat H. Seguy M. Faucon G. Delmas C. Épidémiologie et évaluation de la sensibilité aux bêta-lactamines des souches de *Haemophilus influenzae* isolées en 2001 en France. *Médecine et maladies infectieuses*.2004, n° 34, pp. 97–101.
- [80] Dabernat H. *Haemophilus influenzae*. (Centre national de référence des *Haemophilus influenzae*). Surveillance nationale des maladies infectieuses 1998–2000. Saint-Maurice : Institut de veille- sanitaire. 2003, pp. 91–5.
- [81] Dabernat H, Seguy M, Delmas C. Activité de neuf β -lactamines sur 280 souches d'*Haemophilus influenzae* résistantes à l'ampicilline par bêta-lactamase et mécanisme non enzymatique. *Méd Mal Infect*. 2002, n° 32, pp.299–306.
- [82] Dabernat H. Données épidémiologiques de la résistance aux antibiotiques des *Haemophilus*, méningocoques, *Listeria*. *Mdd Mal Infect*. 1996, n° 26, pp. 1006-15.
- [84] Seffar M. Benouda A. Hajjam Z. Alaoui M.A. Sensibilité aux antibiotiques des souches de pneumocoques isolées au CHU de Rabat. *Médecine et maladies infectieuses*.2002, n° 32, pp. 525–532.
- [85] Kempf M. Kowalczyk F. Gaultier du Perray C. Observatoire régional du pneumocoque en région Pays de la Loire : résistance de *Streptococcus pneumoniae* aux antibiotiques en 2007. *Pathologie Biologie*. 2010, n° 58, pp.89–9490.

- [86] Varon E. Infections invasives à pneumocoque en France : évolution de la résistance aux antibiotiques et de la distribution des sérotypes. *Journal des Anti-infectieux*. 2011, n°13, pp. 201-208.
- [88] Recommandations 2009 du Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie [en ligne]. 2009, disponible sur : <http://www.sfm-microbio-logie.org>. (consult) le 02.01.2016).
- [89] Leclercq R. Courvalin P. Resistance to macrolides and related antibiotics in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002 ; n° 46, pp.2727-34.
- [90] Canu A, Malbruny M, Coquemont M, et al. Diversity of ribosomal mutations conferring resistance to macrolides, clindamycin, streptogramin, and telithromycin in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002, n° 46, pp. 125-31.
- [91] Sabuncu E, David J, Bernede-Bauduin C, et al. Significant reduction of antibiotic use in the community after a nation- wide campaign in France, 2002-2007. *PLoS Med*. 2009, n°6, p6 : e1000084.
- [92] Varon E, Houssaye S, Grondin S, et al. Nonmolecular test for detection of low-level resistance to fluoroquinolones in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006, vol 50, n°2, pp. 572-9.
- [94] Bingen E. Etat actuel de la résistance du pneumocoque en pédiatrie. *Revue française des laboratoires*. juin/ juillet 2003, n ° 354, pp.43-48.
- [95] Antimicrobial resistance : Global report on surveillance OMS ; 2014.
- [96] Sekhsokh Y., Chadli M., El Hamzaoui S.A. Fréquence et sensibilité aux antibiotiques des bactéries isolées dans les urines. *Médecine et maladies infectieuses*. 2008, 38 : 324-327.

- [97] Arsalane L., Zouhair S., Lahlou I., Louzi L., Bouskraoui M. Infection urinaire du nourrisson (376 cas) dans un hôpital marocain (2009–2010) – fréquence étiologique et prévalence de la résistance. *Pathologie Biologie*. 2012, 60 : e90–e91.
- [98] Nadmia H. Elotmani F. Talmi M. Zerouali K. Perrier-Gros-Claude J.D. Timinouni M. Profil de résistance aux antibiotiques des entérobactéries uropathogènes communautaires à El Jadida (Maroc). *Médecine et maladies infectieuses*. 2011, 40 : 303–305.
- [105] Leekha S. Terrell CL. Edson RS. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clin Proc*. 2011, vol 86, n°2, pp.156-67.
- [106] Leekha S. Empiric antimicrobial therapy for gram-negative sepsis : back to the future. *Crit care med*. 2011, vol 38, n° 8, pp. 1095-98.
- [112] Commission européenne - Communication de la Commission au Parlement Européen et au Conseil Plan d'action pour combattre les menaces croissantes de la résistance aux antimicrobiens Bruxelles. novembre 2011, pagination multiple.
- [115] Elmdaghri. N, Benbachir. M, Najib. J, Belabbes. H. Les infections invasives à pneumocoque chez l'enfant au Maroc : résistance aux antibiotiques et fluctuation des sérotypes responsables avant introduction des vaccins conjugués. *revue francophone des laboratoires*. 2009, n° 416, pp 32-33.

Webographie :

- [1] 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. Disponible sur : http://thesis.univ-biskra.dz/1368/1/Chimi_d3_2015.pdf (consulté le 09.12.2015).
- [3] 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=sIB208vc8rUC&printsec=frontcover&hl=fr&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false (consulté le 08.11.2014).
- [4] Monique C. Antibiotiques [en ligne]. Lyon : MCU-PH Faculté de Médecine Lyon-Sud Charles Mérieux, 52p. disponible sur : <http://spiralconnect.univ-lyon1.fr/spiral-files/download?mode=inline&data=1676511> (consulté le 05.11.2015).
- [6] Naas T. Les modes de transmission des résistances bactériennes [en ligne]. Colloque L'antibiorésistancechez l'homme et l'animal. Faculté de Médecine Paris. 2014, disponible sur : http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Modes_de_transmission_des_resistances_bacteriennes.pdf (consulté le 17.09.2015).
- [12] Courvalin P. Denis F. Ploy M.C. PRIVAT DE GARILHE, M. TRIEU-CUOT, P. ANTIBIOTIQUES [en ligne]. Encyclopædia Universalis, 2001.disponible sur : <http://www.universalis.fr/encyclopedie/antibiotiques/> (consulté le 13.12.2015).
- [15] Lozniewski A. Rabaud C. résistance bactérienne aux antibiotiques [en ligne]. CCLIN sud-est. Nancy, 2010. Disponible sur : http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/cclin_arlin/cclinSudEst/2010_ResistanceAntibioti

ques_CClinSE.pdf (consulté le 06.11.2015).

- [21] Andremont A. T. ET Tibon-Cornillot M. Le triomphe des bactéries : La fin des antibiotiques ? [en ligne]. Max Milo Editions. 2007, 256p. ISBN (2353410006), disponible sur : file:///C:/ Livres.htm (consulté le 03.12.2015).
- [35] Allen H. K., J. Donato, H. H. Wang, K. A. Cloud-Hansen, J. Davies et J. Handelsman, Call of the wild : antibiotic resistance genes in natural environments [en ligne]. Nature Reviews Microbiology. 2010, 8: 251-259, disponible sur : https://www.researchgate.net/publication/41623404_Allen_H_K_et_al_Call_of_the_wild_antibiotic_resistance_genes_in_natural_environments_Nat_Rev_Microbiol_8_251-259 (consulté le 07.12.15).
- [48] Institut de veille sanitaire. Alerte sur la résistance aux antibiotiques des entérobactéries en France : diffusion des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE) et émergence des entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) [en ligne]. Journée européenne de sensibilisation au bon usage des antibiotiques. 2013, pp. 1-5. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Journee-europeenne-d-information-sur-les-antibiotiques-18-novembre-2013-Point-d-Information> (consulté le 14.12.2015).
- [50] Fanny Le Quellec. Bon usage des carbapénèmes : mise en place d'une évaluation des pratiques professionnelles comparant deux années de prescriptions [en ligne]. Pharmaceutical sciences. 2015. <dumas-01212350> disponible sur : <http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01212350> (consulté le 01.02.2016).

- [52] Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie [en ligne]. Recommandations 2012. Disponible sur : http://www.sfm-microbiologie.org/UserFiles/files/casfm/CASFM_2012.pdf (consulté le 14.12.15).
- [59] Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin). Surveillance nationale de la consommation des antibiotiques dans les établissements de santé : réseau ATB-Raisin, données 2011, Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire. Disponible sur : <http://www.invs.sante.fr/atb-raisin> (consulté le 20.12.2015).
- [60] Haut Conseil de la Santé Publique. Prévention de la transmission croisée des Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergents (BHRe), Juillet 2013. Disponible sur : http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspr20130710_recoprevtransxbhre.pdf (consulté le 20.12.2015).
- [75] Salomon D. gonocoques la resistance aux antibiotiques setend...[en ligne]. BEH. 04/02/2014, disponible sur : <https://destinationsante.com/gonocoques-la-resistance-aux-antibiotiques-setend.html> (consulté le 23.12.2015).
- [76] Perez M ; Les gonocoques résistent de plus en plus aux antibiotiques [en ligne]. Le figaro. 06/06/2012, disponible sur : <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2012/06/06/18326-gonocoques-resistant-plus-plus-antibiotiques> (consulté le 23.12.2015).
- [78] Sednaoui P. Goubard A. Rapport d'activité 2011 CNR des Gonocoques [en ligne]. Institut Alfred Fournier. 2011, disponible sur : <http://www.institutfournier.org/attachments/article/57/Rapport%20CNR%202011%20%281%29.pdf> (consulté le 26.12.2015).

- [83] Bocoum T. étude de l'infection à haemophilus influenzae type b en 2008 après l'introduction du vaccin anti haemophilus influenzae type b chez les enfants de 0-15 hospitalisés dans le service de pédiatrie du chu gabriel toure [en ligne]. Thèse doctorat en médecine. Bamako : université de bamako, 2011, 104p, disponible sur : <http://www.keneya.net/fmpos/theses/2012/med/pdf/12M68.pdf> (consulté le 25.12.2015).
- [87] Varon E, Janoir C, Gutmann L. CNRP, Rapport d'activité 2010 [en ligne]. 2010, disponible sur : http://www.invs.sante.fr/surveillance/cnr/rapport_cnrp_2010.pdf. (Consulté le 02.01.2016).
- [93] Bertholom C. Streptocoques et antibiotiques [en ligne]. 10^{ème} Congrès national de la Société française de microbiologie. OptionBio, 23 juillet 2014, n°512, pp. 18-19 disponible sur : <http://www.sciencedirect.com/sci-hub.io/science/article/pii/S0992594514718550> (consulté le 06.01.2016)
- [99] Agence de la santé publique du Canada. Résistance aux antimicrobiens et utilisation de ces derniers au Canada : un cadre d'action fédéral [en ligne]. Relevé des maladies transmissibles au Canada. 6 novembre 2014, vol 40, S2:3-7. Disponible sur : <http://healthycanadians.gc.ca/drugs-products-medicaments-produits/antibiotic-resistanceantibiotique/antimicrobial-framework-cadre-antimicrobiens-fr.php>. (consulté le 12.01.2016).
- [100] Couty E. Menard J. 100 recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales [en ligne]. france. Comité technique national des infections nosocomiales. Secrétariat d'Etat à la santé et à l'action sociale. deuxième édition. 1999, 107p, disponible sur : <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/014000029.pdf> (consulté le 11.01.2016).

- [101] Lahlou Amine I. Ouazzani Touhami H. Baaj N. Karim A. Benazzouz M. Idrissi El kaitouni Y. Nasri M. Bajjou T. Place du laboratoire de ville dans la surveillance des résistances bactériennes [en ligne]. Journal de Biologie Médicale. Avril 2012, n°1, pp. 24-25. Disponible sur : <http://jbm.ma/place-du-laboratoire-de-ville-dans-la-surveillance-des-r%C3%A9sistances-bact%C3%A9riennes> (consulté le 12.01.2016).
- [102] OMS. Plan d'action stratégique européen sur la résistance aux antibiotiques [en ligne]. 2011, 11p, disponible sur http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0009/147735/wd14F_Antibiotics_1113811.pdf?ua=1 (consulté le 09.01.2012).
- [103] HAS (haut autorité de santé). Principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques en premier recours [en ligne]. Février 2014, 28p, disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-02/conseils_prescription_antibiotiques_rapport_d_elaboration.pdf (consulté le 14.01.2016).
- [104] Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 [en ligne]. Paris : ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé ; 2011. Disponible sur : <http://www.sante.gouv.fr/plan-national-dalerte-sur-les-antibiotiques-2011-2016.html> (consulté le 14.01.2016).
- [107] Institut de veille sanitaire. Épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénémases en France. Situation épidémiologique du 1er avril 2013 [en ligne]. Saint-Maurice, InVS. 2013. Disponible sur : <http://www.invs.sante.fr/Dossiersthematiques/Maladies-infectieuses/Infectionsassociees-aux-soins/Surveillance-desinfections-associees-aux-soinsIAS/Enterobacteries-productrices-decarbapenemases-EPC/Episodes-impliquantdes-enterobacteries-productrices->

decarbapenemases-en-France.-Situationepidemiologique-du-1er-avril-2013

(consulté le 14.01.2016).

- [108] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Dix ans d'évolution des consommations d'antibiotiques en France [en ligne]. Saint-Denis, ANSM. 2012, disponible sur http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/80021cd6bb92b94c16a3db89088fd4f0.pdf (consulté le 14.01.2016).
- [109] HAS (haut autorité de santé). Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé [en ligne]. Avril 2008, 24p. disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/bon_usage_des_antibiotiques_recommandations.pdf (consulté le 15.01.2016).
- [110] 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://doc_num.univ-lorraine.fr/public/BU-PHA_T_2013_FOSSEPREZ_PAULINE.pdf (consulté le 18.01.2016).
- [111] 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).
- [113] 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).

[114] 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).

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 humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne pas 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
أحسب بالثمن 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 إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى 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 : 27

سنة : 2016

تطور مقاومة البكتيريا للمضادات الحيوية

ونصائح في العلاج بها

أطروحة:

قدمت ونوقشت علانية يوم.....

من طرف

السيد : سعيد العبداني

المزداد في 24 شتنبر 1990 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

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

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

رئيس	السيد : ميمون الزهدي
مشرفة	السيدة : مريم شادلي
أعضاء	السيدة : سكيمة الحمزاوي
	السيدة : سعيدة طلال
	السيد : يسين سخسوخ
	السيدة : مريم شادلي