



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2019

Thèse N°: 62

STRATEGIES ACTUELLES DE LUTTE CONTRE L'ANTIBIORESISTANCE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / / 2019

PAR

Madame Khadija MARRI

Née le 21 Février 1993 à Salé

*Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie*

Mots Clés : Antibiorésistance; Bactéries; Stratégies de lutte; Actualités; Prévention

Membres du Jury :

Monsieur Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Président

Monsieur Jaouad EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

Rapporteur

Monsieur Rachid NEJJARI

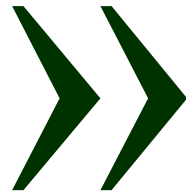
Professeur de Pharmacognosie

Juge

Monsieur Younes RAHALI

Professeur de Pharmacie Galénique

Juge



سبحانك لا علم لنا
إلا ما علمتنا إنك
أنت العليم الحكيم

﴿

سورة البقرة:



UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE



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 Brahim LEKEHAL

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. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation –Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd Chef Maternité des Orangers
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du
CEDOC+Directeur du Médicament

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie

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 BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la FMPA*
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- *Directeur CHIS -Rabat*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie *Directeur Hôpital My Ismail Meknès*
Chirurgie – Pédiatrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - *Directeur du Service de Santé des FAR*
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale

Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Pédiatrie
Radiologie
Néphrologie
Cardiologie Directeur Hôp. Mil.d'Instruction Med V Rabat

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie Directeur Hôp. Arrazi Salé
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie – Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

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

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie Directeur Hôp. My Youssef
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
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. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie Directeur Hôp. Chekikh Zaied
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

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
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

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hôp.d'Enfants Rabat**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
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

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie

| | |
|--------------------------------------|--------------------------|
| Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair | Chirurgie Pédiatrique |
| Pr. EL HAOURI Mohamed * | Dermatologie |
| Pr. FILALI ADIB Abdelhai | Gynécologie Obstétrique |
| Pr. HAJJI Zakia | Ophtalmologie |
| Pr. IKEN Ali | Urologie |
| Pr. JAAFAR Abdeloihab* | Traumatologie Orthopédie |
| Pr. KRIOUILE Yamina | Pédiatrie |
| Pr. MABROUK Hfid* | Traumatologie Orthopédie |
| Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss* | Gynécologie Obstétrique |
| Pr. OUJILAL Abdelilah | Oto-Rhino-Laryngologie |
| Pr. RACHID Khalid * | Traumatologie Orthopédie |
| Pr. RAISS Mohamed | Chirurgie Générale |
| Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha* | Pneumophtisiologie |
| Pr. RHOU Hakima | Néphrologie |
| Pr. SIAH Samir * | Anesthésie Réanimation |
| Pr. THIMOU Amal | Pédiatrie |
| Pr. ZENTAR Aziz* | Chirurgie Générale |

Janvier 2004

| | |
|-----------------------------|---|
| Pr. ABDELLAH El Hassan | Ophtalmologie |
| Pr. AMRANI Mariam | Anatomie Pathologique |
| Pr. BENBOUZID Mohammed Anas | Oto-Rhino-Laryngologie |
| Pr. BENKIRANE Ahmed* | Gastro-Entérologie |
| Pr. BOUGHALEM Mohamed* | Anesthésie Réanimation |
| Pr. BOULAADAS Malik | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale |
| Pr. BOURAZZA Ahmed* | Neurologie |
| Pr. CHAGAR Belkacem* | Traumatologie Orthopédie |
| Pr. CHERRADI Nadia | Anatomie Pathologique |
| Pr. EL FENNI Jamal* | Radiologie |
| Pr. EL HANCHI ZAKI | Gynécologie Obstétrique |
| Pr. EL KHORASSANI Mohamed | Pédiatrie |
| Pr. EL YOUNASSI Badreddine* | Cardiologie |
| Pr. HACHI Hafid | Chirurgie Générale |
| Pr. JABOUIRIK Fatima | Pédiatrie |
| Pr. KHARMAZ Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| Pr. MOUGHIL Said | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| Pr. OUBAAZ Abdelbarre* | Ophtalmologie |
| Pr. TARIB Abdelilah* | Pharmacie Clinique |
| Pr. TIJAMI Fouad | Chirurgie Générale |
| Pr. ZARZUR Jamila | Cardiologie |

Janvier 2005

| | |
|---------------------------|--|
| Pr. ABBASSI Abdellah | Chirurgie Réparatrice et Plastique |
| Pr. AL KANDRY Sif Eddine* | Chirurgie Générale |
| Pr. ALLALI Fadoua | Rhumatologie |
| Pr. AMAZOUZI Abdellah | Ophtalmologie |
| Pr. AZIZ Nouredine* | Radiologie |
| Pr. BAHIRI Rachid | Rhumatologie <i>Directeur. Hôp. Al Ayachi Salé</i> |
| Pr. BARKAT Amina | Pédiatrie |
| Pr. BENYASS Aatif | Cardiologie |
| Pr. DOUDOUH Abderrahim* | Biophysique |
| Pr. EL HAMZAOUI Sakina* | Microbiologie |

Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Saïd*
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. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

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

Decembre 2006

Pr SAIR Khalid

Chirurgie générale Dir. Hôp.Av.Marrakech

Octobre 2007

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

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation Directeur ERSSM

Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussein*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
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 2008

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. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir

Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie **Directeur Hôp.des Spécialités**

Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
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. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

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

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
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. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie biologique
Anatomie pathologique

Decembre 2010

Pr.ZNATI Kaoutar Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
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
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

**Enseignants Militaires*

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. 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. GHFIR Imade

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie biologique
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
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
Médecine Nucléaire

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*

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

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Mai 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir

Toxicologie

Mars 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique

Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SABRY Mohamed*
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

AVRIL 2014

Pr. ZALAGH Mohammed

ORL

PROFESSEURS AGREGES :

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI Nezha
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

| | |
|--------------------------|---|
| Pr. ABI Rachid* | Microbiologie |
| Pr. ASFALOU Ilyasse* | Cardiologie |
| Pr. BOUAYTI El Arbi* | Médecine préventive, santé publique et Hyg. |
| Pr. BOUTAYEB Saber | Oncologie Médicale |
| Pr. EL GHISSASSI Ibrahim | Oncologie Médicale |
| Pr. OURAINI Saloua* | O.R.L |
| Pr. RAZINE Rachid | Médecine préventive, santé publique et Hyg. |
| Pr. ZRARA Abdelhamid* | Immunologie |

* *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. BARKIYOU Malika | Histologie-Embryologie |
| Pr. BOUHOUCHE Ahmed | Génétique Humaine |
| Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz | Applications Pharmaceutiques |
| Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia | Biochimie – chimie |
| Pr. DAKKA Taoufiq | Physiologie |
| Pr. FAOUZI Moulay El Abbes | Pharmacologie |
| Pr. IBRAHIMI Azeddine | Biologie moléculaire/Biotechnologie |
| Pr. KHANFRI Jamal Eddine | Biologie |
| Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med | Chimie Organique |
| Pr. REDHA Ahlam | Chimie |
| Pr. TOUATI Driss | Pharmacognosie |
| Pr. ZAHIDI Ahmed | Pharmacologie |

Mise à jour le 10/10/2018

Khaled Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines



Dédicaces



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 mes très chers Parents

Ma chère mère Ijja MARRI

Mon cher père Ibrahim MARRI

Aucune dédicace ne saurait exprimer ni la profondeur de mes sentiments ni l'amplitude de ma reconnaissance, Vous m'avez donné la vie, vous avez veillé sur mon éducation et mon bien être, vous m'avez inculqué le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance face aux difficultés de la vie, vous étiez toujours mon refuge qui me prodigue sérénité, amour, tendresse et conseil. Vos prières n'ont jamais cessé et si je suis à cette étape de la vie c'est grâce à vos encouragements et vos paroles de soutien. Pour tout cela et encore plus, je vous dois tout ce que je suis aujourd'hui et ce que je serais demain.

J'espère que j'ai pu réaliser ce que vous avez toujours voulu de moi. Que dieu le tout puissant vous donne joie et prospérité, santé et surtout qu'il vous garde toujours à nos côtés,

Je vous aime mes très chers parents !

A mes très chères soeurs et chers frères

Fatima, Fatiha, Souad, Noureddine, Mustapha et Younes

Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous. Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.

Je vous souhaite la réussite dans votre vie, et d'être comblé de bonheur.

Merci d'être toujours présents à mes côtés et de m'avoir continuellement encouragé. Je vous aime toutes et tous.

A ma chère grande mère

Je vous remercie pour le soutien exemplaire et l'amour exceptionnel que vous me portez depuis mon enfance. J'espère que votre bénédiction m'accompagnera pour toujours. Je prie Dieu, le tout puissant, de vous protéger et de vous procurer santé, bonheur et longue vie.

A tous les membres de ma famille grands et petits

Merci à tous ceux qui ont cru en moi et m'ont encouragé de près ou de loin, je suis honorée de vous voir fiers de moi. Puissiez-vous trouver dans ces quelques mots l'expression de mon amour et de ma profonde admiration

A tous mes amis, mes collègues

La vie nous offre chaque jour des cadeaux, des surprises joyeuses, en mettant sur nos chemins des personnes qui pensent à nous, qui Cherchent nos nouvelles, qui s'inquiètent à notre absence, et qui nous aiment sans retour ... '. Moi j'en avais pleins de ces jolies cadeaux, j'étais toujours bien entouré, bien soutenu, par et avec vous mes chers amis. Je vous adore et je vous remercie pleinement ...



Remerciements



A notre Maître et Président de Jury,

Pr. Yassine SEKHSOKH

Professeur de microbiologie à la Faculté de Médecine

et de pharmacie de Rabat

Vous nous avez accordé un immense honneur et un grand privilège en acceptant la présidence de notre jury de thèse.

Nous vous remercions aussi pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.

Nous vous prions, cher Maître, d'accepter dans ce travail le témoignage de notre haute considération, de notre profonde reconnaissance et de notre sincère respect.

A notre Maître et Rapporteur de thèse,

Pr. Jaouad EL HARTI

*Professeur de Chimie Thérapeutique à la Faculté de Médecine
et de pharmacie de Rabat.*

*Vous m'avez fait le grand honneur d'accepter de me diriger dans cette
thèse avec bienveillance, votre modestie et vos qualités humaines ainsi
que Votre compétence et votre savoir-faire représentent pour nous tant
de qualités à admirer.*

*Je tiens de vous remercier pour le temps que vous m'avez accordé tout
au long de la réalisation de ce travail malgré vos engagements, et pour
l'ensemble de vos précieux conseils, J'espère être digne de la confiance
que vous avez placée en moi.*

*Que ces lignes puissent témoigner de mon grand respect, ma très haute
considération et ma profonde reconnaissance.*

A notre Maître et Membre du jury,

Pr. Rachid NEJJARI

Professeur de Pharmacognosie à la Faculté de Médecine

et de pharmacie de Rabat.

C'est un grand honneur pour moi que vous ayez accepté de siéger parmi le jury de cette thèse. Je vous exprime ma profonde admiration pour la sympathie par laquelle vous m'avez accueillie Et la modestie qui émane de votre personne. Veuillez considérer ce modeste travail comme expression de ma vive reconnaissance.

A notre Maître et Membre du jury,

Pr. Younes RAHALI

*Professeur de Pharmacie Galénique à la Faculté de Médecine
et de pharmacie de Rabat.*

*Nous tenions à vous exprimer nos plus sincères remerciements pour
avoir accepté de siéger auprès de ce noble jury.*

*Nous vous sommes très reconnaissants de la spontanéité et de
l'amabilité avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail.*

*Votre présence nous honore. Veuillez agréer, Professeur, l'expression de
notre profond respect.*



Liste des abréviations



ABREVIATIONS

| | |
|------------------------------------|--|
| ADN | : Acide désoxyribonucléique |
| Ag | : Argent |
| Ag₂O | : Oxyde d'Argent |
| AgNO₃ | : Nitrate d'Argent |
| AgNPs | : Nanoparticules d'argent |
| Al₂O₃ | : Oxyde d'Aluminium |
| AMPs | : Peptides Antimicrobiens |
| ARN | : Acide ribonucléique |
| ATB | : Antibiotique |
| ATP | : Adénosine Triphosphate |
| Au | : Or |
| Au NC | : Nanoclusters d'or |
| AuNPs | : Nanoparticules d'or |
| AVK | : Antivitamines K |
| BGN | : Bacilles à Gram Négatif |
| BGP | : Bacilles à Gram Positif |
| BHR | : Bactéries Hautement Résistantes |
| BHRe | : Bactéries Hautement Résistantes émergentes |
| BLSE | : Bêta-Lactamases à Spectre Elargi |
| BMR | : Bactéries Multirésistantes |
| C1G | : Céphalosporines de première génération |
| C2G | : Céphalosporines de deuxième génération |

| | |
|------------------------|--|
| C3G | : Céphalosporines de troisième génération |
| C5G | : Céphalosporines de cinquième génération |
| CDR | : Région de Détermination de Complémentarité |
| CeO₂ | : Oxyde de Cérium |
| CH | : Domaine constant des chaînes lourdes |
| CHU | : Centre Hospitalier Universitaire |
| CL | : Domaine constant des chaînes légères |
| CfA | : Capsule et Facteur d'Agglutination |
| CMB | : Concentration Minimale Bactéricide |
| CMI | : Concentration Minimale Inhibitrice |
| CMI 50 | : Concentration Minimale Inhibitrice 50 |
| CMI 90 | : Concentration Minimale Inhibitrice 90 |
| CNT | : Nanoclusters de nanotubes de carbone |
| Cu | : Cuivre |
| CuO | : Oxyde de Cuivre |
| DP | : Dossier Pharmaceutique |
| EARSS | : European Antimicrobial Resistance Surveillance System |
| EBLSE | : Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu |
| EMA | : European Medicines Agency |
| EPC | : Entérobactéries Productrices de Carbapénémases |
| ERG | : Entérocoques Résistants à la Gentamycine |
| ERV | : Entérocoques Résistants à la Vancomycine |
| ES | : Excrétion / Sécrétion |

| | |
|------------------------------------|--|
| FDA | : Food Drug Administration |
| Fe | : Fer |
| Fe₂O₃ | : Oxyde Ferrique |
| Fe₃O₄ | : Tétroxyde de tri-fer |
| GFP | : Green Fluorescent Protein |
| GISA | : glycopeptide Intermediate <i>Staphylococcus aureus</i> |
| GLASS | : Global Antimicrobial Resistance Surveillance System |
| H₂O₂ | : Peroxyde d'Hydrogène |
| HCO₃⁻ | : ion bicarbonate |
| HEs | : Huiles Essentielles |
| HMIMV | : Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V |
| HNF | : Héparines Non Fractionnées |
| IAS | : Infections associées aux soins |
| ICD | : Infections à <i>Clostridium Difficile</i> |
| IgG | : Immunoglobuline G |
| IRCD | : Infections Récidivantes à <i>Clostridium Difficile</i> |
| Iβ | : Inhibiteur des bêta-lactamases |
| IST | : Infections Sexuellement Transmissibles |
| IV | : Intra-veineuse |
| KPC | : Carbapénémases de <i>Klebsiella pneumoniae</i> |
| LPS | : Lipopolysaccharide |
| Lysozyme-Au | : Lysozyme d'or |
| MDR | : Multi-Drug Resistant |

| | |
|---------------|--|
| MEC | : Matrice Extra-Cellulaire |
| MgO | : Oxyde de Magnésium |
| MRSA | : Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i> |
| NC | : Nanoclusters |
| NDM1 | : New Delhi Metallo-bêta-lactamase 1 |
| nHA | : Nano-Hydroxyapatite |
| NPs | : Nanoparticules |
| OMS | : Organisation Mondiale de Santé |
| Opr | : Outer membrane proteins |
| ORL | : Oto-Rhino-Laryngologie |
| OXA-48 | : Oxacilline-48 |
| PAVM | : Pneumopathie Acquisée sous Ventilation Mécanique |
| PC | : Précautions Complémentaires |
| PCC | : Précautions Complémentaires de Contact |
| PCR | : Réaction en chaîne par polymérase |
| PD | : Pharmacodynamique |
| PDR | : Pan Drug Resistant |
| PEG | : Polyéthylène glycol |
| PH | : Potentiel Hydrogène |
| PHA | : Phages |
| PK | : Pharmacocinétique |
| PLA | : Polyacide lactique |
| PLP | : Protéines de liaison aux pénicillines |

| | |
|------------------------|---|
| PMMA | : Poly-méthylméthacrylate |
| PS | : Précautions Standards |
| QQ | : Quorum Quenching |
| QS | : Quorum Sensing |
| RAM | : Résistance aux antimicrobiens |
| ROS | : Espèces réactives de l'oxygène |
| SA4Ag | : Vaccin de <i>Staphylococcus aureus</i> à 4 antigènes |
| SARM | : <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline |
| SARM-C | : <i>Staphylococcus aureus</i> Résistant à la Méticilline Communautaire |
| SARM-H | : <i>Staphylococcus aureus</i> Résistant à la Méticilline Hospitalier |
| SARM-L | : <i>Staphylococcus aureus</i> Résistant à la Méticilline Livestock |
| SCC | : Cassette Chromosomique Staphylococcique |
| SGA | : Streptocoque du Groupe A |
| SPION | : Nanoparticules d'oxyde de fer superparamagnétiques |
| SSC | : Surface sous la courbe |
| STRIVE | : <i>Staphylococcus aureus</i> Surgical Inpatient Vaccine Efficacy |
| TDR | : Tests de Diagnostic Rapide |
| TiO₂ | : Dioxyde de Titane |
| TMF | : Transplantation du Microbiote Fécal |
| Trod | : Tests rapides d'orientation diagnostique |
| VH | : Domaine variable des chaines lourdes |
| VISA | : <i>Staphylococcus aureus</i> Intermédiaire à la Vancomycine |
| VL | : Domaine variable des chaines légères |

VRE : Entérocoques Résistants à la Vancomycine
VRSA : *Staphylococcus aureus* Résistant à la Vancomycine
XDR : Extensively Drug Resistant
ZnO : Oxyde de Zinc



Liste des illustrations



LISTE DES FIGURES

| | |
|---|----|
| Figure 1 : Schéma illustrant les deux grands types de résistance bactérienne. | 7 |
| Figure 2 : Principaux mécanismes de résistance bactérienne aux antibiotiques. | 10 |
| Figure 3 : Distribution des isolats de staphylocoques aureus résistant à la méthicilline (SARM) par pays, obtenue entre 2011 et 2014. | 15 |
| Figure 4 : Etat des lieux de résistance de Enterococcus faecium à la vancomycine. | 19 |
| Figure 5 : Mode de transmission des bactéries multirésistantes. | 25 |
| Figure 6 : Pourcentage d'isolats sensibles et résistants chez P.aeruginosa (n=730) aux différents antibiotiques testés. | 30 |
| Figure 7 : Taux de résistance du Pseudomonas aeruginosa aux antibiotiques sur 4 ans en milieu pédiatrique à Marrakech. | 31 |
| Figure 8 : Evolution de consommation des antibiotiques au Maroc entre 2000 et 2015. | 34 |
| Figure 9 : Emergence et propagation de souches résistantes. | 39 |
| Figure 10 : Structure chimique de la ceftaroline. | 43 |
| Figure 11: Structure chimique de ceftobiprole. | 44 |
| Figure 12 : Principaux aspects structurels des céphalosporines pour obtenir une activité contre les bactéries avec les sites de liaison aux β -lactamases et à la PBP2a. | 44 |
| Figure 13 : Structure chimique de Dalbavancine. | 45 |
| Figure 14: Structure chimique de l'oritavancine. | 46 |
| Figure 15: Structure chimique de la télavancine. | 47 |
| Figure 16: Structure chimique de Ramoplanine. | 48 |
| Figure 17: Structure chimique de tédizolide. | 49 |
| Figure 18: Structure chimique de la Bédacquiline. | 52 |
| Figure 19: Structure de la daptomycine (A) et interaction avec la membrane cytoplasmique (B). | 53 |
| Figure 20: Structure chimique de la fidaxomicine. | 54 |
| Figure 21: Mécanismes d'action des huiles essentielles sur la cellule bactérienne. | 59 |
| Figure 22: Certains composés bioactifs présents dans les huiles essentielles. | 61 |
| Figure 23: Structure d'un anticorps monoclonal. | 64 |
| Figure 24: Représentation schématique de la régulation d'expression de gènes par «quorum | |

| | |
|--|-----|
| sensing»..... | 67 |
| Figure 25: Quorum Sensing et Quorum Quenching dans les infections bactériennes. | 67 |
| Figure 26: Représentation schématique des différents niveaux possibles de blocage du mécanisme de régulation de l'expression des gènes par « quorum sensing »..... | 69 |
| Figure 27: Effets bactéricides probables à base de nanomatériaux..... | 70 |
| Figure 28: Approches thérapeutiques basées sur les nanotechnologies pour combattre les superbactéries,..... | 71 |
| Figure 29: Structure de base schématique des AMPs. | 76 |
| Figure 30: Structure des différents peptides antimicrobiens disponibles sur le marché. | 79 |
| Figure 31: Photo d'une boîte de Pétri avec des plages claires. (Technique de la double couche de gélose ensemencée avec un phage anti-Staphylococcus aureus)..... | 85 |
| Figure 32: Structure du bactériophage. | 86 |
| Figure 33: Cycles de réplication des phages. | 87 |
| Figure 34: Larves médicales conditionnées dans des sachets de gaz synthétiques fermés (Biobag) et dans des flacons stériles. | 94 |
| Figure 35: Représentation schématique du résistome intestinal. | 97 |
| Figure 36: Représentation graphique des différents niveaux de mesures à appliquer pour maîtriser la diffusion de la transmission croisée des BMR..... | 107 |
| Figure 37: Antibiogramme standard. | 111 |
| Figure 38: Schéma illustrant les rôles du pharmacien d'officine dans la lutte contre le développement de l'antibiorésistance. | 120 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|--|-----|
| Tableau I : Famille des β -lactamases. | 12 |
| Tableau II: Liste de surveillance clinique pour les agents pathogènes multirésistants/ ultrarésistants associés aux soins de santé (organismes indicateurs) | 23 |
| Tableau III : Répartition des isolats de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> selon les services. | 28 |
| Tableau IV : Répartition des isolats de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> selon le type de prélèvement... .. | 29 |
| Tableau V : Facteurs contribuant à la résistance bactérienne. | 39 |
| Tableau VI : Principaux nouveaux antibiotiques. | 51 |
| Tableau VII : Comparaison des propriétés des bactériophages et des antibiotiques. | 89 |
| Tableau VIII : Méthodes utilisées pour diminuer les densités intestinales des entérobactéries multirésistantes..... | 97 |
| Tableau IX: Stratégies de prévention selon approche multidisciplinaire..... | 104 |



Sommaire



| | |
|--|----|
| Introduction | 1 |
| Partie I : Généralités sur l'antibiorésistance | 4 |
| I. Phénomène de l'antibiorésistance :..... | 5 |
| 1. Définition de la résistance bactérienne aux antibiotiques :..... | 5 |
| 2. Types de résistances bactériennes :..... | 6 |
| 2.1. Résistance naturelle : | 7 |
| 2.2. Résistance acquise : | 8 |
| 2.3. Résistance croisée : | 9 |
| 2.4. Co-résistance : | 9 |
| 3. Mécanisme de résistance bactérienne aux antibiotiques..... | 9 |
| 3.1. Modification de la cible de l'antibiotique : | 10 |
| 3.2. Inactivation enzymatique de l'antibiotique :..... | 11 |
| 3.3. Réduction de la perméabilité cellulaire :..... | 12 |
| 3.4. Pompes à efflux :..... | 13 |
| II. Les bactéries multi-résistantes « BMR » : | 13 |
| 1. Les principales bactéries multi-résistantes :..... | 14 |
| 1.1. Staphylococcus aureus résistant à la méticilline (SARM)..... | 14 |
| 1.2. Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE). | 17 |
| 1.3. Entérocoques résistants à la Vancomycine (ERV). | 18 |
| 1.4. Pseudomonas aeruginosa multi-résistante (PAR)..... | 19 |
| 1.5. Acinetobacter baumannii multirésistant (BAR)..... | 20 |
| 2. Les enjeux des bactéries multi-résistantes à l'hôpital. | 24 |
| 3. Mode de transmission : | 24 |
| 4. Etat actuel des principaux germes pathogènes :..... | 26 |
| 4.1. Dans le monde : | 26 |
| 4.2. Au Maroc : | 27 |
| III. Epidémiologie de la résistance aux antibiotiques | 32 |
| 1. Variabilité géographique :..... | 32 |
| 2. Impact de la consommation des antibiotiques. | 32 |
| 3. Epuisement de l'arsenal thérapeutique. | 34 |
| 4. Approche pharmaco-épidémiologique :..... | 34 |
| IV. Evolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques : | 37 |
| 1. Facteurs contribuant à l'émergence et à la propagation de l'antibiorésistance. | 38 |
| V. Causes de l'antibiorésistance. | 40 |

Partie II : Stratégies et perspectives de lutte contre l'antibiorésistance 41

| | |
|--|----|
| I. Recherche de nouvelles perspectives thérapeutiques. | 42 |
| 1. Modification de la structure des anciens antibiotiques..... | 42 |
| 1.1. Nouvelles céphalosporines..... | 42 |
| 1.2. Lipoglycopeptides..... | 45 |
| 1.3. Oxazolidinones :..... | 49 |
| 2. Les nouveaux inhibiteurs de bêta-lactamases..... | 49 |
| 2.1. Ceftazidime-avibactam..... | 49 |
| 2.2. Aztréonam-avibactam..... | 50 |
| 2.3. Imipénème-relebactam. | 50 |
| 2.4. Méropénème-varbobactam. | 50 |
| 2.5. Ceftolozane-tazobactam. | 50 |
| 3. Nouvelles structures d'antibiotiques face aux bactéries résistantes. | 52 |
| 3.1. Bédaquiline. | 52 |
| 3.2. Daptomycine..... | 52 |
| 3.3. Fidaxomicine. | 54 |
| 4. Association des antibiotiques avec d'autres molécules..... | 55 |
| 4.1. Inhibiteurs des bêta-lactamases..... | 55 |
| 4.2. Sels de bismuth..... | 57 |
| 4.3. Huiles essentielles..... | 58 |
| 5. Anticorps monoclonaux. | 64 |
| 5.1. Définition :..... | 64 |
| 5.2. Structure des anticorps monoclonaux..... | 64 |
| 5.3. Place des anticorps monoclonaux dans le traitement antibactérien..... | 65 |
| 5.4. Complément au traitement antibiotique..... | 66 |
| 6. Inhibiteurs de quorum sensing (QS)..... | 66 |
| 7. Utilisation de la nanotechnologie. | 70 |
| 7.1. Nanoparticules..... | 70 |
| 7.2. Liposomes..... | 74 |
| 8. Peptides antimicrobiens..... | 75 |
| 8.1. Mécanisme d'action des AMPs..... | 76 |
| 8.2. Classification des peptides antimicrobiens..... | 77 |
| 8.3. Potentiel comme médicament..... | 77 |
| 8.4. Peptides sur le marché..... | 78 |

| | |
|--|-----|
| 8.5. Peptides antimicrobiens synthétiques..... | 79 |
| II. Nouveaux vaccins en cours de développement..... | 80 |
| 1. Vaccins anti-Staphylococcus aureus. | 80 |
| 2. Vaccins contre Clostridium difficile..... | 81 |
| 3. Vaccin contre les bactéries à Gram négatif responsables des IAS..... | 82 |
| III. Alternatives déjà existantes : | 83 |
| 1. Phagothérapie..... | 83 |
| 1.1. Contexte historique : | 83 |
| 1.2. Principe de la phagothérapie..... | 84 |
| 1.3. Bactériophages. | 85 |
| 1.4. Biologie des bactériophages. | 86 |
| 1.5. Utilisation des bactériophages à des fins thérapeutiques..... | 87 |
| 1.6. Comparaison entre les bactériophages et les antibiotiques. | 88 |
| 1.7. L'état actuel de la mise en œuvre du traitement par les phages. | 89 |
| 2. Larvothérapie (Asticothérapie ou Luciliathérapie). | 90 |
| 2.1. Définition : | 90 |
| 2.2. Historique : | 90 |
| 2.3. Principe de larvothérapie..... | 91 |
| 2.4. Mécanismes d'actions de la larvothérapie. | 91 |
| 2.5. Production pharmaceutique des larves médicales. | 94 |
| 3. Apithérapie..... | 95 |
| IV. Microbiote intestinal et multirésistance bactérienne. | 96 |
| 1. Résistome..... | 96 |
| 2. Moyens de lutte : perspectives pour diminuer les densités intestinales des bactéries multirésistantes. | 97 |
| 2.1. Décontamination digestive..... | 98 |
| 2.2. Inactivation de l'antibiotique..... | 98 |
| 2.3. Probiotiques et transplantation de microbiote fécal. | 98 |
| 2.4. Programmes de contrôle de l'antibiothérapie..... | 99 |
| V. Autres perspectives : | 100 |
| 1. Utilisation des ARN interférents. | 100 |
| 2. Inhibition de transfert des plasmides. | 100 |
| 3. Contrôle de l'activité riborégulateur..... | 100 |
| 4. Futures voies de recherche possibles..... | 101 |

| | |
|---|------------|
| 4.1. Blocage de l'expression des gènes de virulence par blocage des sortases. | 101 |
| 4.2. Blocage du système de sécrétion de type III. | 101 |
| 4.3. Utilisation des ARN anti-sens. | 101 |
| 4.4. Blocage de la synthèse des acides gras. | 101 |
| 4.5. Blocage de la biosynthèse du LPS des bactéries à Gram négatif. | 102 |
| 4.6. Ciblage des enzymes de résistance. | 102 |
| 4.7. Agents antimicrobiens basés sur la conjugaison bactérienne. | 102 |
| Partie III Prévention de l'émergence de l'antibiorésistance. | 103 |
| I. Stratégies de prévention selon approche multidisciplinaire : | 104 |
| 1. La lutte contre les infections. | 105 |
| 2. Prévention de la transmission croisée et pression de sélection. | 106 |
| 2.1. Transmission croisée. | 106 |
| 2.2. Éviter les conséquences écologiques. | 108 |
| 3. Utilisation rationnelle des antibiotiques. | 108 |
| 3.1. Les interventions visant à garantir l'utilisation appropriée des antibiotiques. | 109 |
| 4. Diagnostic adéquat et traitement efficace des infections. | 110 |
| 4.1. Le choix de l'antibiotique. | 110 |
| 4.2. Tests de diagnostic rapide en bactériologie « TDR » : | 112 |
| II. Réseaux de surveillances et politique de gestion de l'antibiothérapie | 113 |
| III. Recommandations et solutions apportées par l'OMS : | 114 |
| IV. Mesures pour maîtriser l'antibiorésistance : | 117 |
| V. Le rôle du pharmacien dans la lutte contre l'antibiorésistance. | 118 |
| 1. Pharmacien hospitalier. | 118 |
| 2. Pharmacien d'officine. | 120 |
| 2.1. Délivrance des antibiotiques à l'officine. | 120 |
| 2.2. Limitation de l'usage des antibiotiques. | 122 |
| Conclusion. | 125 |

Résumés

Bibliographie et webographie



Introduction



Depuis la découverte de la pénicilline en 1928 par Alexander Fleming, les molécules permettant de traiter les infections bactériennes n'ont cessé de progresser. D'années en années, de nouvelles classes thérapeutiques ont été découvertes et ont permis de traiter un plus grand nombre de maladies liées aux infections bactériennes. Cependant, la surutilisation de ces molécules ont compromis l'efficacité des antibiotiques envers les bactéries. A travers une pression de sélection trop importante, les bactéries ont développé de nouveaux mécanismes pour occulter l'effet des antibactériens. Changement de cibles, difficultés d'accès des antibiotiques à l'intérieur des bactéries, les mécanismes sont multiples et rendent de plus en plus inefficaces les thérapeutiques actuelles. Ces nouvelles bactéries dites « résistantes », sont devenues une importante menace pour la santé.

L'arsenal thérapeutique n'aura jamais été autant limité qu'aujourd'hui, là où par le passé, celui-ci était vaste et proposait un large éventail de molécules. Ces résistances ont poussé les différentes institutions de santé à revoir entièrement le système actuel. Il ne s'agit plus de traiter seulement une bactérie, mais de considérer tous les facteurs occasionnant cette résistance. De la découverte des mécanismes de résistance, aux protocoles permettant de limiter la surutilisation des antibiotiques, ce sont de nouveaux objectifs qui sont envisagés pour palier à cette menace.

Les antibiotiques sont une priorité pour nos systèmes de santé pour toujours avoir une longueur d'avance face aux bactéries. Il est essentiel de connaître l'origine de ce manque de sensibilité des bactéries. De ces limites, de nouvelles thérapeutiques doivent émerger à travers des protocoles de recherche et des démarches d'innovation afin de permettre de devancer les résistances en produisant des molécules pour lesquelles les bactéries ne sont pas aptes à lutter.

La résistance des bactéries aux antibiotiques est un enjeu majeur de santé publique avec le risque d'avènement d'une ère post-antibiotique. Force est de constater l'évolution extrêmement préoccupante des taux de résistance aux antibiotiques dans de nombreuses parties du monde. La maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes repose sur une double stratégie de réduction de la prescription des antibiotiques pour limiter la pression de sélection, et de prévention de la dissémination de ces bactéries à partir des patients porteurs ou infectés.

Mais, avant toute chose, on doit considérer la thérapeutique anti-infectieuse sous ses deux aspects : préventif et curatif.

Côté traitement, il faut considérer les alternatives existantes et les potentielles ainsi que les futures orientations possibles.

Côté prévention, « il vaut mieux prévenir que guérir ». En infectiologie, cela signifie apprendre et faire respecter les règles d'hygiène élémentaires et éviter le mésusage des antibiotiques et faire en sorte que les vaccinations soient reconnues comme utiles et indispensables pour éviter les épidémies et favoriser les recherches sur de nouveaux vaccins contre les germes multi-résistants.

La première partie de cette thèse est consacrée, après une initiation au phénomène de l'antibiorésistance aux différents types de résistances bactériennes, ainsi qu'aux différents mécanismes de résistances mis en jeu par les bactéries résistantes, elle décrit aussi l'état actuel, l'épidémiologie, et l'évolution de l'antibiorésistance et ainsi le mode de transmission et les causes responsables de leur émergence. La deuxième partie aborde les différentes stratégies actuelles de lutte contre la résistance aux antibiotiques, certaines sont utilisées pour le développement de nouvelles perspectives thérapeutiques, et d'autres sont en cours de recherche et d'essais cliniques, et les différentes pistes existantes pour combattre à cette problématique. Enfin la dernière partie détaille les différents moyens de lutte et de prévention de l'émergence de l'antibiorésistance.



Partie I :
Généralités sur
l'antibiorésistance

I. Phénomène de l'antibiorésistance :

Depuis leur découverte, les antibiotiques se sont révélés très précieux dans la lutte contre les maladies d'origine bactérienne touchant l'homme et les animaux. Mais le monde bactérien s'est adapté aux antibiotiques et cela s'est traduit par l'émergence de souches résistantes chez l'homme, chez les animaux et dans l'environnement. L'émergence rapide de quelques souches résistantes sélectionnées après l'introduction d'un antibiotique, associée à une résistance transférable de manière épidémique est devenue monnaie courante dans le monde bactérien. [1, 2]

L'OMS a reconnu que l'antibiorésistance représentait une menace majeure internationale pour la santé publique et que son développement pourrait changer considérablement la prise en charge des maladies infectieuses dans les années à venir. L'antibiorésistance est un phénomène naturel, mais qui est accéléré par une utilisation massive et irraisonnée des antibiotiques en santé humaine et animale, Cette utilisation souvent abusive des antibiotiques favorise l'évolution des bactéries vers la résistance entraînant fréquemment des échecs thérapeutiques. [2, 3]

La résistance aux antibiotiques augmente de façon très inquiétante. Des échecs thérapeutiques surviennent déjà pour des infections communautaires, telles les pyélonéphrites et les péritonites. Les traitements complexes, la chirurgie lourde, et les traitements immunosuppresseurs vont devenir de plus en plus périlleux.[4]

1. Définition de la résistance bactérienne aux antibiotiques :

On peut définir la résistance bactérienne aux antibiotiques comme la capacité des micro-organismes de certaine espèce à survivre même à se développer en présence d'antibiotiques.[5] Il existe plusieurs approches et définitions de la résistance, L'organisation mondiale de la santé a défini la résistance bactérienne aux antibiotiques dès 1961 de façons 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.[6]

- 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. [6]

- 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. [6, 7]

- 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. [6, 7]

2. Types de résistances bactériennes :

Le support génétique de la résistance est porté sur le chromosome bactérien, ou sur le plasmide. Les gènes de résistance sont utiles aux bactéries et sont facilement transférables et fréquemment portés par des éléments génétiques mobiles.

Il existe deux grands types de la résistance aux antibiotiques, la résistance intrinsèque ou naturelle et la résistance acquise, (Figure 1).[8] Il y a également d'autres types de résistances telles que la résistance croisée et la Co-résistance.

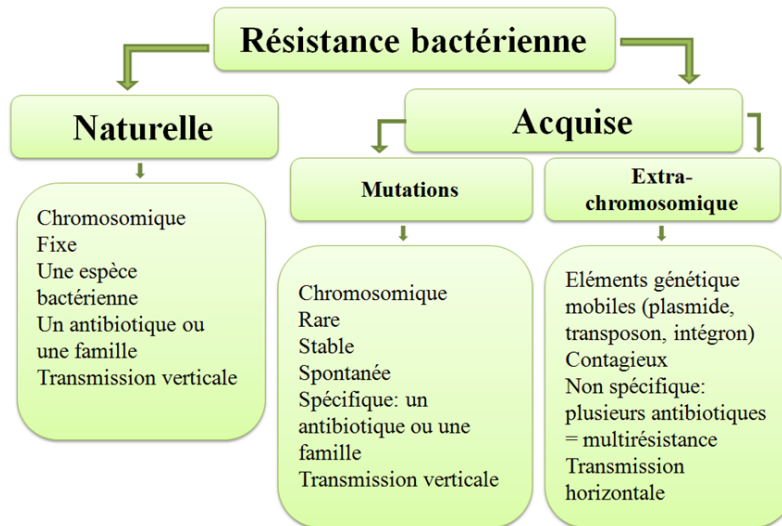


Figure 1 : Schéma illustrant les deux grands types de résistance bactérienne.[9]

2.1. Résistance naturelle :

La résistance intrinsèque ou la résistance naturelle à un antibiotique donné est un caractère présent chez toutes les souches de la même espèce ou du même genre bactérien. Elle délimite le spectre d'action des antibiotiques. Par exemple, 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, la présence de cette membrane externe chez les bacilles à Gram négatif entraîne la résistance à diverses classes de molécules par imperméabilité (glycopeptides, macrolides, lincosamides, streptogramines, etc.), 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. [8, 10]

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. 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. [10, 11]

2.2. Résistance acquise :

La résistance bactérienne acquise à un antibiotique est un phénomène qui apparaît au niveau des souches d'une espèce donnée, normalement sensible à cet antibiotique. C'est l'acquisition d'un facteur génétique qui se traduit par une réduction de la sensibilité à la molécule qui lui était fatale. Dans certains cas, elle peut concerner la grande majorité de ces souches comme, par exemple, la production de pénicillinase chez le staphylocoque qui intéresse plus de 90 % des souches. Sur le plan génétique, la résistance peut être acquise par deux voies totalement distinctes. Soit des mutations dans le génome, on parlera alors de transmission verticale à la descendance, soit l'acquisition d'information génétique étrangère, en provenance d'autres bactéries, par transfert horizontal.[8]

2.2.1. Résistance par mutation chromosomique.

Les résistances bactériennes par mutation chromosomique sont induites par des modifications structurales pouvant se traduire soit par un problème de perméabilité à un ou plusieurs antibiotiques, soit en rendant les cibles spécifiques des antibiotiques indifférentes.

La résistance chromosomique est un phénomène qui présente plusieurs caractères exceptionnels. Il s'agit premièrement de sa rareté puisqu'il intervient en moyenne tous les 10^5 à 10^{10} 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. [10]

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.[10]

2.2.2. Résistance par acquisition des 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. [10]

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).[12]

2.3. Résistance croisée :

La résistance croisée correspond à la résistance à tous les membres d'une classe d'antibiotiques due à un seul mécanisme de résistance. La résistance est de niveau variable selon les antibiotiques, Parmi les nombreux cas de résistance croisée, on peut citer les mutations dans les topoisomérases de type II, gyrase et topoisomérase IV, conférant la résistance aux fluoroquinolones. La conséquence majeure de la résistance croisée est la sélection croisée: n'importe quel antibiotique de la classe peut sélectionner des bactéries résistantes à tous les autres membres.[8]

2.4. Co-résistance :

Dans la co-résistance, plusieurs mécanismes de résistance sont associés chez la même bactérie, parfois stabilisés par intégration dans le chromosome. Chacun confère (par résistance croisée) la résistance à une classe d'antibiotiques, ce qui entraîne un large phénotype résistant de la bactérie hôte. Là encore, la conséquence de cette organisation génétique est la co-sélection. Dans ce cas, une classe d'antibiotiques à laquelle la bactérie est résistante pourra sélectionner la résistance à des classes d'antibiotiques non reliées. Ceci est par exemple le cas chez les pneumocoques.[8]

3. Mécanisme de résistance bactérienne aux antibiotiques.

Un antibiotique agit du fait de son affinité pour une cible vitale pour la bactérie. Sa fixation spécifique inhibe le fonctionnement de cette cible qui est en général une enzyme ou une structure clé impliquée dans la synthèse de la paroi, des acides nucléiques, des protéines ou de la membrane cytoplasmique.[13]

Il existe quatre mécanismes principaux (Figure 2) par lesquels les micro-organismes développent de la résistance : [14]

- Modification de la cible de l'antibiotique.
- Inactivation enzymatique de l'antibiotique.
- Réduction de la perméabilité cellulaire.
- Pompes (transporteurs) à efflux.

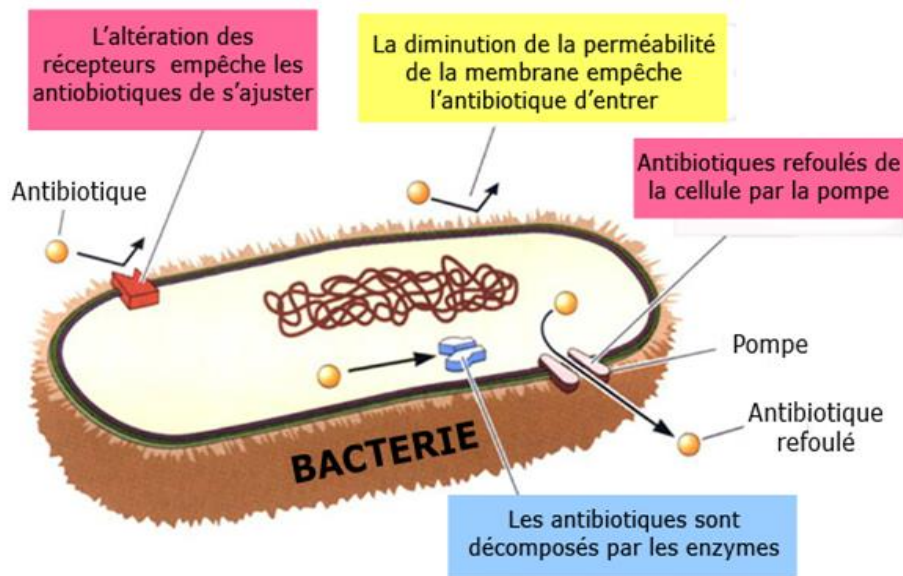


Figure 2 : Principaux mécanismes de résistance bactérienne aux antibiotiques.[15]

3.1. Modification de la cible de l'antibiotique :

La cible de l'antibiotique est modifiée et l'antibiotique ne peut plus s'y fixer. Parfois, la cible n'est pas modifiée mais la bactérie est capable de synthétiser une nouvelle cible résistante à l'antibiotique, on parle alors de substitution de cible. C'est un phénomène engendré par des chromosomes ou des plasmides, ce mécanisme de résistance produit une baisse de l'affinité de l'antibiotique pour son site d'action. Voici quelques exemples de ce mécanisme de résistance : [13, 14]

3.1.1. Altération des protéines de liaison aux pénicillines (PLP).

Ce phénomène réduit l'affinité de la cible (PLP) pour les β -lactamines soit par une mutation des gènes chromosomiques, soit par l'acquisition de gènes supplémentaires exprimant de nouvelles PLP.

Ce mécanisme de résistance est important chez les *cocci* à gram positif, comme le *Staphylococcus aureus* et le *Streptococcus pneumoniae*, alors qu'il serait beaucoup plus rare chez les bactéries à gram négatif. Parmi les bactéries à gram négatif, la résistance par altération des PLP s'observe chez les espèces du genre *Neisseria* et, plus rarement, chez l'*Haemophilus influenzae*. [14]

3.1.2. Altération des sites de liaison ribosomaux.

L'altération intracellulaire de la sous-unité ribosomale ciblée dans la bactérie peut atténuer les effets antibactériens des macrolides, de la clindamycine, des aminosides ou du chloramphénicol. Cette altération cause une inhabilité d'inhibition de la synthèse protéique et de la croissance bactérienne pour les antibiotiques qui ne peuvent plus se lier au site ribosomal.[14]

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

L'ADN gyrase est une enzyme nécessaire à l'activité des quinolones. Des mutations spontanées d'un seul acide aminé de l'ADN gyrase engendrent de la résistance. Il en est de même pour les mutations de la topoisomérase.[14]

3.1.4. Altération des précurseurs cibles de la paroi cellulaire bactérienne.

Ce phénomène peut être induit par l'utilisation de la vancomycine, comme pour l'entérocoque résistant à la vancomycine.[14]

3.1.5. Altération des enzymes cibles.

Une modification de la dihydroptéroate synthétase résistante à la liaison avec les sulfamides et de la dihydroptéroate réductase insensible au triméthoprimine entraîne également une résistance. La résistance des bactéries à gram négatif envers les sulfamides est attribuable aux plasmides générant des enzymes résistantes. [14]

3.2. Inactivation enzymatique de l'antibiotique :

Le micro-organisme produit une enzyme qui détruit ou inactive l'antibiotique. La production enzymatique peut être induite par un facteur externe (un autre antibiotique) ou constante (non affectée par stimuli externes).

On appelle inductible une résistance qui se produit à la suite d'une exposition à un agent d'une classe pharmacologique donnée et constitutive lorsque les gènes à l'origine de la résistance s'expriment en permanence, même en l'absence de tout antibiotique. [14]

3.2.1. Exemple des β -lactamases.

Les β -lactamases sont des enzymes produites par les bactéries et transmises par des chromosomes ou des plasmides. Elles constituent un mécanisme de résistance très efficace, (voir Tableau I).

Les β -lactamases inactivent les β -lactamines en détruisant le lien amide sur le cycle lactame. Parmi les bactéries à gram positif, le *Staphylococcus aureus* ainsi que l'entérocoque sont les pathogènes les plus susceptibles de produire des β -lactamases transmises par des plasmides et d'hydrolyser les pénicillines ou les céphalosporines. Les bacilles à gram négatif (BGN), en particulier les entérobactéries, produisent une grande variété de β -lactamases.[14]

Tableau I : Famille des β -lactamases.[14]

| Types de β -lactamases | Antibiotiques inactivés | Ne sont pas inactivés |
|---|---|--|
| Pénicillinases | Pénicilline G, aminopénicillines, carboxypénicillines et uréidopénicillines. | Cloxacilline, céphalosporines. |
| Céphalosporinases de bas niveau | Pénicillines, C1G et parfois C2G. | C3G, céphamycines ¹ , carbapénèmes. |
| BLSE | Pénicillines, C1G, C2G, C3G. | Céphamycines ¹ , Association avec un inhibiteur de β -lactamases ² carbapénèmes. |
| Céphalosporinases de haut et très haut niveau (hyperproductive) | Pénicillines, C1G, C2G, C3G, céphamycines ¹ et association avec inhibiteur de β -lactamases. | Céfépime, Carbapénèmes. |
| Carbapénémases | Toutes les β -lactamines y compris les carbapénèmes. | Fluoroquinolones (parfois résistance associée). |

*BLSE: β -lactamases à spectre étendu ; CGI : Céphalosporines de 1^{re} génération ; CG2 : Céphalosporines de 2^e génération ; CG3 : Céphalosporines de 3^e génération
1- Céfoxitine, céfotétan
2- Acide clavulanique et tazobactam*

3.3. Réduction de la perméabilité cellulaire :

Les bactéries sont des micro-organismes unicellulaires : une membrane cytoplasmique sépare leur cytoplasme du milieu externe. Les bactéries à gram négatif sont également munies d'une enveloppe additionnelle, la paroi externe, qui sert de barrière et protège les protéines de liaison aux pénicillines (PLP) du milieu externe. Les nutriments et les antibiotiques doivent traverser cette enveloppe pour pénétrer dans la bactérie. Le passage se fait par diffusion

passive à travers les canaux que forment les protéines caniculaires nommées porines, La réduction de la perméabilité cellulaire se produit par diminution de l'entrée de l'antibiotique sur son site, provoquée par une modification de la perméabilité de la membrane interne ou externe de la bactérie. Une altération des porines dans la paroi des bactéries à gram négatif peut réduire ou bloquer la pénétration de l'antibiotique jusqu'à son site d'action. Cette forme de résistance s'exerce généralement à l'endroit de plusieurs antibiotiques appartenant à plus d'une classe. [14]

3.4. Pompes à efflux :

L'antibiotique ne peut atteindre son site d'action par pompage actif de l'antibiotique à l'extérieur de la bactérie (efflux). Les transporteurs d'efflux de plusieurs médicaments sont des composants normaux des cellules bactériennes et contribuent pour une large part à la résistance intrinsèque des bactéries à de nombreux agents antibactériens. Ces pompes ont besoin d'énergie. L'exposition aux antibiotiques favorise une surexpression par mutation de transporteurs, entraînant une hausse de la résistance bactérienne .Il est également possible qu'une résistance par efflux apparaisse à cause de l'exposition à un antibiotique d'une autre classe. Ainsi, on sait que la ciprofloxacine peut favoriser l'émergence d'une résistance à la céphalosporine par la voie de ce mécanisme. Parmi les bactéries d'importance clinique munies d'une pompe à efflux comme mécanisme de résistance, on trouve *E. coli* et *Shigella*. Le *S. aureus* peut également comporter une pompe à efflux lui permettant d'acquérir une résistance aux macrolides.[14]

II. Les bactéries multi-résistantes « BMR » :

Les « **bactéries multirésistantes aux antibiotiques** » (**BMR**) sont définies comme des microorganismes ayant accumulé des résistances acquises à plusieurs familles d'antibiotiques. La multirésistance est une étape qui précède l'impasse thérapeutique. Cela concerne aussi bien les infections nosocomiales que les infections communautaires (ex. : EBLSE), les BMR pouvant être mises en évidence en établissement de santé et dans la communauté. Le taux de BMR fait partie des indicateurs d'activité et de qualité, et des référentiels d'accréditation des établissements de santé .Au niveau européen, un consensus récent a défini 3 niveaux de résistance aux antibiotiques: [16]

- **MDR** (multi-résistant aux médicaments) : résistance à plus de 3 familles différentes d'antibiotiques.
- **XDR** (très résistant aux médicaments) : sensibilité conservée uniquement pour une ou deux classes d'antibiotiques.
- **PDR** (résistant aux médicaments) : résistance à tous les antibiotiques.

Les « **bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes** » (**BHRe**) ont été définies comme des bactéries commensales du tube digestif, résistantes à de nombreux antibiotiques, avec des mécanismes de résistance aux antibiotiques transférables entre bactéries, émergentes selon l'épidémiologie connue. Ainsi, sont à ce jour considérées comme BHRe ; les entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC), et *Enterococcus faecium* résistant aux glycopeptides (ERG). les bactéries saprophytes comme *Acinetobacter baumannii* ou *Pseudomonas aeruginosa*, quelle que soit leur multirésistance aux antibiotiques ainsi que les autres bacilles à Gram négatif résistant aux carbapénèmes sans production de carbapénémases, et les BMR « classiques » comme les EBLSE, *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) et *Enterococcus faecalis* résistant aux glycopeptides.[16]

1. Les principales bactéries multi-résistantes :

1.1. Staphylococcus aureus résistant à la méticilline (SARM)

Parmi les bactéries multirésistantes menaçant la santé humaine et animale on retrouve le *Staphylococcus aureus* qui est une bactérie commensale ubiquitaire qui colonise la peau, les muqueuses ainsi que les narines des humains et des animaux. Elle colonise les territoires cutanés en particulier, les zones humides (aisselles, périnée) et les mains. Elle est aussi retrouvée au niveau du tractus respiratoire, uro-génital et les mamelles des mammifères. Parfois, elle peut se trouver dans certains produits alimentaires tels que le lait non pasteurisé et la viande. Cette bactérie peut survivre longtemps dans l'environnement. [17]

Elle est naturellement sensible à presque toutes les familles d'antibiotiques à part la colistine et l'aztréonam, mais son pouvoir adaptatif lui a permis d'acquérir différents gènes de résistance. Sa première résistance était aux β -lactamines précisément aux pénicillines G. Avec le temps de nouvelles résistances se sont développées dont la résistance à la méticilline « SARM ». [17]

Les premiers cas de SARM furent décrits rapidement après les débuts de la commercialisation de la méthicilline, pour atteindre un taux endémique de près de 50 % en Europe à la fin des années 90. Les mécanismes de résistance les plus courants sont la diminution de l'affinité aux protéines de liaison à la pénicilline et la production de pénicillinase rendant inactives toute les β -lactamines.[18]

La (Figure 3) illustre la répartition des isolats de *staphylocoques aureus* résistant à la méthicilline (SARM) par pays dans le monde, obtenue entre 2011 et 2014.

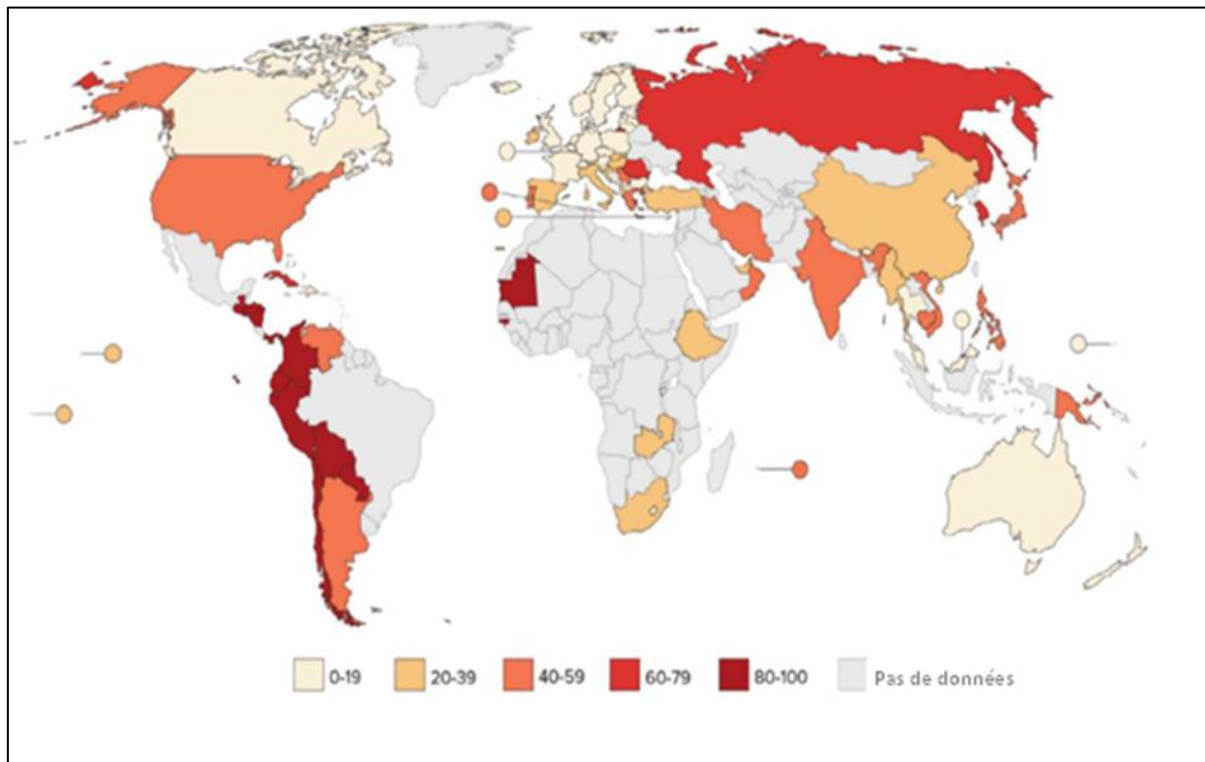


Figure 3 : Distribution des isolats de staphylocoques aureus résistant à la méthicilline (SARM) par pays, obtenue entre 2011 et 2014. [19]

Trois types de SARM ont été rapportés, le SARM-H (Hospitalier) qui est en cause d'infection dans le milieu hospitalier, SARM-C (Communautaire) qui touche le communautaire et le SARM-L (Livestock) qui touche les animaux d'élevage.[17]

1.1.1. SARM hospitalier (SARM-H).

Le SARM devient résistant à la méthicilline par l'acquisition d'un gène produisant une modification de la protéine liant la pénicilline (PLP2a). Cette protéine est encodée par le gène *mecA* localisé sur un élément génétique mobile. Elle agit comme transpeptidase, reliant les peptidoglycanes essentiels à la structure membranaire de la cellule bactérienne. Les PLP2a sont différentes des PLP ordinaires par leur très faible affinité pour les antibiotiques possédant un anneau β -lactame. Pour cette raison, les pénicillines, les céphalosporines et autres β -lactamines ne sont pas actives contre le SARM-H, et une résistance croisée se produit avec la clindamycine, les carbapénèmes, les macrolides et les tétracyclines. La vancomycine devient une alternative possible de première intention. Au cours des dernières années, de nouvelles molécules plus coûteuses et toxiques ont été synthétisées pour nous aider dans la lutte contre le SARM, tels le linézolide, la tigécycline, la daptomycine, le ceftobiprole et la dalbavancine.[20]

1.1.2. SARM-communautaire (SARM-C).

On contracte généralement le SARM en milieu hospitalier mais depuis quelques années, de nouvelles souches de SARM apparaissent en milieu communautaire. La plupart des programmes de surveillance multinationaux se concentrent sur les souches de SARM d'origine hospitalière, bien qu'il existe des limites floues entre les souches de soins de santé et les souches de SARM d'origine communautaire, car la propagation des clones de la communauté dans les hôpitaux et inversement a compliqué l'interprétation des données épidémiologiques et profils de résistance.[20, 21]

1.1.3. SARM-Livestock (SARM-L).

Les souches de SARM sont isolées la première fois aux Pays-Bas dans un élevage porcins (SARM-L) puis isolées chez les différents animaux d'élevage. Cette résistance à la méthicilline est conférée par l'expression de la protéine liant la pénicilline PLP2a ayant une faible affinité vis-à-vis des β -lactamines. Elle est codée par le gène *mecA* localisé sur la Cassette Chromosomique Staphylococcique SCC, cette dernière est un élément génétique mobile d'une grande importance vu sa contenance en gènes de résistance.[17]

Le SARM-L dont le complexe clonal le plus isolé est le ST398. Ce clone est aussi identifié chez les personnes ayant un contact étroit avec les animaux (vétérinaires et agriculteurs) et aussi dans les aliments d'origine animale. Ce clone porte le nouveau gène de résistance à la méthicilline le *mecC* qui partage 70% d'homologie avec le gène *mecA*. En outre, la présence de gènes accessoires portés par des plasmides intégrés dans la SCC*mec* permet aux souches SARM d'acquérir un phénotype de multirésistance.[17]

1.2. Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE).

Les bactéries appartenant à cette famille, sont des bacilles à Gram négatifs, aérobies ou anaérobies facultatifs, mobiles avec une mobilité péritriche ou immobiles, asporulé, peuvent être cultivés dans des milieux ordinaires, ne possèdent pas d'oxydase, réduisant les nitrates en nitrites et fermentant le glucose avec ou sans production de gaz, et possèdent une catalase. C'est une famille très hétérogène pour ce qui est de leur pathologie et de leur écologie; dans la pratique clinique les espèces les plus couramment rencontrées sont *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter spp*, *Citrobacter spp*, *Serratia spp*. L'étude de leurs caractères biochimiques ou antigéniques permet de les distinguer.[22]

Les entérobactéries ont la capacité de produire des enzymes (les bêta-lactamases) qui inactivent les bêta-lactamines par ouverture du cycle bêta-lactame. Ce mécanisme fait partie des mécanismes classiques de résistance bactérienne, comme l'imperméabilité membranaire et la modification de la molécule cible sur laquelle se fixe l'antibiotique.[22]

Escherichia coli et *Klebsiella pneumoniae* posent des problèmes thérapeutiques majeurs en raison de leur développement rapide de la résistance et de leur incidence élevée de multirésistance, en particulier du fait qu'il ne reste que peu d'options thérapeutiques. Les mécanismes de résistance les plus pertinents sur le plan clinique chez ces espèces, à savoir la production de BLSE qui hydrolysent la plupart des antibiotiques β -lactames, à l'exception des carbapénèmes et des inhibiteurs de la β -lactamase, sont généralement associés à des déterminants de la résistance non liés aux fluoroquinolones, aux aminoglycosides et aux tétracyclines.[21]

L'émergence de résistances aux bêta-lactamines a débuté avant le développement de la

première bêta-lactamine, la pénicilline. La première bêta-lactamase a été identifiée avec une souche d'*E. coli* avant l'usage médical de la pénicilline. Les gènes de résistances des bêta-lactamases se situent au niveau du chromosome bactérien ou sur des éléments extra chromosomiques.[22]

1.3. Entérocoques résistants à la Vancomycine (ERV).

Les entérocoques, principalement *Enterococcus faecium*, sont des agents pathogènes multirésistants qui se propagent rapidement et sont difficiles à traiter en raison du taux élevé de résistance aux principaux groupes antibactériens (aminopénicillines, aminosides et vancomycine), sont des bactéries à complexe réservoir de résistance en interaction chez l'homme, les animaux, du bétail aux animaux sauvages et même aux oiseaux migrateurs, à la nourriture et à l'environnement. La colonisation intestinale chez les patients hospitalisés, la pression de sélection élevée et la transmission nosocomiale ajoutent au problème dans les établissements de santé, Bien que leur pouvoir pathogène soit débattu, les entérocoques peuvent être responsables d'infections opportunistes chez les patients fragilisés. Naturellement résistants aux céphalosporines, ils sont également relativement résistants aux pénicillines et présentent un fort pouvoir d'adaptation. La présence d'un haut niveau de résistance aux aminopénicillines est due à une surexpression des protéines de liaison à pénicilline de faible affinité. Cliniquement le mécanisme de résistance le plus problématique concerne les aminosides et les glycopeptides avec en particulier une augmentation marquée des entérocoques résistants à la vancomycine.[18, 21]

La (Figure 4) représente la prévalence de la résistance de *Enterococcus faecium* à la vancomycine dans le monde.

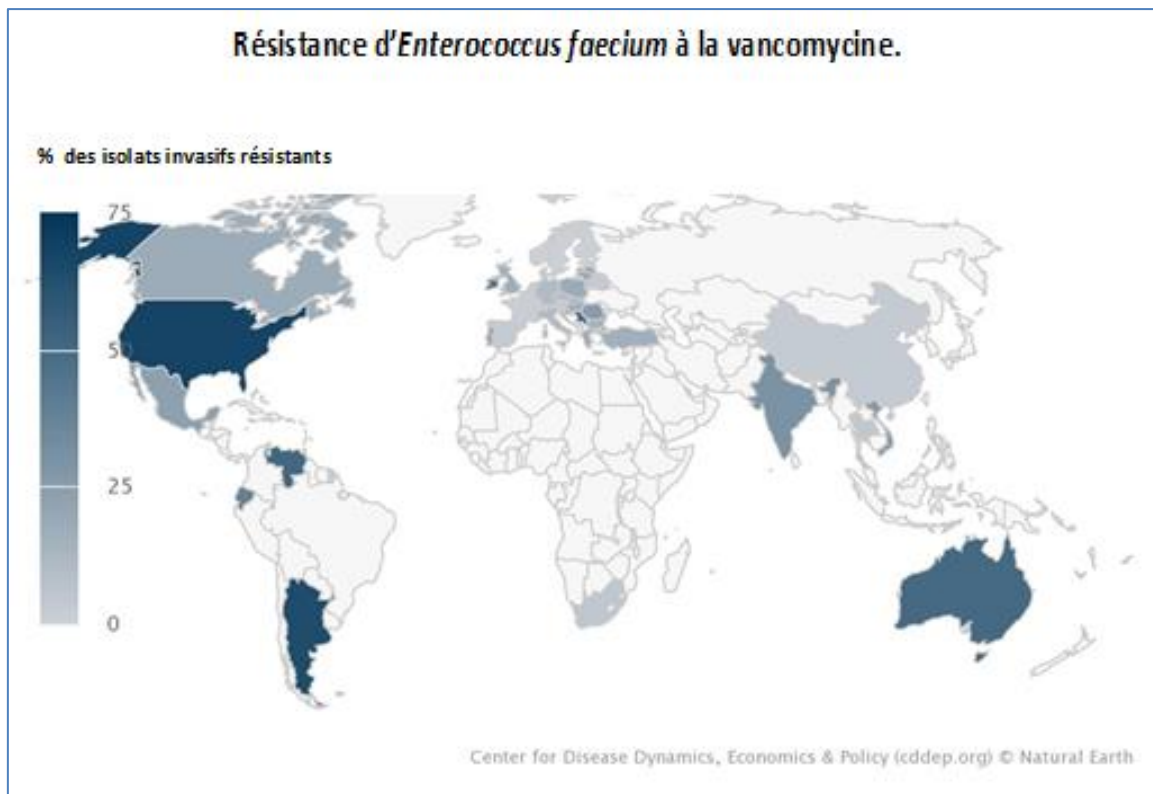


Figure 4 : Etat des lieux de résistance de *Enterococcus faecium* à la vancomycine.[23]

1.4. *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistante (PAR).

Pseudomonas aeruginosa est une bactérie environnementale omniprésente qui est l'une des trois principales causes d'infections opportunistes chez l'homme. La résistance intrinsèque aux antibiotiques et aux désinfectants est un facteur important de son importance en tant qu'agent pathogène. Elle est autrement connue sous le nom de bacille pyocyanique, est une bactérie à Gram négatif non fermentaire, mobile aérobie stricte, non capsulée, oxydase positive. C'est une bactérie polyvalente qui se développe dans les sols, les marais et les habitats marins côtiers, ainsi que sur les tissus végétaux et animaux. L'émergence de *Pseudomonas aeruginosa* en tant que principal agent pathogène humain au cours du siècle dernier pourrait être une conséquence de sa résistance aux antibiotiques et aux désinfectants qui éliminent d'autres bactéries environnementales.[24-26]

Pseudomonas aeruginosa est maintenant une source importante de bactériémie chez

les brûlés, les infections des voies urinaires chez les patients cathétérisés et la pneumonie contractée à l'hôpital chez les patients sous respirateur, également la principale cause de morbidité et de mortalité chez les patients atteints de fibrose kystique, dont l'épithélium des voies respiratoires anormal permet une colonisation à long terme des poumons par *P. aeruginosa*. Ces infections sont impossibles à éradiquer, en partie à cause de la résistance naturelle de la bactérie aux antibiotiques, et mènent finalement à une défaillance pulmonaire et à la mort.[24]

Il est naturellement résistant à de nombreux antibiotiques par 3 mécanismes principaux :

- La faible perméabilité pariétale
- L'inactivation enzymatique
- les systèmes de pompes à efflux actif

L'acquisition de nouvelles résistances est facile et rapide, favorisée en milieu hospitalier par une forte concentration bactérienne et une pression de sélection par les antibiotiques notamment ceux à large spectre, cette résistance acquise peut toucher toutes les molécules y compris l'Imipénème. *P. aeruginosa* est un pathogène opportuniste redoutable en milieu hospitalier, essentiellement responsable d'infections nosocomiales de localisations variées et fréquemment sévères. Le traitement de ces infections est souvent difficile, de par la résistance naturelle et acquise de ce germe à de nombreux antibiotiques, en particulier aux bêta-lactamines. [25, 26]

1.5. Acinetobacter baumannii multirésistant (BAR)

Acinetobacter baumannii est un agent pathogène opportuniste de plus en plus important, oxydase négative non métabolique, glucose non négatif. La bactérie peut survivre jusqu'à 5 mois sur des surfaces solides et sèches, ce qui s'explique par: la simplicité de ses besoins nutritionnels, sa capacité de croissance dans une large gamme de températures et de valeurs de pH, son degré élevé de résistance aux désinfectants et à ses antiseptiques, sa capacité à se former biofilm sur des substrats abiotiques (surfaces environnementales ou dispositifs médicaux, tels que cathéters ou appareils respiratoires) ainsi que sur des surfaces biotiques. Ces caractéristiques sont probablement un facteur majeur contribuant à la

propagation nosocomiale d'*A. baumannii*. On pense que les infections à *A. baumannii* sont principalement acquises après une exposition au matériel hospitalier contaminé ou par contact direct avec du personnel de santé ayant déjà été exposé au microorganisme. [27]

Les autres caractéristiques importantes responsables de la pertinence clinique d'*A. Baumannii* sont: une résistance naturelle élevée ainsi qu'une capacité exceptionnelle à réguler à la hausse les mécanismes innés et à acquérir des mécanismes étrangers de résistance aux antimicrobiens. Elle se caractérise par un niveau élevé de résistance intrinsèque à de nombreux groupes d'antimicrobiens (par exemple les glycopeptides, les macrolides, les lincosamides et les streptogramines). [27]

De plus, cette bactérie est capable de développer une résistance à toutes les classes d'agents antimicrobiens utilisés en thérapie. Ce processus peut être associé à des modifications génétiques conduisant à des altérations de la membrane, à une surexpression des pompes à efflux, surexpression des enzymes intrinsèques modifiant les antibiotiques, modifications des sites cibles pour les agents antimicrobiens et acquisition de nouveaux déterminants de la résistance.

Les souches d'*Acinetobacter baumannii* améliorées par la pression sélective de l'environnement hospitalier peuvent gagner en résistance par des changements mutationnels ainsi que par le transfert horizontal de gènes à partir d'autres membres du système. L'observation pendant un certain temps de l'accumulation rapide de déterminants de la résistance à de multiples classes d'antimicrobiens parmi les souches d'*A. Baumannii* a entraîné l'élimination des pénicillines, des céphalosporines, des aminosides, des quinolones et des tétracyclines en tant qu'options de traitement efficaces pour de nombreux isolats cliniques. Par conséquent, en raison de leur bonne activité et de leur faible toxicité, les carbapénèmes sont restés l'une des principales options thérapeutiques des infections à *A. baumannii*. [27]

a. Résistance naturelle :

Des résistances naturelles *d'A.baumannii* sont décrites vis-à-vis des antibiotiques suivants : [28]

- Ampicilline ;
- Céphalosporine de première et deuxième génération ;
- Ertapénem ;
- Fosfomycine ;
- Triméthoprimé ;
- Furane.

b. Résistance acquise :

❖ Résistance aux bêtalactamines

La résistance *d'A.baumannii* aux bêtalactamines peut être due à la production de Pénicillinases et /ou de Céphalosporinases, Un mécanisme d'imperméabilité est évoqué chez certaines souches multirésistantes (environ 3 %) pour lesquelles aucun mécanisme enzymatique n'est mis en évidence. Les résistances à l'imipénème sont quelquefois observées, liées autre que le mécanisme enzymatique à l'association d'une imperméabilité membranaire et d'une modification des PLP. [28]

❖ Résistance aux aminosides

Les aminosides seraient des molécules utiles vis-à-vis de l'*Acinetobacter baumannii* car très bactéricides. La résistance aux aminosides est essentiellement due à l'acquisition de plasmides ou de transposons responsables de la production d'enzymes modificatrices. Les *acinetobacters* produisent plusieurs enzymes simultanément (acétylases, adénylases, et phosphorylases) ce qui explique une atteinte fréquente de l'ensemble des aminosides (gentamicine, tobramycine, et amikacine). [28]

❖ Résistance aux fluoroquinolones

La résistance aux fluoroquinolones est due à la présence de mutations ponctuelles au niveau des gènes chromosomiques codant pour des enzymes (DNA gyrase, topoisomérase IV) impliquées dans la réplication et la synthèse des acides nucléiques. Ces mutations entraînent une diminution de l'affinité des quinolones pour le complexe DNA-enzyme.

Ce type de résistance qui est entièrement croisée entre les différentes fluoroquinolones, était virtuellement inexistant chez *A.baumannii* dans les années 80 mais atteint maintenant des taux élevés de l'ordre de 50-70%. Une résistance aux fluoroquinolones par efflux membranaire actif a aussi été décrite mais son impact clinique n'est pas clairement démontré. [28]

La résistance commune à chacune des bactéries multirésistantes (voir Tableau II)

Tableau II : Liste de surveillance clinique pour les agents pathogènes multirésistants / ultrarésistants associés aux soins de santé (organismes indicateurs).[21]

| Bactérie | Résistance commune à: |
|---|--|
| <i>Staphylococcus aureus</i> (associé aux soins de santé) | <ul style="list-style-type: none"> • Antibiotiques β-lactamines (à l'exception des nouvelles céphalosporines anti-SARM*), macrolides, fluoroquinolones, aminoglycosides |
| <i>Enterococcus spp.</i> (surtout <i>E. faecium</i>) | <ul style="list-style-type: none"> • Ampicilline, aminoglycosides (niveau élevé) • Ampicilline, aminoglycosides (haut niveau), glycopeptides |
| <i>Enterobacteriaceae</i> (par exemple <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>) | <ul style="list-style-type: none"> • Céphalosporines (producteurs de BLSE*), fluoroquinolones, aminoglycosides • Céphalosporines (producteurs de BLSE*), fluoroquinolones, aminosides, carbapénèmes |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Pipéracilline / tazobactam, ceftazidime, ciprofloxacine, aminoglycosides • Pipéracilline / tazobactam, ceftazidime, ciprofloxacine, aminoglycosides, carbapénèmes |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Ceftazidime, aminoglycosides, fluoroquinolones, carbapénems |

SARM*: *S. aureus* résistant à la méticilline. BLSE*: bêta-lactamase à spectre étendu.

2. Les enjeux des bactéries multi-résistantes à l'hôpital.

Les infections contractées au cours d'un séjour dans un établissement de santé sont devenues une problématique globalisée, profondément liée à l'histoire de l'hôpital et à la circulation toujours plus importante de populations et de patients issus de différents horizons. Ces infections suscitent d'autant plus d'intérêt et de préoccupations que, parmi les bactéries qui les génèrent, certaines ont développé une quasi-totale résistance aux antibiotiques à l'origine d'impasses thérapeutiques : « Les pathogènes résistants aux traitements tels que *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus* (staphylocoque doré) résistant à la méthicilline (SARM), ou plus particulièrement les agents infectieux de la tuberculose et de la gonorrhée attirent l'attention parce qu'ils rendent les personnes infectées malades et qu'ils sont difficiles voire impossibles à soigner ». Ce phénomène est d'autant plus important que les bactéries sont omniprésentes, évoluent sans cesse, s'adaptent aisément aux changements apportés dans les différents environnements et peuvent développer des résistances inattendues à tout nouveau traitement. Cette plasticité, qui semble sans limite, les rend hors de tout contrôle puisqu'elle permet à ces bactéries d'échapper constamment aux avancées thérapeutiques. Comme le signal Landecker : « Les antibiotiques et la résistance vont ensemble et changent ensemble »[29]

Les infections nosocomiales ont des impacts multiples sur les patients : hospitalisations prolongées, incapacités de longue durée, voire décès. L'ampleur du phénomène est telle que l'OMS considère les infections nosocomiales comme un « Défi mondial » qu'il importe de relever.[29]

3. Mode de transmission :

Plusieurs espèces bactériennes sont des réservoirs de gènes de résistance aux antibiotiques due à leur capacité d'acquérir des gènes portés sur des plasmides, transposons ou d'autres éléments génétiques mobiles et les mobiliser vers d'autres espèces, directement de l'animal à l'Homme (contact professionnel) ou indirectement via la chaîne alimentaire.[17]

Le manuportage est le principal mode de transmission des SARM, des ERV et des EBLSE. La contamination des mains ou des gants s'effectue au contact du patient colonisé ou

infecté et des supports inertes contaminés (stéthoscopes...). Le risque de transmission est proportionnel à la fréquence et à la durée de ces contacts. La transmission des BMR est favorisée par une charge excessive en soins et par des interruptions de soins qui représentent la cause principale de rupture des mesures d'isolement. [30]

Les modalités d'acquisition d'une BMR sont doubles. Tout d'abord, l'acquisition peut être endogène dite « verticale », par sélection d'un mutant résistant au sein de la flore bactérienne commensale. Cette sélection se fait à la faveur d'un facteur favorisant, principalement les antibiotiques qui sélectionnent les souches résistantes au sein de cette flore, de par une pression dite de « sélection ». La seconde modalité d'acquisition est dite exogène ou « horizontale », c'est-à-dire par transmission croisée entre le réservoir et l'hôte soit directement, soit par l'intermédiaire d'un vecteur (manuporté, aérien...). La notion de réservoir est capitale et dépendante du type de pathogène. Le réservoir peut être humain, formé de porteurs connus ou méconnus, animal ou environnemental (Figure 5).[31]

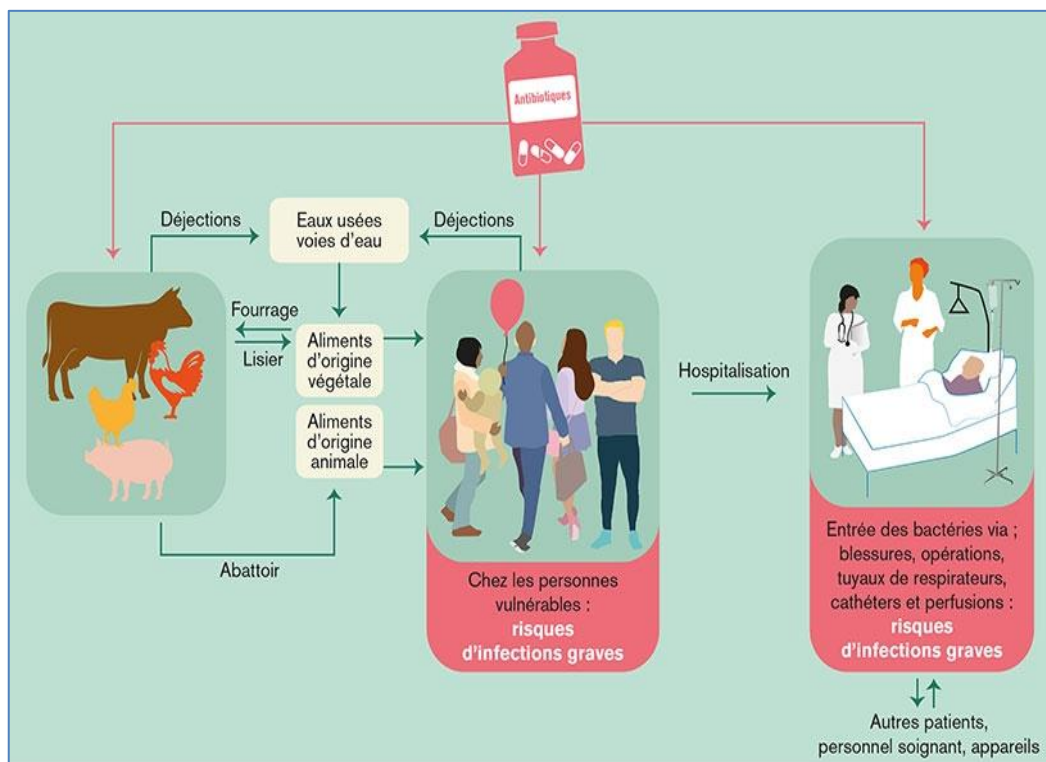


Figure 5 : Mode de transmission des bactéries multirésistantes.[32]

4. Etat actuel des principaux germes pathogènes :

4.1. Dans le monde :

La résistance aux antibiotiques est présente dans tous les pays. Les patients atteints d'infections dues à des bactéries résistantes sont exposés à un risque accru de dégradation de l'issue clinique et de mortalité; il faut aussi leur consacrer davantage de ressources de santé que pour les patients infectés par des souches non résistantes des mêmes bactéries.

La résistance de *Klebsiella pneumoniae* est un des problèmes majeurs. Il s'agit d'une bactérie intestinale commune qui lorsqu'elle est résistante aux carbapénèmes (antibiotique de dernier recours), peut se transformer en bactérie mortelle. Cette bactérie s'est propagée dans toutes les régions du monde et c'est une cause majeure d'infections nosocomiales : pneumonies, septicémies et infections des nouveau-nés et des patients en unité de soins intensifs. Dans certains pays, un patient sur deux porte la souche résistante de *K. pneumoniae*, les carbapénèmes ne sont plus efficaces pour la moitié des patients traités. [33]

Une autre bactérie, *E. coli*, souvent responsable d'infection basse type infection urinaire, a acquis la capacité de résister aux fluoroquinolones, traitement très largement utilisé pour traiter ces infections. C'est un type de résistance très répandue et dans de nombreuses régions du monde, il y a des pays où ce traitement est désormais inefficace chez plus de la moitié des patients. Des échecs thérapeutiques aux médicaments de dernier recours contre la gonorrhée (les céphalosporines de troisième génération) ont été confirmés dans au moins 10 pays (Afrique du Sud, Australie, Autriche, Canada, France, Japon, Norvège, Royaume-Uni de Grande Bretagne et d'Irlande du Nord, Slovaquie et Suède). L'OMS a récemment actualisé les lignes directrices pour le traitement de la gonorrhée afin de prendre en compte l'émergence de la résistance. Elle ne recommande pas les quinolones (une classe d'antibiotiques) à cause des niveaux élevés de résistance. De plus, elle a aussi réactualisé ses lignes directrices pour le traitement des chlamydioses et de la syphilis. [33]

La résistance aux médicaments de première intention pour traiter le staphylocoque doré (*Staphylococcus aureus*), cause courante d'infections graves contractées aussi bien dans les établissements de santé que dans les communautés, est également très répandue. On estime que les personnes ayant un SARM (*Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline) ont une probabilité 64% plus élevée de mourir que celles qui ont une forme non résistante de cette infection.[33]

La colistine est le traitement de dernier recours pour des infections potentiellement mortelles dues à des entérobactéries résistantes aux carbapénèmes. Ils ont détecté récemment la résistance à la colistine dans plusieurs pays et régions, rendant incurables les infections par ces bactéries.[33]

La prévalence des ERG est variable d'un pays à l'autre. D'après le rapport de l'European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS), la proportion d'ERG parmi les souches responsables de bactériémies varie de moins de 5 % en France, en Espagne ou dans les pays nordiques, à plus de 10 % en Grèce, Portugal ou Irlande. Aux Etats-Unis, les ERG sont endémiques et plus de 70 % des souches d'*E. faecium* responsables de bactériémies sont résistantes à la vancomycine. Les entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC) connaissent un essor considérable dans de nombreux pays. [34]

En Europe, la prévalence est variable, de faible dans les pays nordiques, la France ou le Royaume-Uni, à forte en Italie, Chypre ou Grèce. En Italie, d'après le réseau EARSS, la résistance aux carbapénèmes parmi les souches de *K. pneumoniae* responsables de bactériémies est passée de 1,3 % en 2009 à 28,8 % en 2012. Au Royaume-Uni des cas d'EPC portant l'enzyme NDM1 ont été décrits chez des patients ayant des antécédents d'hospitalisation en Inde ou au Pakistan. Dans les pays d'Afrique du Nord, l'enzyme OXA-48 semble prédominer parmi les EPC. En France les EPC sont encore sporadiques même si quelques épidémies hospitalières ont été décrites. La majorité des patients chez lesquels une EPC est identifiée (55 % selon le bilan publié en septembre 2013 par l'Institut de veille sanitaire) ont un lien avec l'étranger (hospitalisation à l'étranger dans l'année précédente le plus souvent), ce qui justifie de repérer et dépister ces patients à risque dès leur arrivée à l'hôpital. [34]

4.2. Au Maroc :

Globalement, la perte d'activité touche des classes d'antibiotiques très variées et très différentes, Ce problème est d'autant plus inquiétant qu'au Maroc, tant en ville qu'à l'hôpital.

- **En milieu hospitalier :**

Les études réalisées dans différents hôpitaux du royaume sur le traitement des infections urinaires à *E. 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'*E.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. [35]

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. [35]

Pseudomonas aeruginosa constitue l'espèce type la plus importante du genre *Pseudomonas*. Elle pose depuis quelques décennies de réels problèmes thérapeutiques. Il représente à lui seul 90% des bactéries de ce groupe isolées en clinique humaine, Dans le cadre d'une étude descriptive, rétrospective, s'étalant sur trois ans (Avril 2012 à Mars 2015) réalisée au laboratoire de bactériologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat (HMIMV), un centre hospitalier universitaire d'une capacité litière d'environ 700 lits, Durant la période d'étude, ils ont colligé un total de 9868 isolats dont 834 était du genre *Pseudomonas*, parmi lesquelles 730 de *Pseudomonas aeruginosa* représentant 7,40% de la totalité des bactéries et qui ont fait l'objet de cette étude. Ces isolats provenaient de 591 patients. 384 étaient de sexe masculin et 207 étaient de sexe féminin avec un sexe ratio H/F était de 1,86. Les isolats de *P.aeruginosa* provenaient des services de réanimation-soins intensifs dans 31,1% des cas, suivis de ceux de la chirurgie et de la consultation externe, fournissant à eux seuls plus de la moitié des isolats (tableau III). [36]

Tableau III : Répartition des isolats de *Pseudomonas aeruginosa* selon les services. [36]

| Service | Effectif(n) | Pourcentage(%) |
|--|-------------|----------------|
| Réanimation et soins intensifs ¹ | 256 | 35,1 |
| Chirurgie | 77 | 10,6 |
| Consultation externe | 77 | 10,6 |
| Médecine interne et autres spécialité médicales ² | 63 | 8,6 |
| O.R.L | 54 | 7,4 |
| Traumatologie | 43 | 6,0 |
| Néphrologie-urologie | 30 | 4,1 |
| Pédiatrie | 22 | 3,0 |
| Dermatologie | 20 | 2,7 |
| Hématologie clinique –oncologie | 20 | 2,7 |
| Urgences | 14 | 1,9 |
| Obstétrique-gynécologie | 9 | 1,2 |
| Centre de rééducation fonctionnelle | 6 | 0,8 |
| Non précisés | 39 | 5,3 |
| TOTAL | 730 | 100 |

Ces souches ont été essentiellement isolées des pus (27,1%) suivis des sites broncho-pulmonaires (24,5%) et des urines (17,9%). Ces trois sites ont fourni 69,5% de l'ensemble de *P.aeruginosa* isolé dans cette étude (tableau IV).[36]

Tableau IV : Répartition des isolats de *Pseudomonas aeruginosa* selon le type de prélèvement.[36]

| Type de prélèvement | Effectif (n) | Pourcentage(%) |
|----------------------|--------------|----------------|
| Pus | 198 | 27,1 |
| Broncho-pulmonaires | 179 | 24,5 |
| Urines | 131 | 17,9 |
| Dispositifs médicaux | 39 | 5,3 |
| Hémoculture | 36 | 5,0 |
| Brûlure | 27 | 3,7 |
| O.R.L | 21 | 2,9 |
| Prélèvement cutanés | 18 | 2,5 |
| Biopsies | 16 | 2,2 |
| Liquide de ponction | 10 | 1,4 |
| Matériels | 7 | 1,0 |
| Autres ³ | 9 | 1,2 |
| Non précisé | 39 | 5,3 |
| Total | 730 | 100,0 |

Les bêtalactamines les plus actives étaient la céftazidime 82%, le

pipéracilline+tazobactam 75,8%, l'imipénème 73,8%, céfépime 68,6% et la ticarcilline 67, 4 %. Les taux de sensibilités concernant les aminosides sont respectivement amikacine 80,8%, tobramycine 78,9%, gentamicine 70,5%. Celui de le ciprofloxacine avoisine 78,9%. Aucune souche n'était résistante à la colistine (Figure 6). [36]

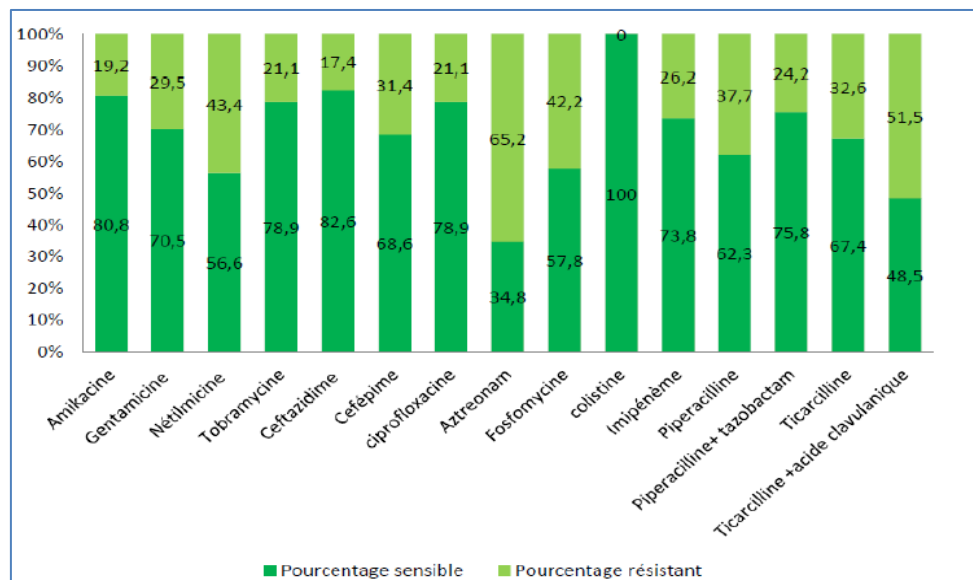


Figure 6 : Pourcentage d'isolats sensibles et résistants chez *P.aeruginosa* (n=730) aux différents antibiotiques testés. [36]

Parmi les 730 isolats 61(8,4%) étaient multi-résistants à la fois à la céftazidime, la ciprofloxacine et l'imipénème. Dans 77,2% des cas, les isolats multi-résistants provenaient de la réanimation et soins intensifs et le reste des autres services. Les phénotypes de résistance de ces isolats MDR sont représentés par les carbapénémases (9,3%) et les bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) à 5,5%. Parmi ces isolats 13 (1,8%) étaient des XDR présentant une résistance à tous les antibiotiques testés sauf à la colistine. Les services concernés étaient : l'unité des brûlés (46,2%), la réanimation (38,4%), le reste est représenté par l'hématologie clinique et la chirurgie.[36]

Dans une autre étude descriptive a été menée sur une période de 4 ans au niveau du pôle Mère-Enfant du CHU de Marrakech (Maroc), 168 souches de *P. aeruginosa* ont été isolées. Les taux de multirésistance les plus élevés ont concerné les services de réanimation pédiatrique et néonatale (66,1%). Les antibiotiques restant actifs étaient l'amikacine,

l'imipenème, et la ciprofloxacine. Le phénotype céphalosporinase conférant la résistance à la céftazidime a concerné 15% des souches. Le phénotype imipenémase conférant la résistance à l'ensemble des bêta-lactamines a concerné 4,7% des souches. L'association pipéracilline/tazobactam-amikacine a été retenue pour une antibiothérapie probabiliste visant les infections invasives à *P. aeruginosa* chez l'enfant (Figure 7).[37]

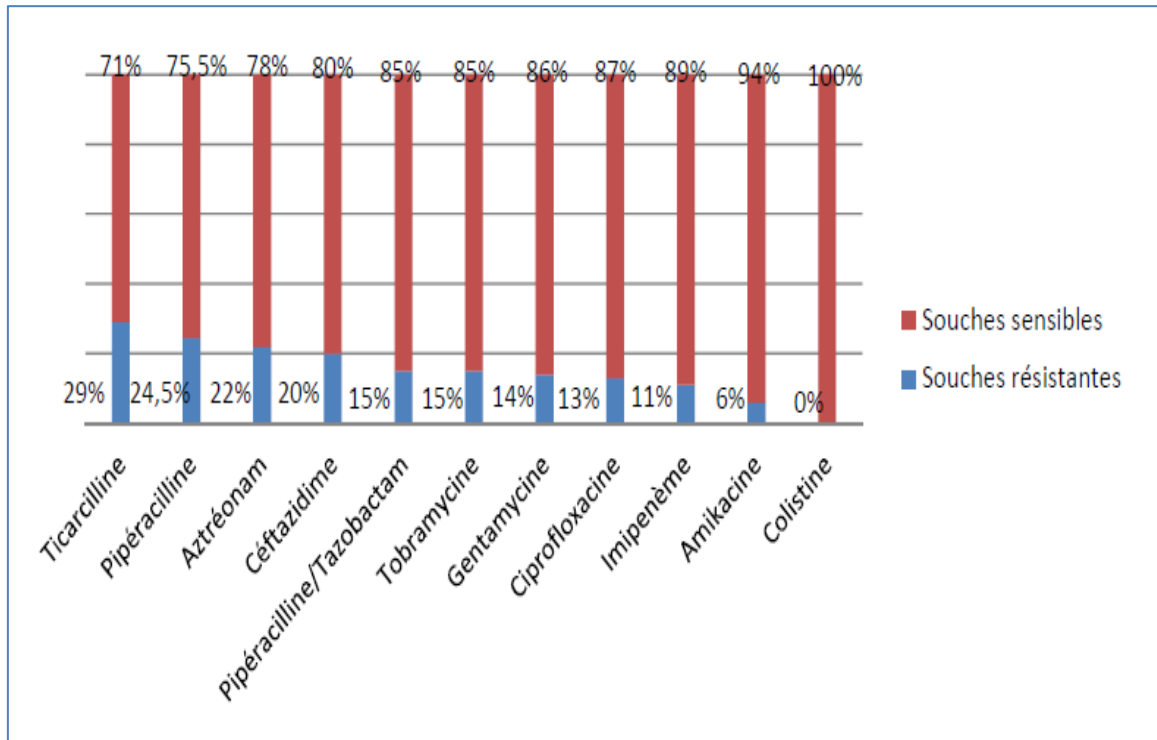


Figure 7 : Taux de résistance du *Pseudomonas aeruginosa* aux antibiotiques sur 4 ans en milieu pédiatrique à Marrakech.[37]

- **En ville :**

La croissance de l'antibiorésistance d'*E.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 pourcentage de résistance de ce germe à l'amoxicilline est de 61%.[35]

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'*E.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 ou en Amérique du Nord 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.[35]

III. Epidémiologie de la résistance aux antibiotiques

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. [10, 38]

1. Variabilité géographique :

À partir de cet état des lieux, le premier constat est que les prévalences des résistances aux antibiotiques sont géographiquement variables et sont en 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. [10]

2. Impact de la consommation des antibiotiques.

L'utilisation massive et répétée d'antibiotiques en santé humaine et animale génère au fil du temps une augmentation des résistances bactériennes. En effet, les antibiotiques agissent non seulement sur la bactérie responsable de l'infection à traiter, mais également, pour la majorité d'entre eux, sur les bactéries utiles et non pathogènes de notre organisme et de l'environnement. Toutes les bactéries sont ainsi susceptibles d'acquérir de nouveaux mécanismes de résistance aux antibiotiques, en complément de ceux que certaines d'entre elles possèdent naturellement. Chaque nouvelle génération d'antibiotiques a vu apparaître des

mécanismes de résistance lui correspondant. Ainsi, la prise d'antibiotique, répétée ou ponctuelle, peut conduire à l'émergence de bactéries résistantes qui vont rendre les traitements antibiotiques ultérieurs moins efficaces, pour le patient chez qui elles apparaissent, mais également pour la collectivité quand elles diffusent dans l'environnement et se transmettent à d'autres patients. Pour le pire, l'usage non maîtrisé des antibiotiques contribue ainsi à la diffusion de bactéries résistantes [39]

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 événements. 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, 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.[10, 40]

La consommation des antibiotiques au Maroc a connu une forte augmentation dans les dernières années, comme illustrant dans la (Figure 8).

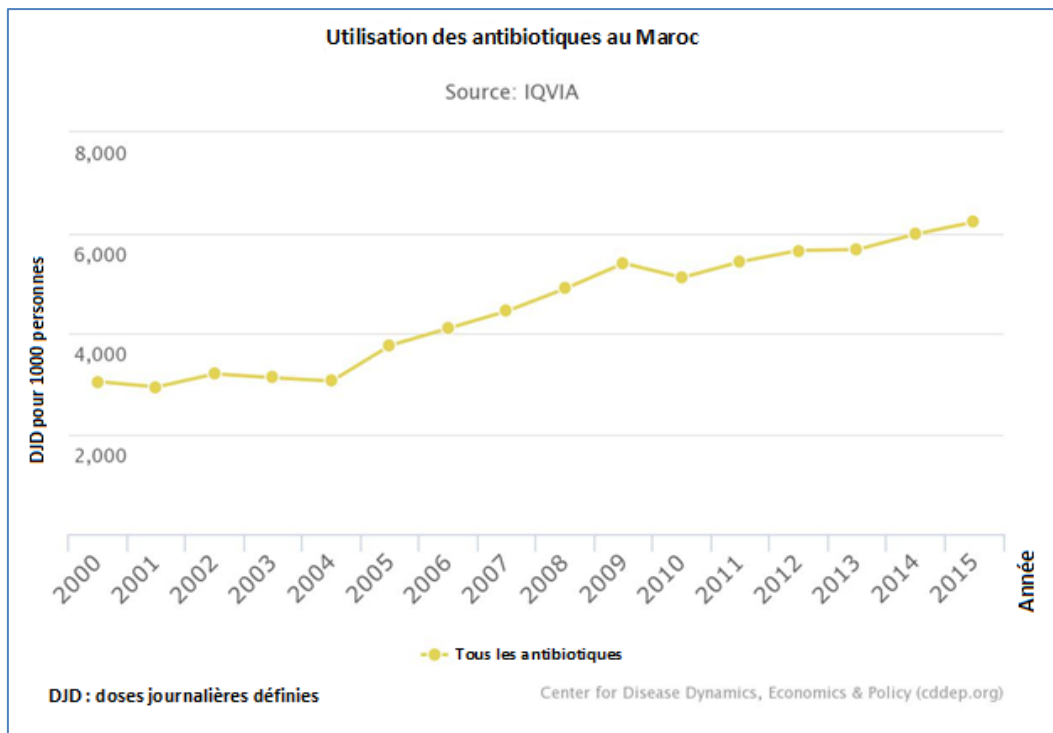


Figure 8 : Evolution de consommation des antibiotiques au Maroc entre 2000 et 2015. [23]

3. Epuisement de l'arsenal thérapeutique.

La résistance aux antibiotiques progresse. En parallèle, la mise sur le marché de nouveaux antibiotiques se fait rare depuis les années 1980. Le risque d'impasse thérapeutique est réel. Les infections causées par des bactéries antibiorésistantes nécessitent des soins plus longs, plus spécialisés, donc plus coûteux.[41]

Si les bactéries deviennent multi-résistantes 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.[42]

4. Approche pharmaco-épidémiologique :

Le concept de pression de sélection d'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 d'antibiotique est une condition indispensable à l'émergence et à la diffusion de la bactérie résistante, c'est-à-dire que dans un environnement dépourvu d'antibiotique la bactérie résistante ne peut survivre. [43]

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 à un antibiotique (ou une classe d'antibiotique) selon que l'on s'intéresse. 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 concerné, 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 facilement. 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 à 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 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. [43]

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 d'une bactérie à un antibiotique. Il ne peut y avoir d'augmentation de la fréquence de portage de la bactérie résistante sans que les deux facteurs soient associés, 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 un antibiotique. Il est donc important de travailler sur les aspects quantitatifs de cette exposition, mais aussi sur les 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.[43]

IV. Evolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques :

Il est admis par tous que l'utilisation des antibiotiques expose au risque collectif de sélection de souches bactériennes résistantes et de facilitation de leur diffusion dans la collectivité. De nombreux travaux ont étudié et quantifié le lien entre consommation d'antibiotiques et résistance, tant au niveau individuel que collectif. La relation est complexe, dépendant de nombreux facteurs liés à l'hôte et son environnement, au microorganisme, au médicament anti-infectieux. [44]

Cette corrélation dépendante également du couple bactérie-antibiotique étudié, et d'un ensemble d'autres facteurs : consommation d'autres familles d'ATB, influence du temps d'observation et de la répétition des mesures (méthode des séries temporelles), de la pression de colonisation et respect des règles d'hygiène. Globalement, au niveau d'une collectivité, une consommation élevée d'antibiotiques est associée à une plus grande fréquence de résistance bactérienne. [44]

L'augmentation de la fréquence des résistances bactériennes serait d'autant plus importante que la pression écologique exercée par les antibiotiques est grande à l'échelle d'une population donnée. La crainte de la diffusion des bactéries multirésistantes (BMR) aux ATB peut conduire au traitement inadéquat de patients porteurs, colonisés et non infectés, dont l'effet pervers est l'augmentation de la pression de sélection. L'apparition de résistance oblige à recourir à des ATB autres que ceux qui sont utilisés habituellement. Il s'agit généralement d'antibiotiques de spectre plus large, exposant eux aussi à l'émergence de souches résistantes. Les infections à BMR sont, de plus, à l'origine d'une morbi-mortalité et d'un coût de prise en charge importants. Les effets indésirables collectifs sont plus complexes à prendre en compte par les médecins qui envisagent le rapport bénéfice/risque individuel pour le patient soigné. [44]

Ce problème de santé publique a justifié la mobilisation internationale. Ainsi, les

conséquences pour la collectivité d'un usage excessif et/ou inapproprié des ATB sont : la survenue d'effets indésirables qui aurait pu être évitée, un coût injustifié, une modification de l'écologie laissant émerger des espèces bactériennes résistantes posant des difficultés thérapeutiques. Un autre risque, peu exploré à ce jour, est le risque écologique : de nombreux ATB sont éliminés sous une forme encore active, qui peut persister longtemps dans l'environnement après leur excrétion, contribuant au problème posé par le rejet de quantités importantes de substances médicamenteuses actives. Ces rejets pourraient jouer un rôle dans la résistance observée chez des bactéries isolées de l'environnement et ces bactéries résistantes pourraient contribuer à la diffusion des résistances aux antibiotiques en pathologie humaine. L'ensemble de ces paramètres a engendré au cours des décennies l'apparition progressive de bactéries de plus en plus résistantes qui ont diffusé autour du globe.[44]

1. Facteurs contribuant à l'émergence et à la propagation de l'antibiorésistance.

L'émergence et la propagation de la résistance aux antibiotiques sont le résultat d'une pression sélective exercée par les agents antimicrobiens et de la transmission de micro-organismes résistants. L'exposition à un antimicrobien favorise la survie des souches bactériennes résistantes présentes dans une population. La réduction de la pression sélective des antibiotiques est importante pour prévenir l'émergence d'une résistance microbienne et préserver le plus longtemps possible l'efficacité des médicaments disponibles.

Lorsque les mesures de lutte contre les infections sont inadéquates, comme le lavage des mains, les clones résistants peuvent se propager d'un patient à l'autre en produisant une éclosion monoclonale ou oligoclonale, c'est-à-dire que toutes les bactéries résistantes sont identiques à la souche originale mutante ou présentent un nombre restreint de clones.

Par opposition, la pression de sélection aux antibiotiques favorise une épidémiologie polyclonale, c'est-à-dire la présence de clones multiples. La (Figure 9) illustre l'interaction de ces deux facteurs sur l'émergence et la propagation de souches bactériennes résistantes.

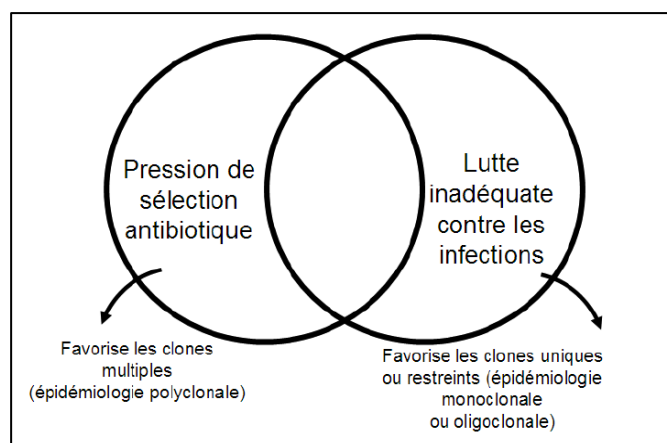


Figure 9 : Emergence et propagation de souches résistantes.[14]

Les principaux facteurs contribuant à l'émergence et à la propagation de la résistance bactérienne sont présentes au (Tableau V):

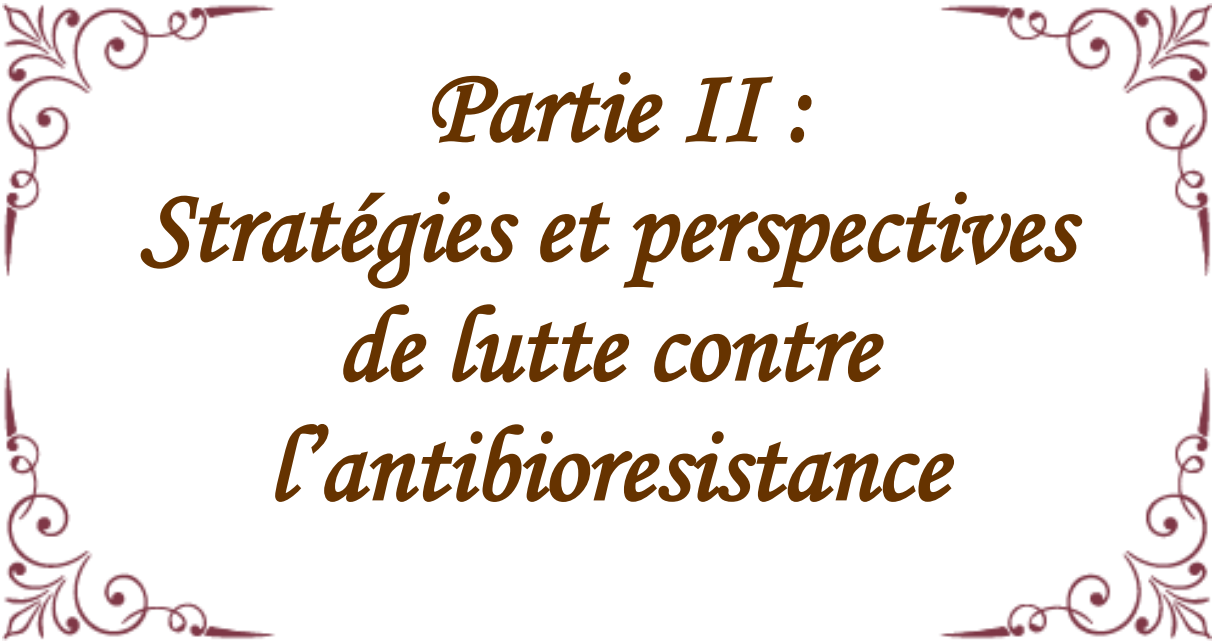
Tableau V : Facteurs contribuant à la résistance bactérienne.[14]

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

V. Causes de l'antibiorésistance.

Il apparaît clairement que l'antibiorésistance est un problème de santé publique extrêmement grave. Les difficultés rencontrées proviennent essentiellement de l'utilisation abusive des antibiotiques. Ces substances ont été et sont encore trop souvent utilisées sans justification préalable. Des antibiotiques plus toxiques à large spectre sont parfois prescrits pour éviter un isolement et un antibiogramme, avec pour conséquence le risque d'effets secondaires graves, de surinfections et d'une sélection de souches mutantes résistantes. Le phénomène est encore aggravé par les patients qui interrompent prématurément leur traitement, permettant aux mutants résistants de survivre. La pression de sélection des antibiotiques, les traitements inappropriés, le lavage des mains absent ou inefficace, tout comme l'automédication, le défaut de vaccination ou l'utilisation massive en médecine animale contribuent à la propagation des souches résistantes.[45]

Son émergence est due également à l'hospitalisation prolongée, la longue durée des séjours et les comorbidités, le non-respect des pratiques hygiéniques et le transfert des malades entre les hôpitaux.[46]

A decorative border consisting of four ornate, symmetrical floral corner pieces in a reddish-brown color, framing the central text.

Partie II :
Stratégies et perspectives
de lutte contre
l'antibiorésistance

I. Recherche de nouvelles perspectives thérapeutiques.

1. Modification de la structure des anciens antibiotiques.

Une part importante des recherches anti-infectieuses menées à ce jour est toujours axée sur les efforts de la chimie thérapeutique pour améliorer l'activité ou le profil des classes existantes.

Ces efforts montrent que, malgré le fait que de nombreuses classes soient utilisées depuis plus de 50 ans, avec les modifications correctes, la génération suivante peut encore se révéler efficace. Des modifications logiques et systématiques de ces composés peuvent augmenter le spectre d'activité et contrer les mécanismes de résistance bactérienne.[47]

1.1. Nouvelles céphalosporines.

Récemment, des céphalosporines présentant une activité utile contre *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) ont été identifiées, elles présentent un profil amélioré contre les bactéries à Gram positif, ces nouvelles molécules anti-SARM sont le ceftobiprole et la ceftaroline.[48, 49]

1.1.1. Ceftaroline.

Une molécule de la même famille des bêtalactamines, appelée la ceftaroline a été développée en 2008. Son efficacité a été confirmée par la suite lors des études cliniques chez plus de 2500 patients atteints des infections compliquées de la peau et des tissus mous et des pneumopathies bactériennes communautaires. Ainsi, la comparaison entre la ceftaroline (600 mg, 2 fois/j) et la ceftriaxone (1 g/j) a montré un meilleur taux de guérison chez le groupe traité par la ceftaroline pour les pneumopathies bactériennes aiguës communautaires. Cette amélioration de l'efficacité observée avec la ceftaroline réside dans la modification de la structure chimique du céfzoprane, un ancien antibiotique de la famille des céphalosporines.[50]

La structure de la ceftaroline permet d'avoir une forte affinité pour les PLP1, PLP2 et PLP3 chez les souches de *S. aureus* sensible à la méthicilline, et elle a en plus une forte affinité pour la PLP2a chez les souches de SARM. De plus, contrairement aux autres bêta-lactamines, la ceftaroline induit rapidement un changement dans la structure de la PLP2a, exposant un site de liaison allostérique et formant un intermédiaire acyl-enzyme stable.[50]

La ceftaroline est administrée sous forme de prodrogue inactive (ceftaroline fosamil), elle est rapidement convertie en métabolite active (ceftaroline). Cette prodrogue inactive comprend un groupement phosphate dans le but d'augmenter sa solubilité aqueuse. Le noyau 1,3-thiazole à la position 3 du cycle céphalosporine et le groupement oxime fixé sur le C7 sont responsables de l'augmentation de l'activité anti-SARM observée avec la ceftaroline (Figure 10).[18, 50]

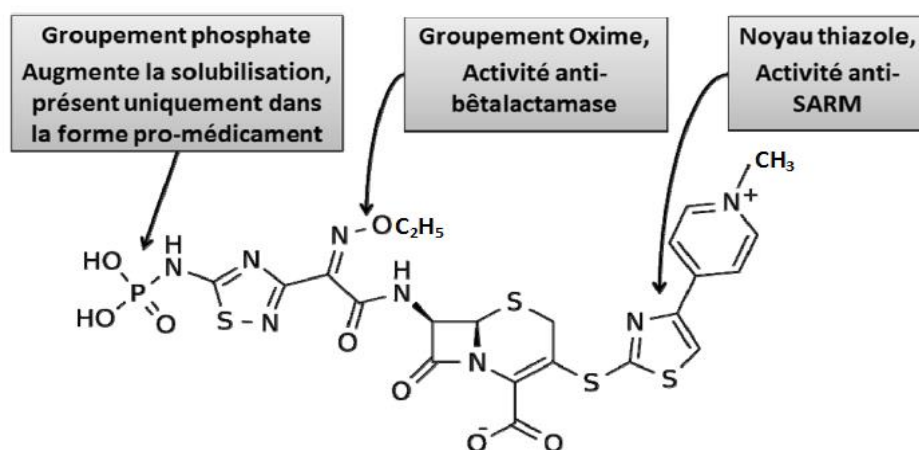


Figure 10 : Structure chimique de la ceftaroline.[50]

In vitro, elle présente un large spectre d'activité allant des bactéries à Gram positif (dont les pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline, les SARM) aux BGN usuelles. Elle est inactive sur les bactéries porteuses d'une BLSE, sur les *P. aeruginosa*, *E. faecium* et les entérocoques résistant à la vancomycine. [18]

1.1.2. Ceftobiprole.

Le ceftobiprole est une céphalosporine à large spectre avancée qui se lie à plusieurs protéines de liaison à la pénicilline (PLP), notamment PLP2a. Il est donc actif contre les staphylocoques résistants à la méthicilline. Elle est administrée sous forme d'une prodrogue (ceftobiprole medocaril), qui est la forme du précurseur de médicament, cet antibiotique présente un large spectre d'activité incluant tous les pneumocoques, les SARM. Comme la ceftaroline, il est inactif sur les bactéries porteuses d'une BLSE, *E. faecium* et les entérocoques résistant à la vancomycine.[18, 51]

À ce jour, la qualité des essais cliniques a limité son autorisation d'utilisation. Il n'a été approuvé ni par la *Food and Drug Administration* (FDA) ni par l'*European Medicines Agency* (EMA). En France, son indication est limitée aux pneumopathies communautaires et nosocomiales à l'exception des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) (Figure 11).[18]

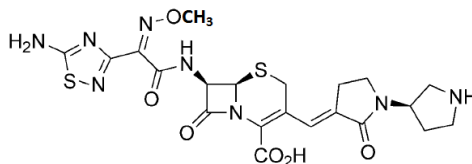
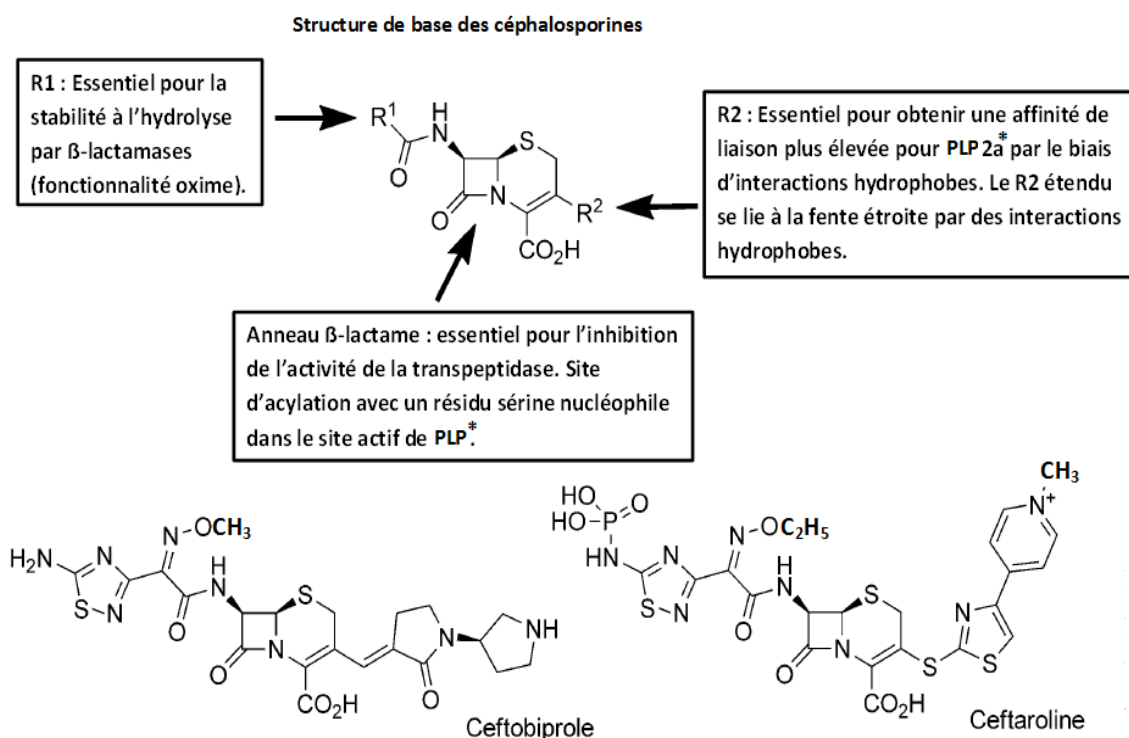


Figure 11: Structure chimique de ceftobiprole.[47]

La synthèse de ceftaroline et ceftobiprole se fait par substitution en R1 et R2 afin d'obtenir une activité contre les bactéries avec les sites de liaison aux β -lactamases et à la PBP2a (Figure 12).



PLP*, PLP2a* : protéines de liaison aux pénicillines.

Figure 12 : Principaux aspects structuraux des céphalosporines pour obtenir une activité contre les bactéries avec les sites de liaison aux β -lactamases et à la PBP2a. [47]

1.2. Lipoglycopeptides.

Les lipoglycopeptides ne sont pas en soi une nouvelle classe thérapeutique d'antibiotiques, mais représentent une adaptation faite à partir du noyau des glycopeptides. Le noyau heptapeptide est toujours commun avec la famille des glycopeptides ce qui leur permettent d'avoir la même action que les glycopeptides sur la transglycosylation et transpeptidation au niveau de la paroi cellulaire. Ce qui les différencie est l'ajout de chaînes lipophiles latérales qui permettent d'augmenter la durée de vie de ses molécules, d'augmenter la liaison à la membrane cellulaire et également dans une plus importante mesure, d'augmenter l'activité contre les bactéries *cocci* à Gram+. Dans cette famille, quatre molécules prometteuses sont actuellement en développement : la dalbavancine, l'oritavancine, la télavancine et la ramoplanine.[52]

Ces molécules diffèrent principalement par leur durée de vie ainsi que la fréquence d'administration.

1.2.1. Dalbavancine.

La dalbavancine est une molécule ancienne développée dans les années 80 et issue d'une modification de la téicoplanine. Récemment commercialisée (Figure 13), elle est indiquée dans le traitement des infections de la peau et des tissus mous. Son spectre d'activité est limité aux bactéries à Gram positif. Elle est inactive sur les entérocoques résistants à la vancomycine. Ses principales caractéristiques pharmacocinétiques sont une demi-vie très allongée, une forte fixation protéique et une faible élimination urinaire. Elle est administrée sous forme d'une injection unique.[18]

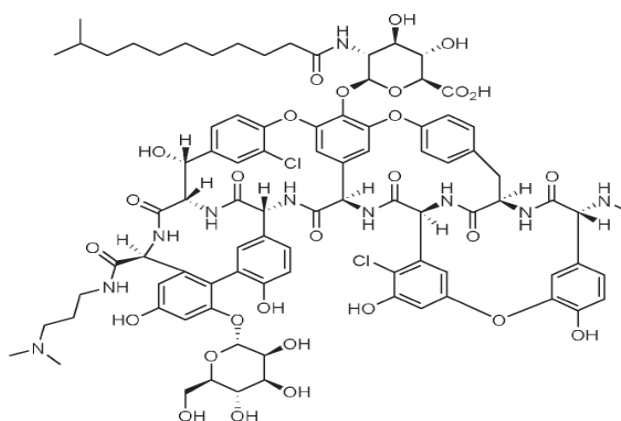


Figure 13 : Structure chimique de Dalbavancine.[53]

15 jours), ce qui permet une seule dose quotidienne. Elle n'est pas métabolisée et est lentement éliminée, probablement par voie urinaire. Comme les autres lipoglycopeptides, c'est un antibiotique bactéricide (CMB/CMI = 2–4) concentration-dépendante rapide (trois heures), qui possède aussi un effet post-antibiotique prolongé (deux à cinq heures). Les expériences d'association ont montré une synergie avec la gentamicine sur *S. aureus* et avec la daptomycine sur les entérocoques.[54]

1.2.3. Télavancine.

La télavancine est un dérivé hémi-synthétique de la vancomycine (Figure 15), possédant comme la dalbavancine une longue chaîne hydrophobe. Comme les autres lipoglycopeptides, elle interfère avec la synthèse du peptidoglycane en inhibant les réactions de transpeptidation et de transglycosylation. De plus, elle interagit sélectivement avec la membrane cytoplasmique en augmentant la perméabilité membranaire par formation de pores transmembranaires avec efflux d'ions K^+ et rapide dépolarisation de la membrane cellulaire. Enfin, elle pourrait aussi inhiber la synthèse d'acides gras. [54]

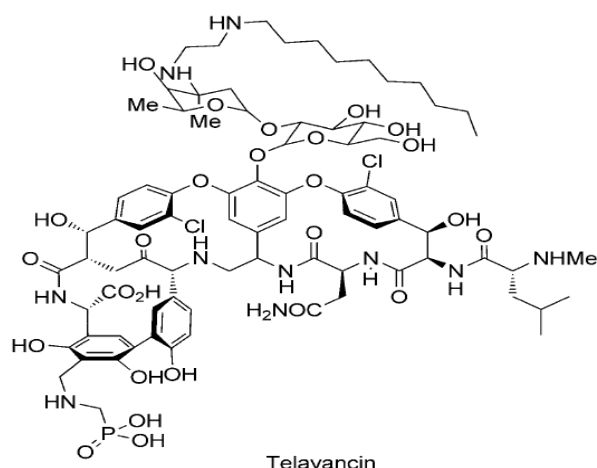


Figure 15: Structure chimique de la télavancine.[47]

Le spectre d'activité de la télavancine est similaire à celui de la dalbavancine, et comme cette dernière, elle n'est pas active sur les bactéries à Gram négatif. Concernant les ERG de phénotype VanA, les CMI sont plus basses qu'avec la dalbavancine mais restent encore assez élevées ($CMI_{90} \geq 4$ mg/l) et aucune donnée sur le bénéfice clinique n'est disponible. [54]

La télavancine est administrable par voie IV et sa distribution tissulaire est assez bonne, notamment au niveau pulmonaire. Son élimination est essentiellement urinaire et un ajustement posologique est nécessaire chez l'insuffisant rénal modéré et sévère. Elle présente une activité bactéricide (CMB/CMI = 2) concentration-dépendante rapide (inférieure à huit heures) et surtout un effet post-antibiotique prolongé de quatre à six heures permettant une seule injection par jour. Aucun antagonisme n'a été démontré avec les autres antibiotiques et une synergie avec l'imipénème et l'association pipéracilline-tazobactam a été observée sur les GISA.[54]

1.2.4. Ramoplanine.

La ramoplanine est un antibiotique naturel de la famille des glycolipopeptides produit à partir de la fermentation de souches de *Actinoplanes spp* (Figure 16). Elle agit par inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne en se fixant sur le lipide I, essentiel à la translocation des précurseurs du peptidoglycane à travers la membrane cytoplasmique. De ce fait, elle inhibe l'action des transglycosylases lors de la polymérisation du peptidoglycane. À noter que ce mécanisme d'action est différent de celui des glycopeptides et qu'il n'existe donc pas de résistance croisée avec ceux-ci. [54]

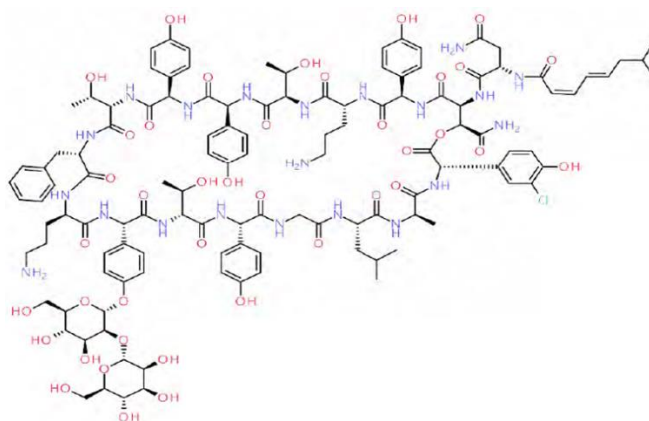


Figure 16: Structure chimique de Ramoplanine.[55]

La ramoplanine présente une activité bactéricide importante sur les bactéries à Gram positif aérobies et anaérobies. Elle est active sur *E. faecalis* et *E. faecium* résistants ou non aux glycopeptides (CMI₉₀ = 0,25 mg/l), SASM et SARM (CMI₉₀ = 0,25–0,5 mg/l), streptocoques (CMI₉₀ ≤ 0,12 mg/l), *L. monocytogenes* (CMI₉₀ = 0,06 mg/l), *C. jeikeium* (CMI₉₀ = 1 mg/l) et *Bacillus spp.* (CMI₉₀ = 0,25 mg/l). Les bactéries anaérobies suivantes y sont très sensibles: *Clostridium spp.*, notamment *C. difficile* (CMI₉₀ = 0,25 mg/l),

Peptostreptococcus spp. (CMI90 = 0,125 mg/l), *Actinomyces spp.* (CMI90 = 0,25 mg/l) et *Propionibacterium. acnes* (CMI90 = 0,25 mg/l). Enfin, toutes les bactéries à Gram négatif, aérobies et anaérobies, sont naturellement résistantes (CMI90 > 16 mg/l).[54]

1.3. Oxazolidinones :

1.3.1. Tédizolide.

Le tédizolide est un antibiotique récemment commercialisé aux États-Unis et en Europe pour le traitement des infections des tissus mous de l'adulte. Il est actif sur les SARM y compris ceux résistant au linézolide et les entérocoques résistant à la vancomycine. Avec une biodisponibilité supérieure à 90 %, il présente l'avantage de pouvoir être administrée par voie orale. Bien que les données cliniques soient encore limitées, il semble présenter une bonne tolérance, notamment en comparaison avec le linézolide (Figure 17).[18]

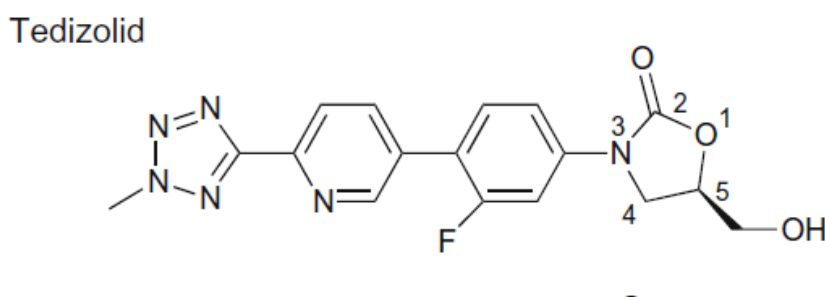


Figure 17: Structure chimique de tédizolide. [18]

2. Les nouveaux inhibiteurs de bêta-lactamases.

Ils sont tous associés à d'anciennes bêta-lactamines (C3G, carbapénème ou monobactame).[18]

2.1. Ceftazidime-avibactam.

Première association d'un nouvel inhibiteur de bêta-lactamases à une ancienne bêta-lactamine, la ceftazidime-avibactam est active sur la majorité des entérobactéries. En effet, l'avibactam inhibe l'activité de la plupart des bêta-lactamases (BLSE, bêta-lactamases de classe A, C et certaines D). Néanmoins, il reste inefficace sur les métallo-bêta-lactamases (classe B) et l'association ceftazidime-avibactam est inactive sur la majorité des bactéries à Gram positif et les anaérobies.[56] Dans des études de phase III, elle est aussi efficace que des carbapénèmes dans des infections urinaires ou intra-abdominales.[57, 58]

2.2. Aztréonam-avibactam.

L'aztréonam-avibactam associe une monobactame (l'aztréonam) non hydrolysée par les métallo-bêta-lactamases à un inhibiteur des bêta-lactamases de classes A, C et certaines D (l'avibactam). Cette association permettrait d'assurer une efficacité sur l'ensemble des entérobactéries. Elles actuellement en phase de développement avec des essais cliniques de phase II en cours.[56]

2.3. Imipénème-relebactam.

Le relebactam est un inhibiteur des bêta-lactamases de classes A et C qui permet de restaurer l'efficacité in vitro de l'imipénème contre les entérobactéries productrices de carbapénémases. L'association n'est pas disponible à ce jour à la commercialisation dans l'attente des résultats des études cliniques de phase III.[18]

2.4. Méropénème-varbobactam.

Le varbobactam est un inhibiteur des bêta-lactamases de classes A, C et certaines D. L'association est peu active sur les *P. aeruginosa* carbapénèmes-résistant. L'association n'est pas encore commercialisée dans l'attente des résultats des études cliniques de phase III. [18]

2.5. Ceftolozane-tazobactam.

La ceftolozane-tazobactam est l'association d'une céphalosporine à un ancien inhibiteur de β -lactamases. La ceftolozane est particulièrement active sur les *P. aeruginosa* y compris les souches présentant de multiples résistances (pipéracilline, aminosides, fluoroquinolones, carbapénèmes, ceftazidime). L'association avec le tazobactam permet d'être actif sur les entérobactéries productrices de BLSE. Commercialisée en Europe et aux États-Unis, elle est indiquée dans le traitement des infections intra-abdominales et urinaires compliquées.[18]

Le (tableau VI) récapitule les principaux nouveaux antibiotiques contre les bactéries à Gram positif et à Gram négatif, en décrivant leurs spectres d'action, posologies usuelles ainsi que leurs caractéristiques pharmacocinétiques.

Tableau VI : Principaux nouveaux antibiotiques.[18]

| | Famille | Spectre | Indice PK/PD | Posologie habituelle | Fixation protéique | Demi-vie plasmatique | Inconvénients |
|--|----------------------------|--|---------------------|---|--------------------|----------------------|---|
| <i>Les nouveaux antibiotiques anti Gram positif</i> | | | | | | | |
| Ceftaroline (Zinforo [®]) | C5G | Large spectre, actif sur les SARM, VISA et VRSA ; pas d'activité sur les BLSE, <i>P. aeruginosa</i> , <i>B. fragilis</i> et intracellulaires | T > CMI | 600 mg/12h | 15–28 % | 2,6h | Neutropénie (dans les traitements prolongés) |
| Ceftobiprole (Mabelio [®]) | C5G | Large spectre, actif sur les SARM et sur les entérobactéries ; pas d'activité sur les BLSE, <i>P. aeruginosa</i> , VRE | T > CMI | 500 mg/8h | 16 % | 3h | Mauvais résultats cliniques sur PAVM ; non approuvé par FDA et EMA |
| Dalbavancine (Xydalba [®]) | Lipoglycopeptide | Équivalent à celui de la vancomycine | SSC/CMI | 1500 mg/semaine | 93 % | 346h | Résistance croisée avec la vancomycine |
| Oritavancine (Orbactiv [®]) | Lipoglycopeptide | Activité sur les VISA et les VRSA ; pas d'activité sur les VRE | SSC/CMI Cmax/CMI | 1200 mg/semaine | 85 % | 245–393h | Pas d'activité sur les VRE Interférences sur la coagulation et les anticoagulants |
| Tedizolide (Sivextro [®]) | Oxazolidinone | Activité sur les SARM (y compris ceux résistant au linézolide), VRE | SSC/CMI | 200 mg/24h (posologie voie orale identique) | 70–90 % | 12h | Peu de données disponibles |
| <i>Les nouveaux antibiotiques anti Gram négatif</i> | | | | | | | |
| Ceftazidime-Avibactam (Zavicefta [®]) | C3G + Iβ | Actif sur les BLSE, les enzymes de classe A, C et certaines D, peu d'activité sur les Gram+, <i>Acinetobacter</i> sp. et anaérobies | T > CMI | 2 g–0,5 g/8h | 10 % | 2h | Pas d'activité sur les métallo β-lactamases (classe B) |
| Ceftolozane-tazobactam (Zerbaxa [®]) | C5G + Iβ | <i>P. aeruginosa</i> et entérobactéries BLSE | T > CMI | 1 g–0,5 g/8h | 16–21 % | 3h | Pas d'activité sur les métallo β-lactamases (classe B) et les anaérobies |
| IMIPENEM-relebactam | Carbapénème + Iβ | Entérobactérie productrice de carbapénémase (Actif sur les enzymes de classe A et C) | T > CMI | NC | NC | NC | En cours de développement, non disponible à la commercialisation Pas d'activité sur les métallo β-lactamases (classe B) et peu actif sur <i>A. baumannii</i> |
| Meropenem-varbactam | Carbapénème + Iβ | Entérobactérie productrice de carbapénémase (Actif sur les enzymes de classe A, C et certaines D) | T > CMI | NC | NC | NC | En cours de développement, non disponible à la commercialisation Peu actif sur <i>P. aeruginosa</i> carbapénèmes résistant et inactif sur <i>A. baumannii</i> |
| Aztreonam-avibactam | Monobactame + Iβ | Ensemble des entérobactéries (actif sur les métallo β-lactamases et les enzymes de classe A, C et D) | T > CMI | NC | NC | NC | En cours de développement, non disponible à la commercialisation |
| Cefiderocol | Céphalosporine sidérophore | Potentiellement sur l'ensemble des entérobactéries multi-résistantes | T > CMI | NC | NC | NC | En cours de développement |
| <p>BLSE : bêta-lactamase à spectre élargi ; CMI : concentration minimale inhibitrice ; EMA : <i>European medicines agency</i> ; FDA : <i>food and drugs administration</i> ; Iβ : inhibiteur de bêta-lactamases ; PAVM : pneumopathie acquise sous ventilation mécanique ; SARM : staphylocoques aureus résistant à la méthicilline ; SSC : surface sous la courbe ; VISA : staphylocoques aureus intermédiaire à la vancomycine ; VRE : entérocoque résistant à la vancomycine ; VRSA : staphylocoques aureus résistant à la vancomycine.</p> | | | | | | | |

3. Nouvelles structures d'antibiotiques face aux bactéries résistantes.

3.1. Bédaquiline.

Il s'agit de la première molécule d'une nouvelle classe d'antituberculeux : les diarylquinolines. Dont le but est de traiter les tuberculoses multi-résistantes. Il est autorisé en décembre 2012 par l'agence américaine FDA (Figure 18).[59, 60]

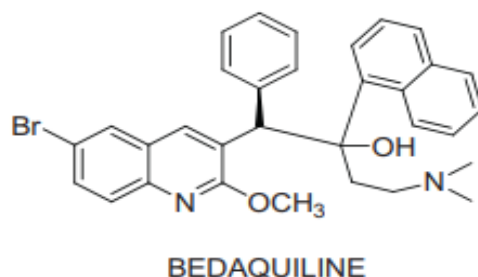


Figure 18: Structure chimique de la Bédaquiline.[61]

La bédaquiline présente la propriété de résister à l'action de l'ATP synthase impliquée dans la résistance par l'inhibition de celle-ci. L'ATP synthase est la cible de la bédaquiline, une protéine de membrane essentielle dans le métabolisme énergétique. Elle se lie à la sous-unité C et plus précisément au niveau des aminoacides de la partie transmembranaire appelée F₀, interférant ainsi avec le fonctionnement de la chaîne de transfert protonique de l'ATP synthase [62]

La bédaquiline possède une activité *in vitro* et *in vivo* dans les modèles animaux contre le *Mycobacterium tuberculosis* et même d'autres mycobactéries qu'elles ne font pas partie au complexe *tuberculosis*.[63]

Ces résultats sont confirmés par la suite dans les premiers essais cliniques réalisés chez des malades atteints par tuberculose à bacilles multirésistants et ultrarésistants.[64]

3.2. Daptomycine

La daptomycine est un antibiotique de la famille des lipopeptides cycliques produit par *Streptomyces roseosporus*. Son développement n'avait alors pas dépassé les essais cliniques de phase I et II en raison d'une forte toxicité musculaire.

Les études suivantes ayant montré que la toxicité musculaire pouvait être diminuée en administrant la daptomycine en une seule dose journalière, la Food and Drug Administration [FDA] a autorisé sa mise sur le marché en 2003.[65]

La daptomycine est un antibiotique bactéricide, son mode d'action reposant sur l'altération de l'homéostasie de l'enveloppe bactérienne par interaction avec les phospholipides membranaires (Figure 19), les différentes étapes sont à l'heure actuelle non connues précisément.

Plusieurs études ont montré, qu'en présence de calcium ionisé, la daptomycine s'insère au niveau de la face externe de la membrane cytoplasmique et forme des oligomères qui sont ensuite transloqués au niveau de la face interne [66]. Cette structure forme alors un analogue fonctionnel des canaux ioniques perturbant l'homéostasie bactérienne et aboutissant à une inhibition de la synthèse protéique et des acides nucléiques. Plusieurs études ont également montré une diminution de la production de biofilm en présence de daptomycine. [67, 68]

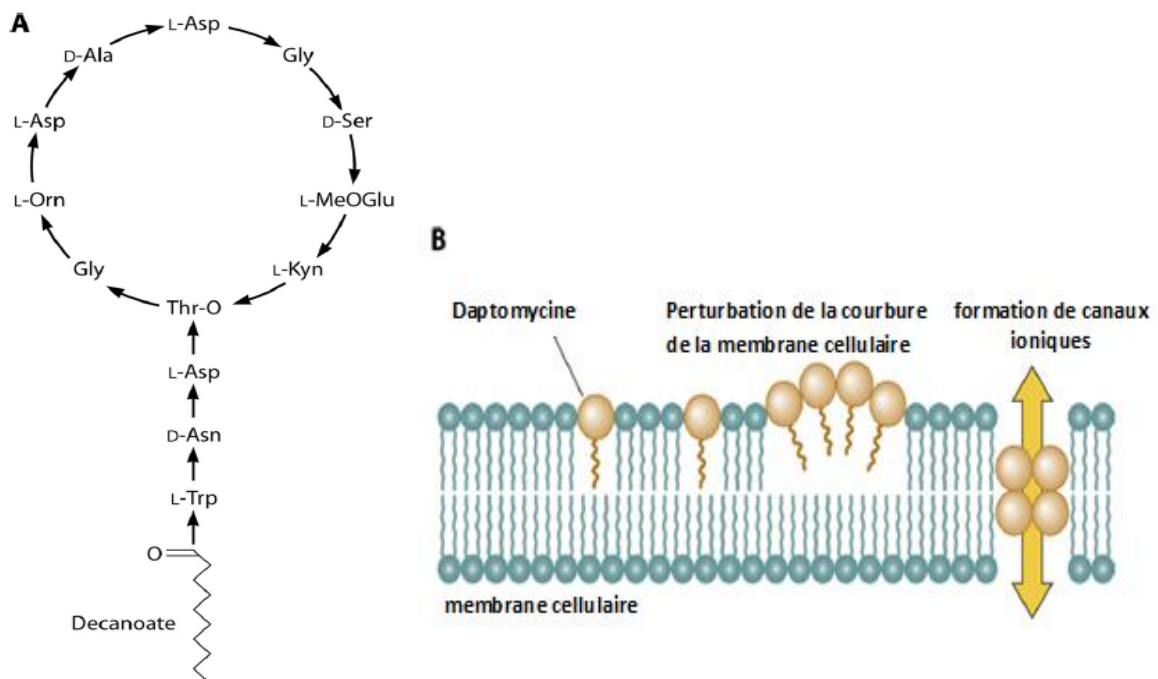


Figure 19: Structure de la daptomycine (A) et interaction avec la membrane cytoplasmique (B).[69]

C'est une molécule uniquement active sur les bactéries à Gram positif, dont les bactéries multirésistantes comme *S. aureus* résistant à la méticilline [SARM], *S. aureus* de sensibilité diminuée à la vancomycine, les ERV et les pneumocoques résistants aux pénicillines.[65]

3.3. Fidaxomicine.

La fidaxomicine (anciennement OPT-80, PAR-101 ou difimicine) est une lactone macrocyclique de 18 atomes (Figure 20). Elle est isolée à partir de la fermentation d'un actinomycète, *Dactylosporangium aurantiacum subsp. hamdenensis* (souche 718C-41). La fidaxomicine correspond en fait à la forme stéréoisomérique R (au niveau du carbone-19) de la tiacumicine B, aussi dénommée lipiarmycine A3 ou clostomicin B1.[70]

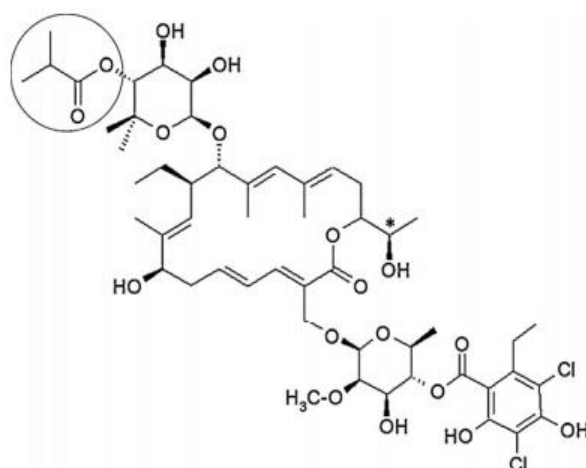


Figure 20: Structure chimique de la fidaxomicine.[70]

Comme les rifamycines (rifampicine), la fidaxomicine est un inhibiteur de la transcription par blocage de l'activité de l'ARN polymérase. Contrairement aux rifamycines, la fidaxomicine se fixe au complexe ADN-ARN polymérase avant que la transcription soit initiée. Ainsi, il y a une inhibition précoce de l'expression des gènes produisant les toxines et de ceux impliqués dans la sporulation. [71, 72]

La fidaxomicine est un agent antibactérien à spectre étroit montrant une bonne activité sur *C. difficile*, avec des CMI 90 allant de 0,12 à 0,5 mg/L. Elle est notamment deux à huit fois plus active que le métronidazole et la vancomycine vis-à-vis des souches cliniques de *C.*

difficile. Elle est aussi active sur d'autres bactéries à Gram positif anaérobies (*Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus spp.*), bactéries à Gram négatif anaérobies, ainsi que sur les champignons et les protozoaires. La fidaxomicine possède une activité modérée à médiocre sur les coques à Gram positif aérobies. Il a également été montré que la fidaxomicine avait un effet moins marqué sur la composition de la microflore intestinale (notamment sur *Bacteroides spp.*, *Bifidobacterium spp.* et certaines espèces de *Clostridium*) et donc pourrait avoir l'intérêt d'empêcher la recolonisation par *C. difficile*. De plus, la fidaxomicine semble moins induire l'acquisition d'ERV et de levures que la vancomycine au cours du traitement des ICD. Enfin, aucune concentration critique n'a été recommandée à ce jour pour la fidaxomicine.[70]

4. Association des antibiotiques avec d'autres molécules.

4.1. Inhibiteurs des bêta-lactamases.

Les bêta-lactamases sont des enzymes qui neutralisent l'activité des antibiotiques. Elles sont synthétisées par les bactéries résistantes aux bêta-lactames. Plusieurs types de bêta-lactamases sont décrits et regroupés en quatre classes selon la classification d'Ambler. Depuis plusieurs décennies, de nombreux inhibiteurs de bêta-lactamases spécifiques pour chaque classe ont été synthétisés et utilisés en association avec des antibiotiques sensibles au phénomène de la résistance.[50]

4.1.1. L'acide clavulanique.

L'acide clavulanique est utilisé depuis les années 1980 comme une première stratégie pharmacologique de lutte contre la résistance basée sur l'inhibition des bêta-lactamases. L'acide clavulanique permet d'inhiber les bêta-lactamases bactériennes de la classe A qui sont à l'origine de la résistance observée lors du traitement anti-infectieux avec les antibiotiques de la famille des bêta-lactamines comme l'amoxicilline. Cependant, la prescription abusive de cette forme associée par les médecins ainsi que sa faible activité par rapport aux autres classes des inhibiteurs des bêta-lactamases les a rendues résistant à de nombreuses souches bactériennes.[73]

4.1.2. Sulbactam.

Le sulbactam est un inhibiteur des bêta-lactamases qui date de la génération de l'acide clavulanique.[74]

Il est souvent associé avec l'ampicilline dans le but d'améliorer la résistance contre ce dernier. Cette association est utilisée contre certaines bactéries à Gram positif et à Gram négatif.

4.1.3. Tazobactam.

Le tazobactam est un nouvel inhibiteur des bêta-lactamases. Comme on a indiqué précédemment Il est utilisé comme stratégie contre la résistance en association avec la ceftolozane. Ce dernier antibiotique est une nouvelle céphalosporine qui présente une activité accrue sur *P. aeruginosa* avec une CMI₅₀ allant de 0,5 à 4 mg/L. Elle est 8 à 16 fois plus active que la ceftazidime ou le céfépime et possède une affinité importante pour ses cibles des PLP chez *P. aeruginosa* avec moins de sensibilité à l'hydrolyse de la céphalosporinase chromosomique et à l'efflux actif. [75]

4.1.4. Avibactam.

L'avibactam, connu encore sous le nom chimique NXL104, est un nouvel inhibiteur de bêta-lactamases. Il est utilisé en association avec plusieurs antibiotiques de la classe des bêta-lactamines. Il présente un spectre d'inhibition plus large que ceux de l'acide clavulanique et le sulbactam, comprenant des bêta-lactamases de classe A (pénicillines, bêta-lactamases à spectre étendu et certains carbapénèmes) et des céphalosporinases de la classe C. L'avibactam permet de réduire la résistance aux antibiotiques avec un mécanisme similaire à celui de l'acide clavulanique.[76, 77]

L'avibactam est associé aux céphalosporines de troisième génération, notamment la ceftazidime. Cette dernière semble très active sur les entérobactéries, avec des CMI généralement inférieures à 1 mg/L, même en présence de BLSE, d'hyperproduction de céphalosporinase (avec ou sans imperméabilité) ou de carbapénèmase de *K. pneumoniae* (KPC) ou des oxacillinases de type OXA-48. [78, 79]

4.1.5. Rélébactam.

Le rélébactam, connu aussi sous le nom chimique de MK- 7655, est l'un des nouveaux inhibiteurs des bêta-lactamases dont sa structure est proche de celle de l'avibactam. Le rélébactam, un puissant inhibiteur des bêta-lactamases des classes A (dont les carbapénèmases KPC) et C. [76, 80, 81]

À la concentration fixe de 4 mg/L, le rélébactam permet de réduire les CMI₅₀ de l'imipénème vis-à-vis les entérobactéries productrices de KPC de 16—64 mg/L à 1—4 mg/L. Cette association a une faible synergie en présence d'oxacilline OXA-48 alors qu'il n'y a aucune inhibition des métallobêta-lactamases. Par ailleurs, la sensibilité des *P. aeruginosa* à l'imipénème augmente significativement en présence de rélébactam pour les souches sauvages (de 1—2 mg/L à 0,25—0,5 mg/L).[82]

4.2. Sels de bismuth.

Une nouvelle spécialité qui répond à un besoin médical, celui de disposer d'un nouveau traitement pour l'éradication de *Helicobacter pylori*, en réponse à l'évolution des résistances aux antibiotiques. Elle est associée à la prise d'oméprazole. Commercialisée sous le nom (Pylera®, Aptalis Pharma) sous forme de gélules aux États-Unis en mai 2007 et a reçu l'autorisation mise sur le marché en France en avril 2013, elle renferme un nouveau composant sur le marché : le sous citrate de bismuth. [83-85]

Sels de bismuth ont un effet antibactérien par inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne. En outre, ils alcalinisent le milieu (accroissent le contenu en ions HCO₃⁻ au niveau de la muqueuse gastrique), ce qui potentialise l'effet des antibiotiques auxquels ils sont associés.

La spécialité Pylera® est une combinaison fixe de trois principes actifs réunis dans une seule gélule. Elle se compose de 125 mg de métronidazole, de 125 mg de tétracycline chlorhydrate et de 140 mg de sous-citrate de bismuth potassique. Elle nécessite une prescription médicale et est inscrite sur la liste I des substances vénéneuses.

En pratique, le traitement par Pylera® est plus contraignant que les autres thérapies d'éradication et nécessite une attention particulière du patient afin d'éviter les oublis de prise.[85]

4.3. Huiles essentielles.

L'une des méthodes proposées pour lutter contre les bactéries multirésistantes consiste à utiliser d'autres traitements antibactériens, notamment des substances antimicrobiennes naturelles telles que les huiles essentielles de plantes. Certaines huiles essentielles peuvent potentialiser l'efficacité des antibiotiques contre la bactérie MDR. Le grand succès remporté par le traitement des infections à l'ère de la découverte des premiers antibiotiques a diminué le rôle des produits antimicrobiens naturels dans la lutte contre les bactéries. Cependant, l'augmentation progressive de la propagation de la résistance aux antibiotiques a donné une nouvelle vie aux HEs et aux extraits de plantes.[86]

Les huiles essentielles sont des liquides aromatiques, volatils et huileux extraits de matières végétales telles que des graines, des fleurs, des feuilles, des bourgeons, des brindilles, des herbes, de l'écorce, du bois, des fruits et des racines.[87]

De point de vue biologique, les HEs sont des substances obtenues à partir d'une matière végétale par des procédures d'extraction telles que l'entraînement à la vapeur, l'hydrodistillation, la distillation sèche et par l'extraction mécanique à partir de l'épicarpe de certaines plantes telles que le citrus [88].

De point de vue biochimique, les HEs sont des mélanges complexes de composés naturels de structures organiques diverses (sauf les corps gras contenus dans les huiles végétales). Le mot huile est attribué à son caractère hydrophobe et à ses propriétés de solubilisation dans les graisses, alors que le mot essentiel reflète l'odeur distinctive dégagée par la plante productrice.[89]

Les propriétés antibactériennes des HEs de plantes sont connues depuis des siècles. Même avant la découverte de micro-organismes, les plantes étaient reconnues efficaces contre les maladies infectieuses.[90]

4.3.1. Mécanisme d'action des huiles essentielles.

Du fait de la variabilité des quantités et des profils des composants des huiles essentielles, il est probable que leur activité antimicrobienne ne soit pas attribuable à un mécanisme unique, mais à plusieurs sites d'action au niveau cellulaire. [91]

Toutefois, l'action des huiles essentielles sur la cellule bactérienne demeure encore insuffisamment élucidée. Plusieurs mécanismes seraient mis en jeu (Figure 21) : [92, 93]

- Précipitation des protéines et des acides nucléiques;
- Inhibition de la synthèse des macromolécules (ADN, ARN, protéines et peptidoglycanes ;[91])
- Inhibition de la perméabilité membranaire sélective et détérioration membranaire;
- Inhibition de la glycolyse et déplétion potassique;
- Modification de la morphologie de la cellule bactérienne;
- Absorption et formation d'un film autour de la cellule bactérienne avec inhibition des processus de respiration, d'absorption et d'excrétion.

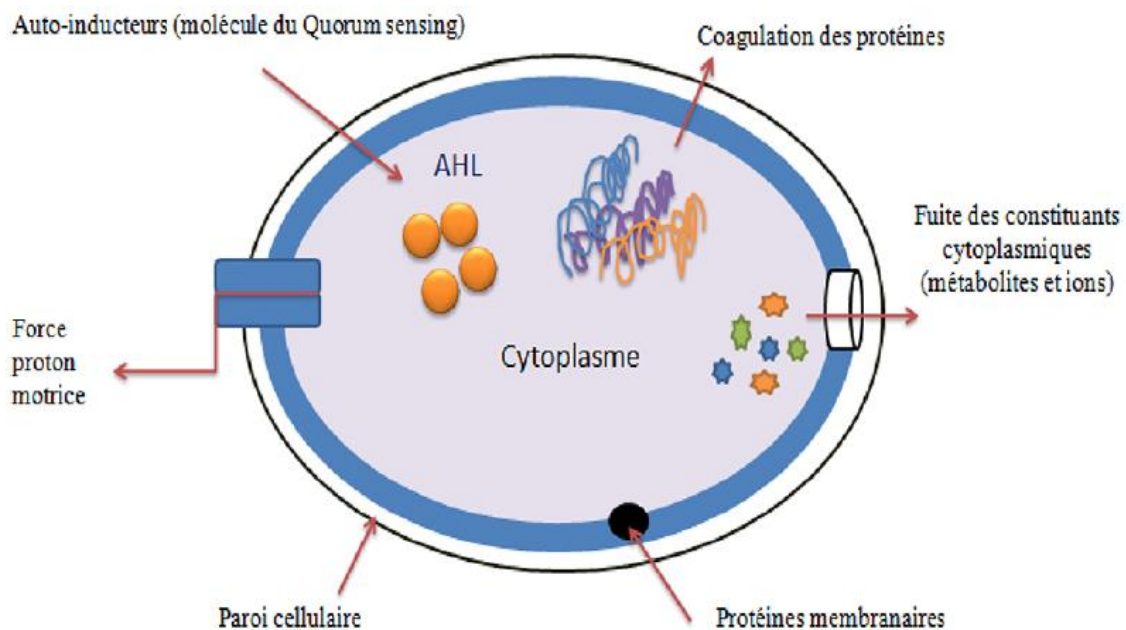


Figure 21: Mécanismes d'action des huiles essentielles sur la cellule bactérienne.[94]

4.3.2. Pouvoir antibactérien des huiles essentielles.

La seule alternative fiable à l'usage des antibiotiques semble être celle des HEs. Connue de façon empirique depuis des siècles, leur efficacité antibactérienne a été démontrée par de nombreux travaux *in vitro* et *in vivo* et vis-à-vis des bactéries à Gram négatif et à Gram positif, elles ont un champ d'action très large qui est lié à leurs compositions chimiques, aux groupements fonctionnels des composés majoritaires : alcools (tels que le linalol), phénols (tels que le carvacrol, le thymol et l'eugénol), aldéhydes (tels que le cinnamaldéhyde), et des composés terpéniques et cétoniques (Figure 22). Ce sont généralement les huiles essentielles riches en telles molécules qui présentent la plus grande efficacité antimicrobienne.[95, 96]

Récemment, des tentatives ont été faites pour identifier les composés responsables d'une telle bioactivité. Les molécules oxygénées qui entrent dans la composition des HEs sont généralement plus actives que les molécules hydrocarbonées qui sont, par contre, connues pour leurs faibles pouvoirs antimicrobiens. Sur cette base l'ordre d'activité de ces composés s'est établi comme suit : phénols>cétones>oxydes>hydrocarbonées>esters. [96]

Les effets antibactériens sont liés, entre autre, à la présence de groupements hydroxyles libres qui permettent une bonne solubilisation de ces composés dans les milieux physiologiques aqueux. Certains de ces composés sont connus pour leur grande solubilité dans l'eau et donc de leur forte capacité à accéder aux cellules microbiennes et à pénétrer leurs parois. D'autres composés végétaux sont hydrophobes. Cette propriété facilite leur insertion entre les phospholipides membranaires des bactéries, assurant ainsi leur solubilisation dans la bicouche lipidique.[96]

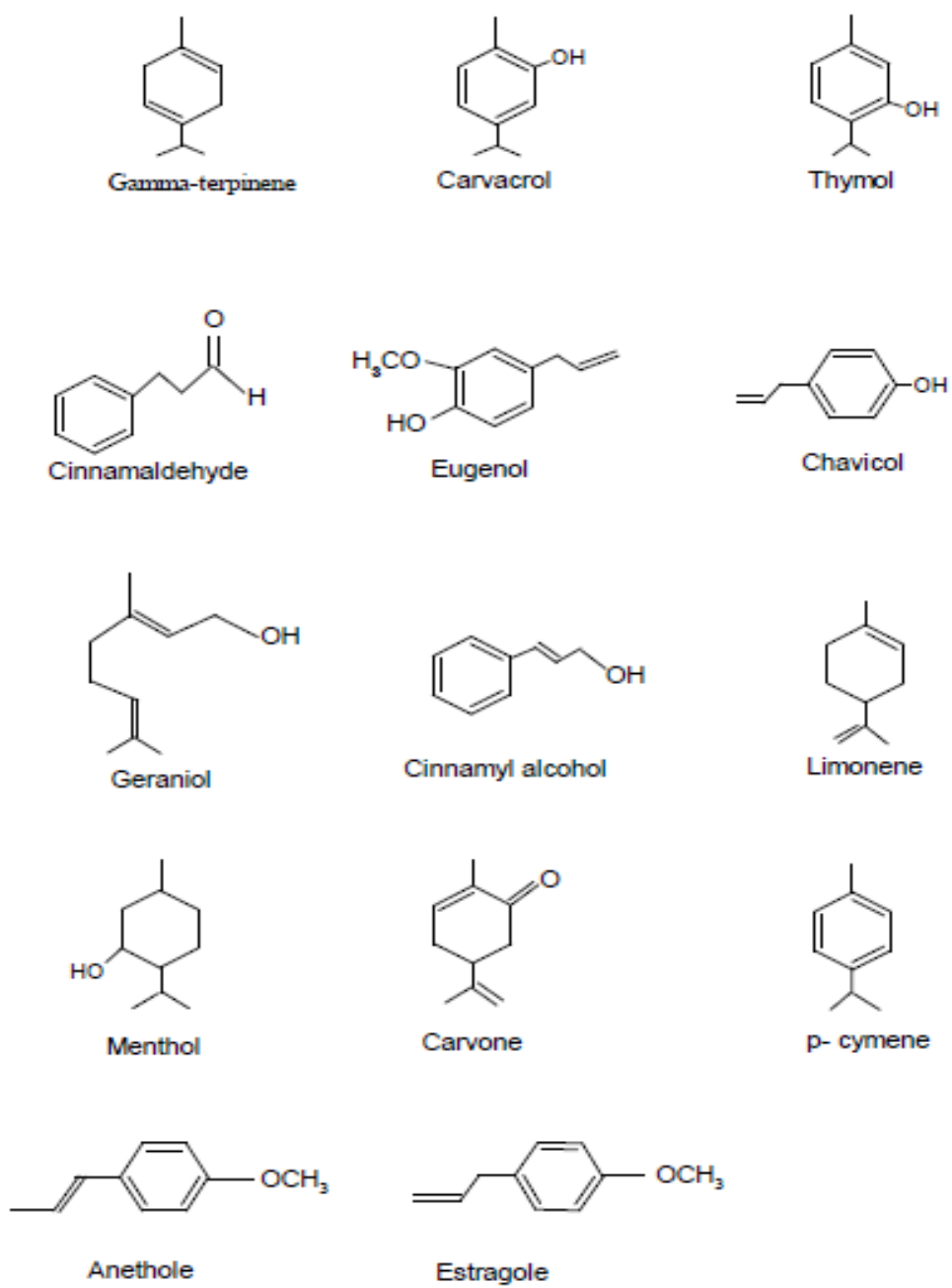


Figure 22: Certains composés bioactifs présents dans les huiles essentielles. [97]

4.3.3. Synergie entre huiles essentielles et antibiotiques.

Le médicament, inventé par Adnan Remmal, utilise une double approche basée sur les huiles essentielles pour contrer les multirésistances. Les essais cliniques ont commencé fin 2015 avec l'Augmentin qui est l'antibiotique le plus vendu au monde et l'huile essentielle d'eucalyptus sur 25 cas très difficiles : des patients hospitalisés qui avaient des infections urinaires à germes multirésistants avec pratiquement tous une infection nosocomiale. Après 6 jours de traitement, les traces d'infection avaient disparu dans les urines, même chez les patients qui étaient malades depuis près de 20 ans. Puis une autre étude a été faite sur 50 autres patients, et toujours le même résultat. Ce nouveau médicament est arrivé sur le marché marocain fin 2017 sous le nom de Soclav Plus*. En plus de son médicament qui intensifie de façon naturelle l'action des antibiotiques, Remmal a inventé un supplément tiré d'huiles essentielles qui remplace les antibiotiques et les autres produits chimiques dans l'alimentation animale. L'abus d'antibiotiques dans l'élevage intensif est une des causes majeures d'antibiorésistance.[98, 99]

Dans une étude menée par Rosato et al. il a été rapporté que l'huile d'origan en association avec de la gentamicine présentait une synergie contre *B. cereus*, *B. subtilis* et une souche de *S. aureus*. [100]

Dans une autre étude, des combinaisons d'huile volatile d'arbre à thé australien (*Melaleuca alternifolia*) et d'antibiotiques aminosides ont été étudiées. *E. coli*, *Yersinia enterocolitica*, *Serratia marcescens* et une souche de *S. aureus* font partie des espèces bactériennes pour lesquelles une synergie a été trouvée avec la gentamicine [101]. En outre, l'huile d'arbre à thé et la tobramycine ont un effet synergique contre *E. coli* et *S. aureus* [102]. Il a été constaté que les aminosides inhibent la synthèse des protéines et que l'huile d'arbre à thé endommage la membrane cytoplasmique bactérienne. C'était peut-être un exemple de synergie multi-cible. L'ampicilline et la gentamicine.[103] ainsi que l'huile de girofle, ont été testées pour la synergie contre un certain nombre d'agents pathogènes parodontiques [103].

Dans une étude *in vitro* menée par Duarte et al. l'association de l'huile essentielle de coriandre avec la gentamicine, le chloramphénicol, la ciprofloxacine et la tétracycline contre *Acinetobacter baumannii* a montré une efficacité, ce qui a donc été un indicateur d'une possible interaction synergique avec deux souches de référence d'*Acinetobacter baumannii*. Cette étude a indiqué que cette interaction *in vitro* pourrait améliorer l'efficacité antimicrobienne de la tétracycline, de la ciprofloxacine et de la gentamicine et pourrait contribuer à resensibiliser *Acinetobacter baumannii* à l'action du chloramphénicol [101].

Dans la plupart des cas, l'examen de l'association des huiles essentielles d'*Eucalyptus camaldulensis* et d'antibiotiques conventionnels (gentamycine, ciprofloxacine et polymyxine B) a montré un effet antibactérien synergique, même dans certaines souches d'*A. baumannii* multirésistantes et resensibilisées. Les courbes de mortalité ont confirmé l'interaction synergique de l'huile essentielle de *E. camaldulensis* et de la polymyxine B, entraînant une diminution du nombre de bactéries dans les limites de détection très rapides, c'est-à-dire après 6 h d'incubation [104].

Boonyanugomol et al ont déterminé les activités antibactériennes et synergiques de l'huile essentielle de *Zingiber cassumunar* contre les souches *Acinetobacter baumannii* extrêmement résistantes aux médicaments (XDR). Un effet synergique a été produit en combinant l'huile essentielle avec des antibiotiques, par exemple des aminosides, des tétracyclines, des fluoroquinolones et des inhibiteurs de la voie du folate, qui pourraient constituer la base du développement d'un nouveau traitement contre les bactéries résistantes aux médicaments [105].

5. Anticorps monoclonaux.

5.1. Définition :

Les anticorps monoclonaux sont des molécules de liaison universelles avec une grande spécificité pour leur cible et sont des outils indispensables dans la recherche, le diagnostic et la thérapie. Les anticorps monoclonaux sont utilisés dans diverses applications telles que la cytométrie en flux, le tri de cellules magnétiques, les dosages immunologiques ou les approches thérapeutiques.[106]

Ce sont des molécules protéiques de grande taille dirigées contre un antigène circulant ou un récepteur cellulaire. L'action sur un antigène circulant sera de le neutraliser. L'action sur un récepteur cellulaire sera de déclencher un effet agoniste, antagoniste, d'apoptose ou de cytolysse par l'intermédiaire d'effecteurs immunitaires.[107]

5.2. Structure des anticorps monoclonaux.

Les anticorps monoclonaux utilisés chez l'Homme sont des immunoglobulines généralement de type IgG. Ils possèdent tous une structure (Figure 23) comportant :

- Deux chaînes glycoprotéiques lourdes (Heavy ou H).
- Deux chaînes glycoprotéiques légères (Light ou L).

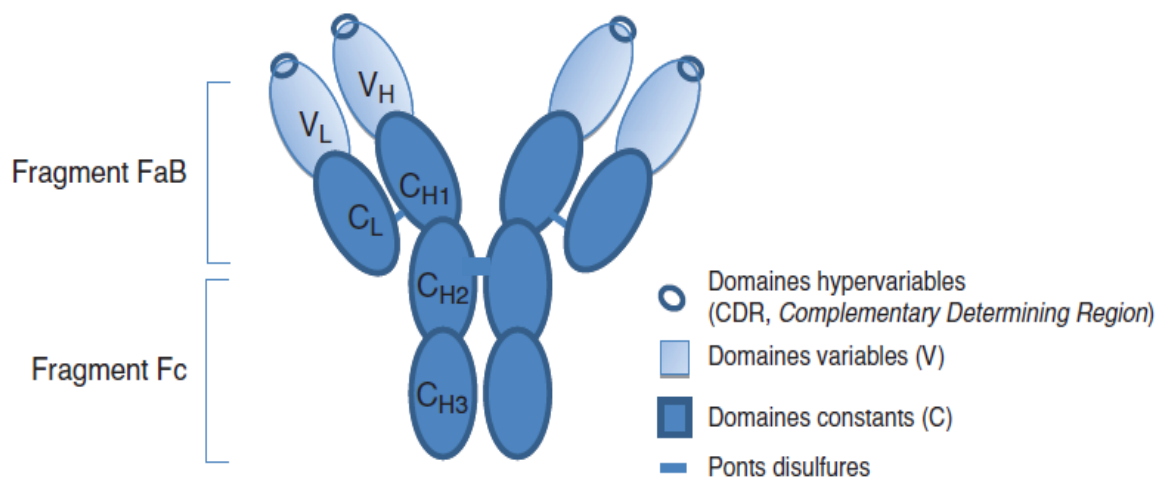


Figure 23: Structure d'un anticorps monoclonal.[107]

Ces chaînes sont reliées entre elles par des ponts disulfures. Ces quatre chaînes possèdent en outre des domaines constants (C) et des domaines variables (V) : un domaine variable (VL) et un domaine constant (CL) pour les chaînes légères L, un domaine variable (VH) et trois domaines constants (CH1, CH2, CH3) pour les chaînes lourdes H.

La partie variable de l'anticorps est responsable de la liaison avec l'antigène ou épitope ; les boucles situées à l'extrémité des parties variables constituent le site de reconnaissance de l'antigène et sont appelées domaines hypervariables, ou CDR (Région de détermination de la complémentarité). La partie constante est responsable de la liaison avec des molécules appelées «effecteurs» qui participent à la réaction immunologique.[107]

5.3. Place des anticorps monoclonaux dans le traitement antibactérien.

Les traitements par anticorps monoclonaux sont bien établis dans le domaine de l'oncologie et pour la prise en charge des maladies auto-immunes, ils ne sont pour l'instant guère utilisés pour la prise en charge des infections bactériennes. Pourtant, les anticorps peuvent présenter une sélectivité élevée pour différentes structures cibles bactériennes, telles que les antigènes (en tant que composants de la structure de surface des bactéries), les toxines ou les facteurs de virulence. [108]

Les anticorps qui se lient directement aux antigènes de la surface cellulaire des bactéries ont le potentiel de contrer une colonisation bactérienne ou de «marquer» les bactéries pour des mécanismes de défense immunitaire correspondants et ainsi de déclencher leur destruction, leur objectif étant d'attaquer directement la bactérie. Une approche alternative consiste à utiliser des anticorps qui sont dirigés contre les facteurs de virulence des bactéries ou les toxines. Leur utilisation a pour but de contrer l'effet pathogène des bactéries, tandis que la bactérie en elle-même doit être contrôlée par le système immunitaire ou par des antibiotiques administrés en plus.[108]

Les traitements par anticorps monoclonaux ont pour avantages de ne guère induire de développement de résistances majeures et de ne pas perturber le microbiome naturel en raison de leur sélectivité élevée. Leurs inconvénients incluent des coûts de développement et de fabrication élevés, notamment car les anticorps sont le plus souvent utilisés comme traitement complémentaire, ce qui complique également la conception des études cliniques en vue de leur autorisation, ainsi que des réactions possibles liées à la perfusion [109, 110]

5.4. Complément au traitement antibiotique.

Le bezlotoxumab est un anticorps monoclonal humain de type immunoglobuline G (anticorps IgG), qui neutralise la toxine B produite par *C. difficile*. La toxine B est responsable de l'inflammation et des dommages cellulaires qui sont déclenchés dans le cadre d'une infection à *Clostridium difficile*, et donc de l'induction de la colite à proprement parler. Dans deux études randomisées et contrôlées contre placebo, il a pu être montré qu'en cas d'administration concomitante d'une seule dose de bezlotoxumab (10 mg par kg de poids corporel) durant un traitement standard (vancomycine, métronidazole ou fidaxomicine) pour *Clostridium difficile*, le taux de récurrence en espace de 12 semaines était réduit de 38%, tandis que la réponse clinique primaire restait inchangée [109, 111]

Ce dernier aspect pourrait s'expliquer par le fait que le bezlotoxumab n'était pas administré immédiatement au début de l'antibiothérapie standard, mais après une durée médiane de trois jours. L'effet bénéfique du bezlotoxumab sur le taux de récurrence s'explique probablement par une réduction des dommages épithéliaux de la muqueuse intestinale, ainsi que par une restauration facilitée du microbiome normal.[112]

6. Inhibiteurs de quorum sensing (QS).

Le quorum sensing (QS) est un système de communication utilisé par de nombreuses bactéries pour synchroniser leur comportement à la densité de population. Ce dialogue se fait par des signaux chimiques appelés auto-inducteurs qui sont envoyés dans le milieu dès que la population bactérienne atteint un certain niveau. La concentration des auto-inducteurs dans l'environnement augmente proportionnellement au nombre de bactéries. (Figure 24). [113, 114]

Ces molécules médiatrices sécrétées coordonnent les comportements collectifs et elles contrôlent l'expression des facteurs de virulence chez de nombreuses espèces pathogènes.[114]

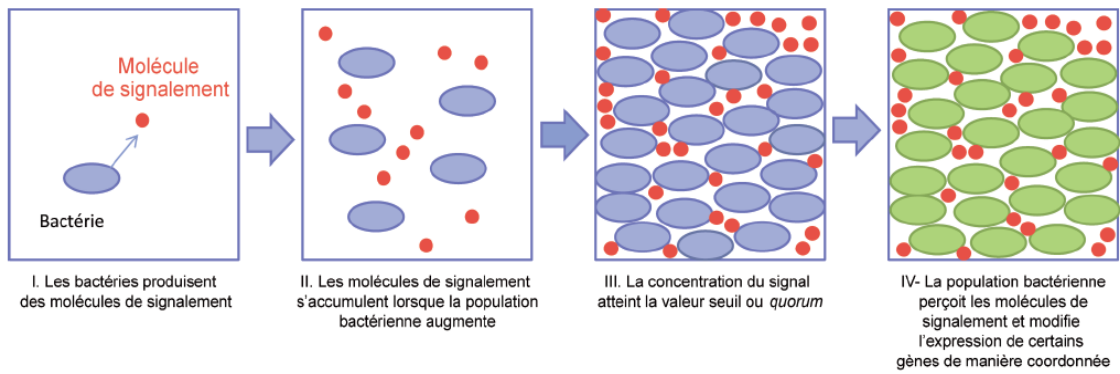


Figure 24: Représentation schématique de la régulation d'expression de gènes par «quorum sensing».[115]

De ce fait, tout antagoniste du *quorum sensing* empêche l'expression des facteurs de virulence et offre une nouvelle voie pour traiter les maladies infectieuses autres que les antibiotiques.[114] L'ensemble des mécanismes permettant d'interférer avec le QS sont désignés par le terme « *Quorum Quenching (QQ)* » (Figure 25).

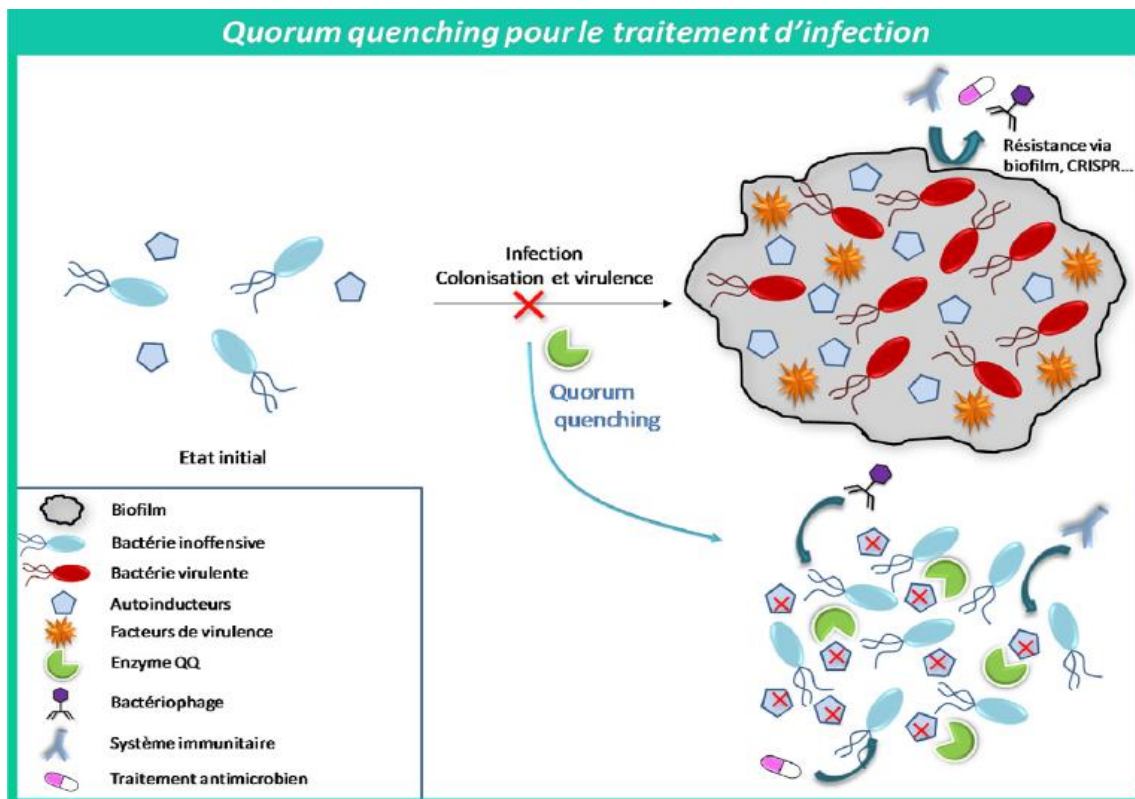


Figure 25: Quorum Sensing et Quorum Quenching dans les infections bactériennes.[115]

De nombreuses fonctions sont contrôlées par des mécanismes de communication de type « quorum sensing » : conjugaison, transformation, sporulation, formation de biofilms et surtout la virulence pour les bactéries pathogènes. Dès lors, il devient intéressant de chercher à contrôler cette communication soit pour induire certaines fonctions d'intérêt soit au contraire pour éviter l'expression de gènes impliqués dans la virulence. Dans ce dernier cas, on parle de « quorum quenching » (blocage du mécanisme de « quorum sensing ») ; il s'agit de chercher à interférer avec le mécanisme de « quorum sensing ». Cette approche vise à empêcher l'expression de gènes de virulence sans forcément éliminer les bactéries ce qui permet de limiter l'apparition de mécanismes de résistance comme ceux observés dans le cas de l'utilisation d'antibiotiques.[115]

Ils visent différentes étapes du mécanisme de « *quorum sensing* » (Figure 26) :[115]

a. Production de la molécule de signallement

La première cible est l'étape de synthèse de la molécule de signallement. Un article récent rapporte par exemple la conception par analyse structurale et mutagenèse dirigée d'un composé [(z)-5-octylidenethiazolidine-2, 4-dione] ayant une affinité pour le site actif de l'enzyme qui synthétise l'acyl homoserine lactone de *Pseudomonas aeruginosa* et qui s'avère être un inhibiteur de cette enzyme et donc de la communication cellulaire. Ce composé est proposé pour servir de base aux développements d'inhibiteurs d'autres acyl homoserine lactones.

b. Stabilité ou biodisponibilité de la molécule de signallement dans le milieu extracellulaire.

Si la production de la molécule de signallement n'a pas été empêchée, des stratégies de piégeage ou de dégradation dans le milieu extérieur peuvent être envisagées. Des enzymes de type lactonases, capables de dégrader les acyl homoserine lactones des bactéries Gram négatif ont été identifiées et utilisées avec pathogènes des plantes. Un autre bel exemple de piégeage de molécule de signallement a été rapporté chez *Staphylococcus aureus* où le peptide de signallement est immobilisé par un anticorps dirigé contre lui.

c. Perception de la molécule de signalment par un récepteur ou un transporteur en surface de la bactérie.

La troisième étape qui peut être ciblée est celle de l'interaction entre la molécule de signalment et son récepteur ou son transporteur à la surface de la bactérie. Là encore un bel exemple est donné chez *Staphylococcus aureus* où des analogues du peptide de signalment ont été conçus pour inhiber le récepteur de surface.

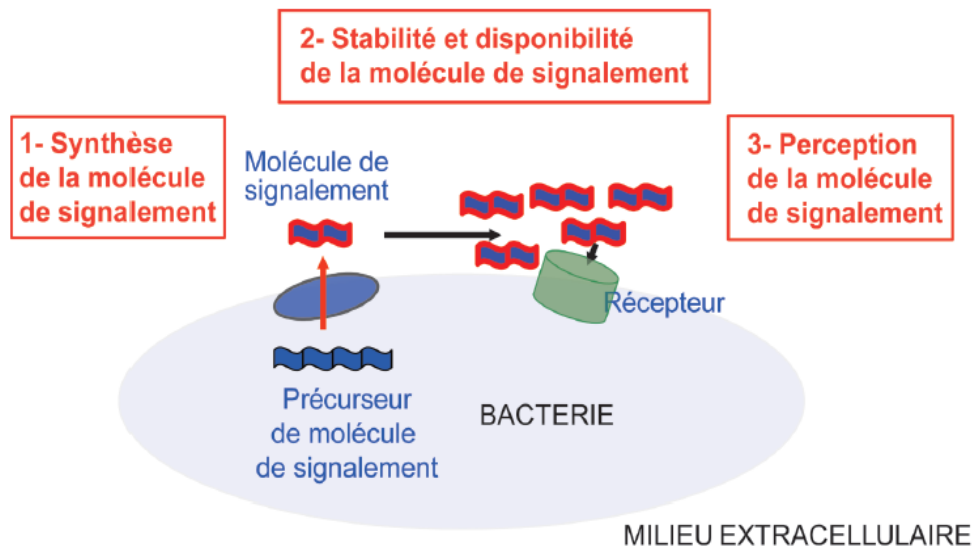


Figure 26: Représentation schématique des différents niveaux possibles de blocage du mécanisme de régulation de l'expression des gènes par « quorum sensing ».[115]

7. Utilisation de la nanotechnologie.

Les nanomédicaments constituent une approche intelligente dans l'amélioration des traitements de nombreuses maladies sévères. Il s'agit d'une administration de médicaments à l'aide des nanovecteurs. Ces derniers permettent de transporter et de libérer le principe actif au niveau de sa cible pharmacologique. Cette approche augmente par conséquent l'efficacité des médicaments et limite leurs effets indésirables en modulant le parcours pharmacocinétique ainsi que la biodisponibilité.

Actuellement, il existe différents systèmes de vectorisation, principalement à base de liposomes ou de nanoparticules constitués le plus souvent de polymères naturels biocompatibles. [50]

7.1. Nanoparticules

En microbiologie, les nanoparticules ont trouvé également leurs applications dans l'amélioration des antibiotiques vis-à-vis du phénomène de la résistance. Des études récentes ont montré que des constituants des nanoparticules comme l'argent (Ag), l'oxyde de zinc (ZnO), l'oxyde de cuivre (CuO) et l'oxyde ferrique (Fe₂O₃) ont des propriétés antibiotiques (Figure 27). [116-118]

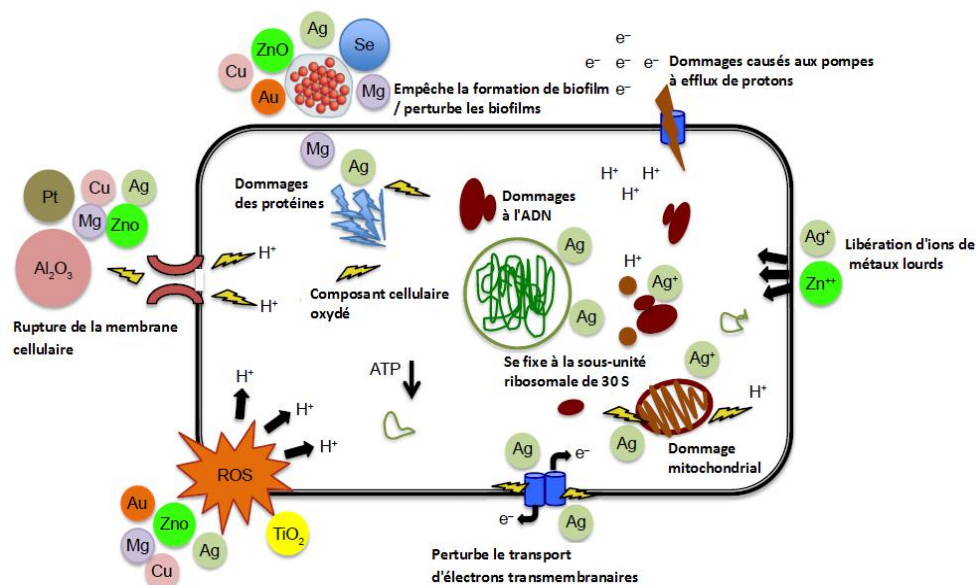


Figure 27: Effets bactéricides probables à base de nanomatériaux.[119]

Par exemple, les nanoparticules préparées à partir des extraits des métaux d'argent (AgNO₃) ont une longue histoire d'utilisation en médecine et en pharmacie et ont été explorées comme adjuvants et vecteurs pour l'administration d'antibiotiques, ont montré des propriétés antimicrobiennes contre des bactéries pathogènes comme *E. coli*, *Proteus spp*, *Klebsiella spp*, *Staphylococcus spp*, *Enterobacter spp*, *Bacillus spp*, et *Pseudomonas spp*. [118, 120]

Une autre étude récente a montré que l'utilisation des nanoparticules contenant des antibiotiques de la classe des fluoroquinolones permet de contourner leur résistance comme la réduction de la perméabilité membranaire et l'augmentation de l'efflux. Cette étude a montré que des nanoparticules à base de polyéthylène glycol contenant de l'ofloxacin (fluoroquinolone) présentent une meilleure activité antimicrobienne contre des nombreuses souches bactériennes pathogènes en comparaison avec l'ofloxacin seul. Il s'agit des souches d'*E. coli*, de *P. vulgaris*, de *S. typhimurium*, de *P. aeruginosa*, de *K. pneumoniae* et de *S. aureus*. Cet effet a été confirmé par une amélioration de la pénétration intrabactérienne de l'ofloxacin qui est à l'origine de la résistance. Cependant, cette stratégie est principalement testée in vitro sur des bactéries en culture. Peu d'essais cliniques ont été initiés en tant que médicaments en utilisant les antibiotiques à base de nanoparticules. [50, 118]

De différentes approches thérapeutiques basées sur les nanotechnologies pour lutter contre les bactéries résistantes (Figure 28) :

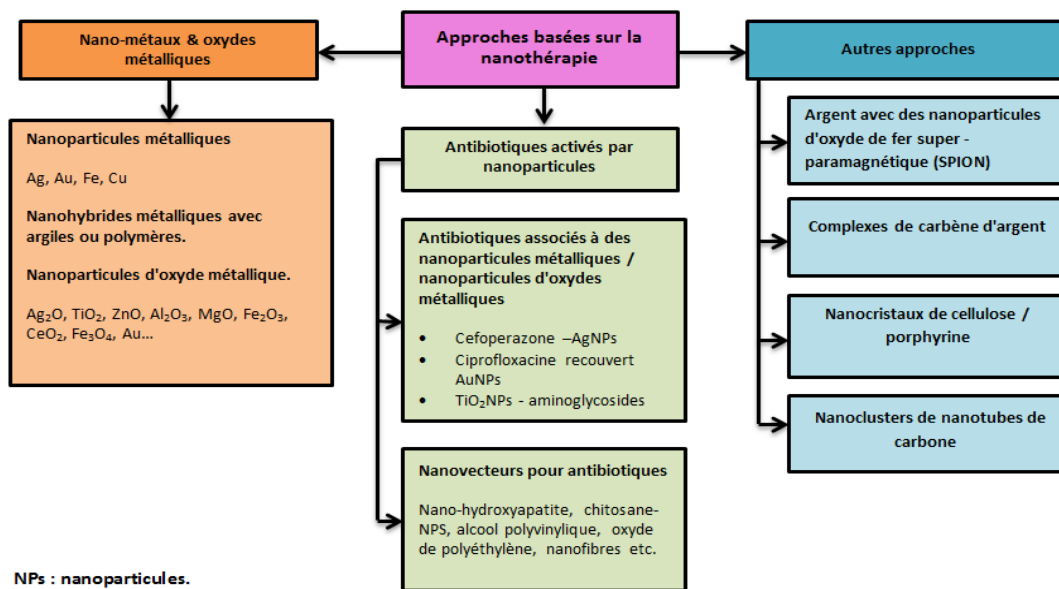


Figure 28: Approches thérapeutiques basées sur les nanotechnologies pour combattre les superbactéries,[121]

Des chercheurs de l'Université nationale Chung Hsing, à Taiwan, ont développé des nanohybrides d'AgNPs en les collant avec des plaquettes d'argile de silicate inorganique d'épaisseur d'un nanomètre. Cela améliore les propriétés de surface des AgNPs, inverse l'agglomération et a démontré une action puissante sur *E. coli* et SARM résistant à l'argent. [121]

Des études ont également soutenu l'utilisation de poly-méthylméthacrylate (PMMA) pour charger des nanoparticules d'argent afin de réduire sa toxicité sur les cellules de mammifères. La combinaison d'AgNPs et d'acétate de chitosane polymère a montré un potentiel anti-SARM lorsqu'elle est utilisée dans des pansements pour brûlures. Les scientifiques ont également utilisé des nanoclusters d'or comme antimicrobien potentiel contre les bactéries résistantes aux antibiotiques. Ils ont préparé des nanoclusters d'or (Au NC) fonctionnels en utilisant du lysozyme comme séquestrant et comme agent réducteur. Ces NC de lysozyme-Au inhibaient efficacement la croissance de bactéries notoires résistantes aux antibiotiques, telles que *Acinetobacter baumannii* résistant à l'ensemble des médicaments et *Enterococcus faecalis* résistant à la vancomycine. [121]

Des chercheurs ont également exploré divers transporteurs nanoscopiques en tant que systèmes d'administration de médicaments pour des antibiotiques qui ont prouvé leur efficacité contre les bactéries résistantes aux antibiotiques. Un groupe de recherche de l'Université de Fudan, en Chine, a préparé des pastilles de nano-hydroxyapatite (nHA) comme support pour la vanomycine et a étudié son efficacité contre l'ostéomyélite chronique induite par le SARM et d'autres défauts osseux. Il a été constaté que les pastilles de nHA agissaient comme un bon matériau de greffe osseuse pour reconstruire les défauts osseux et contrôler l'infection bactérienne. [121]

Une autre étude a montré l'effet synergique de NPs de chitosane avec le sulfaméthoxazole sur *P. aeruginosa* résistant. El-Newehy et un groupe de l'Université King Saud, en Arabie saoudite, ont utilisé une nouvelle technique consistant à encapsuler un antibiotique dans des nanofibres constituées d'alcool polyvinylique et d'oxyde de polyéthylène, qui renforcent en réalité le pouvoir des antibiotiques. L'encapsulation contrôle la libération du médicament, ce qui les rend efficaces pendant une période plus longue. La

combinaison d'antibiotiques avec des nanoparticules métalliques peut également être une approche prometteuse pour vaincre la résistance des bactéries. Fayaz et des collègues de l'Université de Madras, en Inde, ont signalé que l'effet antibactérien de la céfopérazone sur le SARM était accru lorsqu'il était associé à des AgNPs. Des effets similaires ont été rapportés pour les AuNPs coiffés de vancomycine contre les ERV et les AuNPs revêtus de ciprofloxacine. [121]

Les scientifiques ont également combiné les propriétés uniques de l'argent avec des nanoparticules d'oxyde de fer superparamagnétiques (SPION) et les ont ciblées contre les biofilms à SARM. Ils ont indiqué pour la première fois que SPION conjugué à l'argent peut être utilisé comme agent antibactérien efficace pour cibler le site de l'infection et pour éradiquer les biofilms de SARM en présence de champs magnétiques. [121]

Plusieurs autres combinaisons de nanomatériaux ont également été explorées par divers groupes de recherche pour lutter contre les super-microbes. La thérapie photodynamique antimicrobienne a été étudiée en tant qu'approche alternative pour le traitement des infections microbiennes à l'aide de nanocristaux de cellulose modifiés avec un photosensibilisant dérivé de la porphyrine. Ces cristaux étaient capables d'induire une inactivation photodynamique d' *Acinetobacter baumannii* et de SARM multirésistants .

Les complexes de carbène d'argent encapsulés dans des complexes de nanoparticules de polyéthylène glycol et polyacide lactique (PEG-PLA) agissent comme des systèmes à libération contrôlée et s'avèrent être actifs contre diverses formes de bactéries résistantes aux antibiotiques telles que SARM, *Pseudomonas aeruginosa* . , *Burkholderia cepacia*, *Klebsiella pneumoniae*,... [121]

Certaines recherches ont également suggéré l'utilisation de nanoclusters de nanotubes de carbone (NCT) pour la thérapie photothermique antimicrobienne en fournissant des nanoclusters de NTC au site infecté, puis d'absorber et de détruire sélectivement les bactéries résistantes aux antibiotiques par irradiation proche IR 50 . [121]

7.2. Liposomes.

Les liposomes sont constitués de bicouches lipidiques concentriques simples ou multiples fabriquées principalement à partir de phospholipides et de cholestérol encapsulant un environnement aqueux. [122]

En tant que systèmes nanoparticulaires lipidiques solides, les liposomes présentent une biocompatibilité supérieure à celle des nanoparticules polymères et possèdent des caractéristiques de libération prolongée, permettant un effet médicamenteux maximal sur une période de temps prolongée.[122]

De nouvelles formes galéniques d'antibiotiques ont été mises au point, sous forme liposomale, Aujourd'hui, plusieurs «nano-antibiotiques» sont approuvés cliniquement pour un usage humain. Par exemple :

AX-Tobra™ est une tobramycine liposomale inhalable basée sur la technologie Fluidosomes®, revendiquée pour le traitement des infections pulmonaires à *Pseudomonas aeruginosa* dans les cas de fibrose kystique. Il est développé et commercialisé par Axentis pharma (Zurich, Suisse).[123]

Pulmaquin™ et **Lipoquin™** sont deux formes posologiques liposomales inhalables de ciprofloxacine destinées au traitement des maladies infectieuses graves rencontrées dans la fibrose kystique ou la bronchectasie non fibreuse. Ils sont développés et commercialisés par Grifols, S.A. et Aradigm Corporation. Celles-ci de nouvelles formulations ont récemment été examinées et discutées en détail. [124, 125]

Arikace® est une forme posologique liposomale inhalée d'amikacine développée pour le traitement des infections pulmonaires associées à la fibrose kystique et causée par *Pseudomonas aeruginosa*. Maintenant, il est en phase III essais cliniques. De nombreuses approches sont encore à l'étude. Ils sont examinés ci-après.[123]

8. Peptides antimicrobiens.

Les peptides antimicrobiens (AMPs) ont été découverts pour la première fois en 1922, Il existe actuellement plus de 1700 peptides antimicrobiens connus de l'homme, L'augmentation galopante de la résistance bactérienne aux antibiotiques chimiques et la possibilité que ces composés pharmaceutiques perdent leur efficacité dans le traitement des infections bactériennes au cours des années ont accru de façon exponentielle l'intérêt des chercheurs et des industries pharmaceutiques pour l'utilisation des AMPs en tant qu'agents antimicrobiens thérapeutiques. Parmi ceux-ci, on trouve les défensines la cathélicidine, l'histatine, l'indolicidine par exemple qui peuvent être utilisés lors d'infections pulmonaires, cutanées ou digestives. [126, 127]

Les AMPs sont des polypeptides constitués de 12–50 aminoacides endogènes, synthétisés par voie ribosomale. Ces peptides sont par nature de nature neutre et possèdent généralement une structure cationique (due à la présence d'acides aminés tels que la cystéine et la lysine, indispensables à la liaison à la membrane) et une structure amphipathique, ayant un domaine hydrophobe et un domaine hydrophile, indissociables qui favorise la rupture de la membrane cellulaire bactérienne (Figure 29). Les AMPs présentent un large spectre d'action et une stratégie de défense constitutive des animaux et des plantes contre plusieurs types de bactéries, de champignons et de virus. Les AMPs ont diverses fonctions (perçues), à savoir. [126]

- stimuler l'accumulation de cellules immunitaires (neutrophiles, macrophages et lymphocytes) sur le site de l'infection,
- neutraliser les lipopolysaccharide-endotoxines produites par des bactéries à Gram négatif,
- accélérer la réparation des plaies,
- stimuler l'angiogenèse,
- contrôler les réponses immunitaires du système contre un micro-organisme particulier, en se comportant comme des immunomodulateurs,
- posséder des propriétés anti-inflammatoires. De plus, ces polypeptides endogènes sont actifs contre les bactéries multirésistantes.

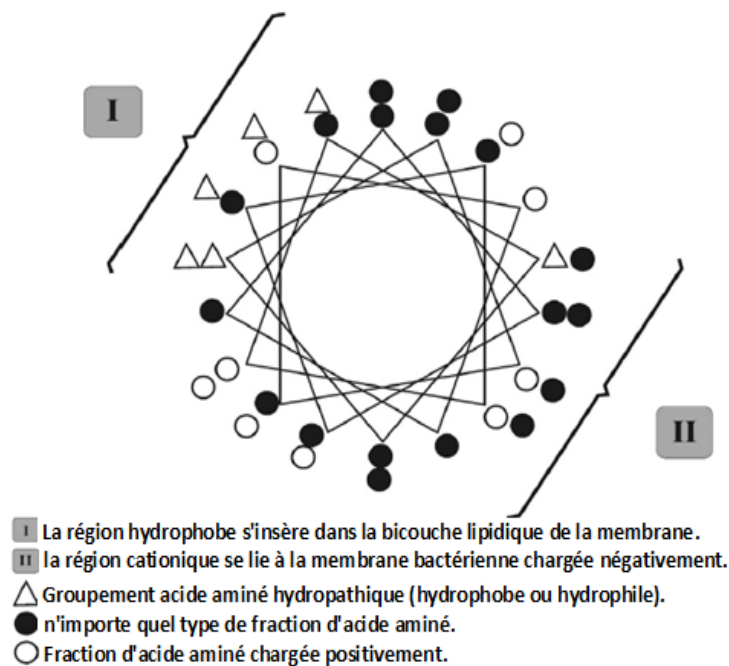


Figure 29: Structure de base schématique des AMPs.[128]

8.1. Mécanisme d'action des AMPs.

Le mode d'action des AMPs fait toujours appel à des interactions électrostatiques et hydrophobes et dépend du peptide lui-même et de sa concentration. Les AMPs de type cationiques sont attirés par certains composants membranaires anioniques présents dans le peptidoglycane des bactéries à Gram positif et dans la membrane externe des bactéries à Gram négatif. La plupart des AMPs ont un effet bactéricide par insertion dans la membrane, entraînant ainsi une perméabilisation puis une lyse cellulaire. Certains sont également capables de traverser la membrane et cibler des molécules anioniques telles que les acides nucléiques ou des enzymes, interférant ainsi avec les processus biologiques de la cellule.[50]

Ces petites molécules dont la synthèse est réalisable à coût raisonnable peuvent agir en synergie d'action avec les antibiotiques. Parmi les problèmes rencontrés pour leur utilisation, le tube digestif fournit des protéases qui peuvent détruire ces peptides, de plus il est possible d'observer des résistances tout comme pour les antibiotiques, les bactéries sont capables de s'adapter pour survivre.[129]

8.2. Classification des peptides antimicrobiens.

Les peptides antimicrobiens sont classés en quatre groupes principaux: [130]

- les hélices α -hélicoïdales amphipathiques (**dermaseptine**),
- les feuilles β (**défensines**),
- les β -cheveux (**bacténécine** , **tachypléines**)
- les peptides antimicrobiens (**indolicidine** , **histatines**).

Généralement, les peptides antimicrobiens portent des résidus hydrophobes et une charge positive nette permettant d'interagir avec la membrane cellulaire chargée négativement. Cette interaction avec une membrane bactérienne entraîne une fuite du contenu de la cellule.

Les peptides antimicrobiens eucaryotes peuvent être classés en catégories cationiques: **défensines** , **cathélicidines** , **cécropines**, thionines, peptides enrichis en acides aminés, histones. Il existe également des peptides anioniques dérivés de neuropeptides et riches en acide aspartique.[130]

8.3. Potentiel comme médicament.

Les peptides antimicrobiens sont d'excellents candidats pour le développement de nouveaux antibiotiques. Ce sont des molécules naturelles très actives contre lesquelles les bactéries ont peu de mécanismes de défense. Par contre, plusieurs obstacles importants empêchent leur utilisation immédiate comme médicament. Premièrement, la toxicité envers l'hôte de certains peptides empêche leur utilisation. En effet, leur activité hémolytique, pouvant être assez importante, limite les utilisations possibles de telles molécules. Comme ils lysent les globules rouges, les peptides ayant une activité hémolytique sont restreints à des utilisations topiques, où ils ne peuvent pas faire de dommages à l'organisme, ce qui n'est pas très optimal pour un antibiotique. Deuxièmement, la synthèse et la purification de telles molécules peuvent être problématiques. En effet, la synthèse sur support solide est une méthode standard pour la production de peptides, mais elle peut être très coûteuse pour la production à grande échelle. Ensuite, le peptide préparé par cette méthode nécessitera une purification pour être utilisé comme antibiotique et celle-ci peut s'avérer extrêmement

coûteuse dépendamment du peptide à purifier. La solution à ce problème serait l'utilisation de la biofermentation et des technologies de l'ADN recombinant pour générer les peptides d'intérêt par biosynthèse. Cette technique a par contre le problème que, par définition, les molécules synthétisées tueront les bactéries les synthétisant, apportant des problèmes de rendement et de rentabilité. Troisièmement, les peptides antimicrobiens, étant des protéines, tendent à être digérés lorsqu'ils sont utilisés par voie orale. Pour contourner ce problème, on peut soit modifier la molécule en espérant la rendre invisible aux protéases, tout en gardant son activité, soit l'utiliser de façon topique, où elle sera beaucoup moins exposée aux protéases. Cette problématique complique grandement le développement de peptides antimicrobiens et limite leur utilisation. Finalement, l'utilisation à long terme des peptides antimicrobiens d'origine autre qu'humaine pourrait causer des allergies. Cette conclusion fut tirée de l'étude des conséquences de l'utilisation de la polymyxine B, un peptide antimicrobien déjà sur le marché. Une option pour contrer ce problème serait de stimuler notre production naturelle de peptides antimicrobiens plutôt que d'en injecter de nouveaux. De cette façon, les peptides n'induiraient pas de réaction de l'organisme. [131]

8.4. Peptides sur le marché.

L'étude des peptides antimicrobiens ne date pas d'hier. Pourtant, très peu de candidats se rendent jusqu'aux études cliniques. En effet, seulement une douzaine de peptides antimicrobiens sont actuellement dans le long processus des études cliniques.[130]

Plusieurs centaines de peptides ont tentés de se rendre sur le marché, mais ont été interrompus pour une raison ou une autre. On compte seulement une poignée de peptides antimicrobiens sur les tablettes en 2016. Parmi ceux-ci, les plus connus sont la **nisine**, qui est utilisée comme agent de conservation, la **Gramicidine A**, utilisée pour traiter les infections topiques aux bactéries à Gram positif, la **Gramicidine S**, utilisée topiquement pour le traitement de blessures et la **polymyxine B**, l'ingrédient principal du Polysporin®. Plus récemment, la Food and Drug Administration, a approuvé un nouveau peptide antimicrobien, la daptomycine, un peptide cyclique capable de tuer les bactéries à Gram positif. Les structures de ces peptides sont présentées (Figure 30). [131]

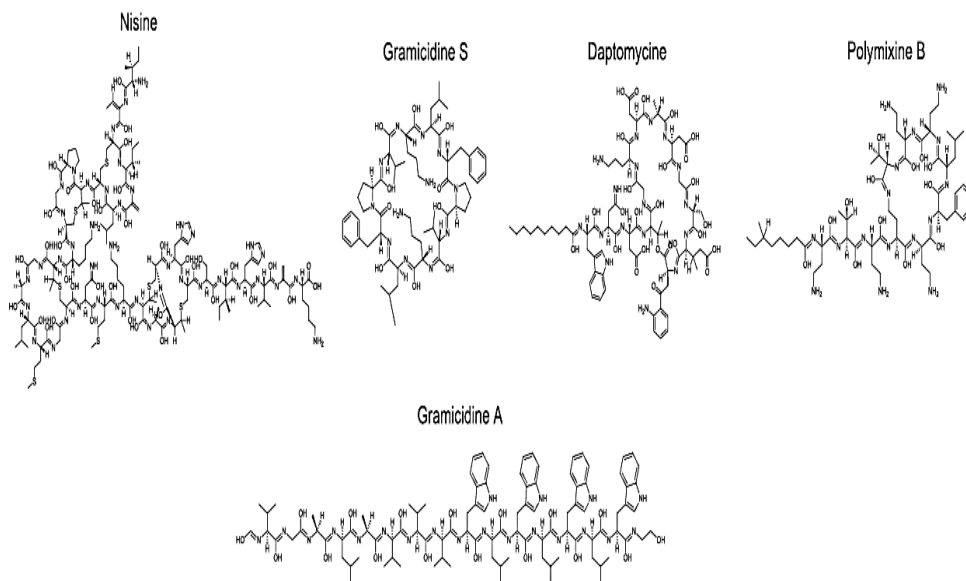


Figure 30: Structure des différents peptides antimicrobiens disponibles sur le marché.[131]

8.5. Peptides antimicrobiens synthétiques.

Bien que les peptides antimicrobiens aient un bon potentiel pour l'utilisation comme antibiotiques, plusieurs inconvénients discutés plus tôt limitent leur utilisation. C'est pourquoi plusieurs groupes de recherche partout autour du globe se concentrent sur le développement de peptides synthétiques. Ces peptides sont construits pour imiter les peptides antimicrobiens tout en évitant leurs problèmes, comme la toxicité ou la susceptibilité aux protéases. Deux approches générales sont utilisées. Premièrement, plusieurs vont modifier les peptides naturels pour tenter d'améliorer leur activité et atténuer leurs problèmes. Cette approche est limitée par nos connaissances incomplètes des déterminants de l'activité et de la sélectivité de telles molécules. Par conséquent, il peut être difficile de faire une conception rationnelle du nouveau peptide.

L'autre méthode consiste à créer un nouveau peptide à partir de zéro en tentant d'imiter une caractéristique des peptides antimicrobiens comme la structure, la charge ou la composition en acides aminés. Cette méthode « carte blanche » peut prendre beaucoup plus de temps pour obtenir un peptide efficace, mais on peut obtenir ainsi de nouvelles molécules pouvant avoir des caractéristiques tout à fait uniques.[131]

II. Nouveaux vaccins en cours de développement.

Les vaccins sont des alternatives prometteuses aux antibiotiques [132]. À ce jour, Il n'y a pas de vaccin mis sur le marché contre les principaux agents infectieux responsables des infections associées aux soins. Dans cette partie, nous allons faire le point sur le développement clinique des vaccins anti-*Staphylococcus aureus*, anti-*Clostridium difficile* et anti-bactéries gram-négatif.[133]

1. Vaccins anti-*Staphylococcus aureus*.

Une infection antérieure à *Staphylococcus aureus* ne fournit pas de protection contre une infection ultérieure, mais les infections chez les porteurs sont moins graves, ce qui suggère qu'une certaine forme d'immunité se développe au cours d'une colonisation prolongée. Bien que tous les adultes aient des anticorps de liaison préexistants aux antigènes de *S. aureus*, y compris la capsule et le facteur d'agglutination A (ClfA), ceux-ci n'incluent généralement pas d'anticorps fonctionnels dotés de propriétés opsonophagocytaires ou neutralisantes, et ne protègent donc pas contre l'infection.

La mise au point de vaccins bactériens sûrs et efficaces qui ciblent des antigènes ou des toxines simples, en particulier des polysaccharides capsulaires, est une priorité. Les exemples les plus importants sont les vaccins antitétaniques et anti-pneumococcique. L'application de ces technologies à *S. aureus* est compliquée par les mécanismes complexes de la pathogenèse de la bactérie .[134]

Un vaccin prophylactique à quatre antigènes contre *Staphylococcus aureus* (SA4Ag) est en cours de développement pour la prévention de la maladie invasive à *S. aureus*. [135]

Le candidat SA4Ag de Pfizer est actuellement le plus avancé et comprend quatre antigènes: la molécule d'adhésion ClfA, le transporteur de manganèse et les polysaccharides capsulaires anti-phagocytaires 5 et 8 . Cette combinaison est conçue pour susciter de larges réponses immunitaires humorales et cellulaires contre de multiples mécanismes de virulence impliqués dans l'établissement et le maintien de l'infection. Les résultats d'une étude de phase I dans laquelle des adultes en bonne santé âgés de 50 à 85 ans ($n = 312$) ou 18 à 24 ans ($n = 96$) années, recevant au hasard une des

trois doses de SA4Ag sous forme d'injection intramusculaire unique ou de placebo, a montré que la couche d'âge de 50 à 85 ans induisait une réponse immunitaire robuste à tous les antigènes constitutifs, ainsi qu'une réponse fonctionnelle mesurée par un traitement opsonophagocytaire ; dosage d'activité. L'augmentation des titres d'anticorps fonctionnels contre *S. aureus* s'est maintenue pendant au moins 12 mois. [134]

Une phase IIb étude d'innocuité et d'efficacité contrôlée par placebo chez des adultes subissant une élective fusion vertébrale chirurgie est en cours (dénommé STRIVE attachons à : **ST**aphylococcus aureus **SuR**gical **I**npatient **V**accine **E**fficacy). SA4Ag a été désignée par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis en février 2014.[134]

D'autres candidats précliniques multi-antigènes ciblant des conjugués de polysaccharides capsulaires et / ou des antigènes protéiques conservés, dont des toxines telles que la toxine alpha, sont en cours de développement. Les efforts actuels visent également à mieux caractériser l'immunopathologie et l'immunité des infections à *S.aureus* afin d'identifier de nouvelles cibles antigéniques, et à développer des modèles précliniques plus représentatifs dans lesquels les réponses immunitaires opsonisantes et / ou neutralisantes sont mesurées. [134]

2. Vaccins contre Clostridium difficile.

Des études sur la prévention des infections à *clostridium difficile*, notamment sur le développement de vaccins, sont en cours. Le principe des vaccins repose sur l'utilisation d'anatoxines seules ou en association avec certaines protéines de surface. Cette association aurait l'avantage de prévenir les effets délétères des toxines et la colonisation par *Clostridium difficile*, qui est la source de dissémination et de contamination de l'environnement.

Plusieurs laboratoires pharmaceutiques s'attachent depuis plus de 10 ans au développement de ces vaccins. L'étude de phase 3 du vaccin de Sanofi Pasteur qui était le plus avancé dans son développement a été interrompue après une analyse intermédiaire estimant que la probabilité de succès de l'étude était faible par rapport à son objectif primaire.[136]

Un certain nombre d'essais sont en cours sur les vaccins expérimentaux contre le *Clostridium difficile*. Par exemple, l'efficacité du vaccin contre le *C. difficile* (Clover), Il s'agit d'une étude de phase III contrôlée par placebo, randomisée, en aveugle, destinée à évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité d'un vaccin recombinant à base de toxine A / toxine B à longueur totale génétiquement modifié et traité chimiquement chez les adultes âgés de 50 ans et plus. Les sujets reçoivent trois doses du vaccin (ou un placebo) et sont suivis pendant trois ans. [137]

Dans une autre étude, les sujets sont évalués après une, deux et trois doses d'un vaccin intramusculaire complet de toxine A / toxine B administré à 0, 7 et 30 jours. Dans un troisième programme, un vaccin appelé VLA84, une fusion génétique des domaines de liaison cellulaire tronqués de la toxine A et de la toxine B, est en cours d'essai.[137]

3. Vaccin contre les bactéries à Gram négatif responsables des IAS.

Pseudomonas aeruginosa est la seule de ces bactéries pour laquelle un vaccin a été testé au-delà d'une phase 1. Valneva a développé IC43, un vaccin ciblant 2 protéines externes de la membrane (outer membrane proteins) OprF and OprI. La population cible pour cet essai était celle de patients de réanimation. Des résultats prometteurs ont été observés en phase 2, avec un bon taux de séroconversion avec 2 doses espacées de 7 jours et une réduction significative de la mortalité à j28 dans les bras vaccin comparé au placebo [138, 139]. Un essai de phase 2/3, randomisé en double insu, versus placebo, multicentrique (52 sites dans 6 pays européens) a été mené chez 800 patients ventilés mécaniquement en réanimation mais n'est pas venu confirmer les résultats préliminaires sur la mortalité. Ces résultats étant récents, il n'y a pas d'information sur la suite donnée au développement de ce vaccin.[133]

Concernant *E. coli*, qui est comme *S. aureus* également une bactérie commensale de l'Homme, la stratégie de développement vaccinal a été toutefois différente que pour *S. aureus* et plusieurs vaccins sont en cours de développement selon le type de pathologie induite par *E. coli*. Plusieurs essais de phase 1 ou phase 1/2 sont actuellement en cours pour tester des vaccins dans la prévention des diarrhées à *E. coli* enterotoxinogène ou des infections urinaires à répétitions dues à *E. Coli* uropathogène. Il n'y a pas, à ce jour, de vaccin développé à des stades cliniques pour prévenir les infections à *E. coli* multirésistants en cause dans les IAS. [133]

Pour les autres bactéries à gram négatif responsables d'IAS, les études vaccinales sont encore à des stades précliniques. Des études récentes suggèrent toutefois que l'utilisation des vésicules membranaires des bactéries à gram négatif pourrait être une piste intéressante pour le développement de nouvelles stratégies vaccinales contre les bactéries à gram négatif telles que *A. baumannii*, *K. pneumoniae* et *E. coli*. [133]

III. Alternatives déjà existantes :

1. Phagothérapie.

La phagothérapie est l'utilisation de virus bactériophages (phages) lytiques afin de traiter certaines maladies infectieuses d'origine bactérienne.[140]

1.1. Contexte historique :

La phagothérapie a été découverte en 1917 par Félix d'Hérelle. Il utilise les phages depuis lors comme agents antimicrobiens. La découverte de la pénicilline en 1928, suivie de la seconde Guerre Mondiale, a compromis la phagothérapie.[141]

Dès 1919. Ainsi, et bien avant l'antibiothérapie, la phagothérapie a été un traitement antibactérien spécifique, efficace contre de nombreuses infections. Mais à partir des années 1940, après avoir connu un essor mondial, la phagothérapie a été progressivement abandonnée devant le succès des antibiotiques, plus faciles à administrer que les phages. Dès lors, il ne paraissait plus nécessaire, pour lutter contre les infections, de déployer la recherche dans cette voie pourtant prometteuse. Il faut ajouter qu'à cette époque, la connaissance des propriétés des virus était imprécise, leur utilisation médicale empirique et parfois inappropriée. Il n'est pas surprenant que les expérimentations humaine et animale aient donné des résultats parfois contradictoires. Des produits commercialisés, de qualité variable, mal et peu contrôlés, parfois inefficaces, ont achevé de décrédibiliser la phagothérapie. Tandis que les bactériophages étaient progressivement écartés du champ thérapeutique, ils participaient à l'essor de la recherche fondamentale en biologie et en génétique. C'est ainsi qu'avec leur contribution, et pendant toute la seconde moitié du XXe siècle, des études en biologie moléculaire se sont développées. Les caractéristiques de ce groupe de virus ont été, en conséquence, mieux appréhendées. Plus récemment, l'étude des micro-écosystèmes a montré

le rôle fondamental qu'ils jouent dans l'environnement. Aujourd'hui, en réponse au désastre annoncé de l'antibiothérapie, la phagothérapie pourrait bénéficier des connaissances accumulées pendant plusieurs décennies quant au savoir-faire en génétique et à la maîtrise des propriétés des bactériophages. Mais pour éviter les erreurs du passé, la relecture des innombrables publications (observations cliniques et expérimentales) relatives à la phagothérapie est aussi nécessaire.[142]

1.2. Principe de la phagothérapie.

La phagothérapie est le traitement d'infections bactériennes à partir de bactériophages. Cette pratique tend à utiliser les propriétés du bactériophage comme prédateur naturel des bactéries pour éliminer les populations bactériennes pathogènes, en plaçant ces phages si possible au contact sinon au plus proche des sites d'infections. [143]

En pratique, il existe deux protocoles de phagothérapie : soit on administre un cocktail de bactériophages, soit un phagogramme est pratiqué (à l'image des antibiogrammes pour les antibiotiques) pour cibler la bactérie incriminée et choisir le phage lui correspondant, les bactériophages étant très spécifiques d'une espèce de bactérie, voire de seulement quelques souches dans cette espèce. Utiliser un bactériophage qui ne correspondrait pas la bactérie ciblée serait inefficace. L'avantage du cocktail de phages réside dans le large spectre couvert par son utilisation et par le risque moindre de se confronter à des résistances. Ce type d'application est compatible avec une utilisation en urgence.[143]

La méthode la plus ciblée nécessite l'isolement de la bactérie, ce qui prend plus de temps et peut s'avérer plus compliqué. Une fois isolée, la bactérie est testée in vitro grâce aux nombreux phages disponibles dans une collection de bactériophages étudiés auparavant et nommée phagothèque.[143]

1.2.1. Cocktails de bactériophages.

Les cocktails sont des mélanges bien établis et caractérisés de plusieurs bactériophages destinés à combattre les infections bactériennes les plus courantes. On distingue les cocktails selon les atteintes et les appareils pour lesquels ils sont préconisés (appareil digestif, ...).[144]

1.2.2. Phagogramme.

Phagogramme ou Bactériophagogramme permet d'étudier la sensibilité d'une bactérie aux phages. Dans le but de sélectionner le phage ou les phages (cocktails phagiques) les plus actifs pour traiter une infection (Figure 31). La bactérie, qui a été isolée chez le patient, est ensemencée sur une gélose de boîte de Pétri. Les phages de la phagothèque peuvent alors être testés : il suffit de déposer une goutte (5 µl) de chaque suspension phagiques (équivalent des disques de papier buvard de l'antibiogramme). Après incubation de dix-huit à vingt-quatre heures, la présence ou non et l'importance de la plage claire témoignent de l'activité lytique du dépôt et de son importance.[144]

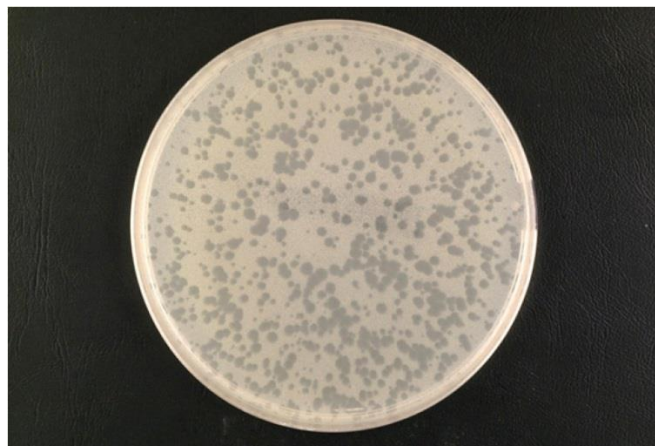


Figure 31: Photo d'une boîte de Pétri avec des plages claires. (Technique de la double couche de gélose ensemencée avec un phage anti-Staphylococcus aureus).[145]

1.3. Bactériophages.

Les bactériophages ou phages sont des virus spécifiques des cellules bactériennes. Ils sont généralement très spécifiques d'une espèce de bactérie, voire de seulement quelques individus au sein de cette espèce. Par contre, plusieurs bactériophages différents peuvent être spécifiques d'une même bactérie.[142]

Ils sont présents dans l'ensemble des écosystèmes, d'une taille moyenne de 25 à 200 nm, constitués d'une capsidie protéique protégeant leur génome et le plus souvent d'une queue de longueur variable (par laquelle transite l'acide nucléique) et de fibres de queue assurant la reconnaissance de l'hôte (Figure 32).[146]

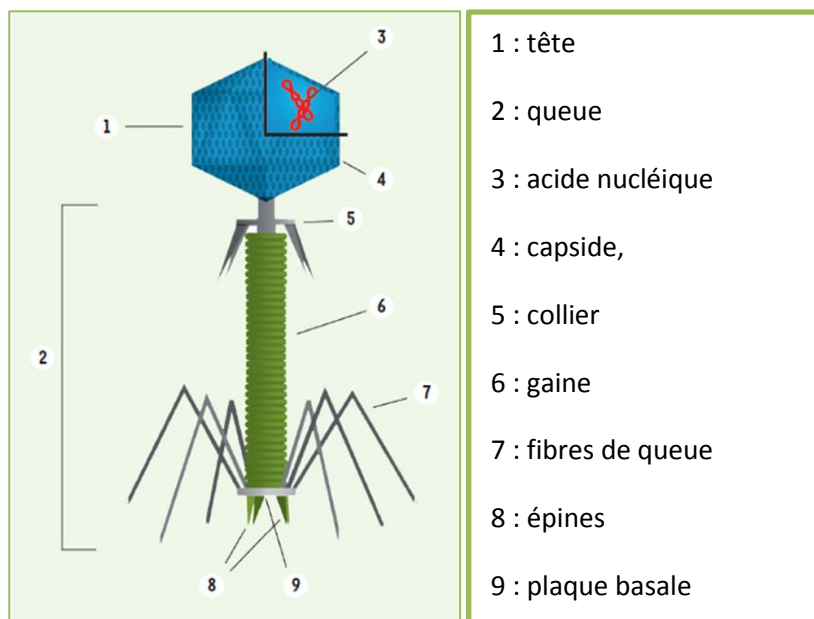


Figure 32: Structure du bactériophage. [146]

1.4. Biologie des bactériophages.

Selon leur cycle biologique, on distingue 2 types de bactériophages : les phages lytiques et les phages tempérés.

Les phages lytiques, comme leur nom l'indique, détruisent la bactérie. Ils détournent la machinerie bactérienne à leur profit pour se reproduire et se multiplier. Au terme du processus appelé **cycle lytique** (Figure 33), la bactérie éclate et plusieurs dizaines de nouveaux phages identiques à l'original sont libérés dans le milieu et donc disponibles pour s'attaquer à d'autres bactéries de la même espèce. Véritables « tueurs professionnels », les phages lytiques sont les prédateurs naturels des bactéries. Ce sont précisément ces phages lytiques et eux seuls qui sont utilisés à des fins thérapeutiques (depuis D'Hérelle) pour lutter contre les infections bactériennes (phagothérapie).

Les phages tempérés sont dotés de la propriété d'intégrer leur génome au chromosome bactérien. Ce phénomène est appelé transduction et le cycle phagique est dénommé **cycle lysogénique** (Figure 33). Les phages peuvent ainsi conférer de nouvelles propriétés à la

bactérie, bénéfiques ou non (gènes de virulence par exemple). Ils peuvent rester quiescents pendant très longtemps tels des « agents dormants », tapis dans le génome bactérien (on parle alors de prophages) avant d'entamer leur reproduction et d'entrer dans un cycle lytique. Ces phages tempérés ne sont pas utilisés en thérapeutique. lors de la production de bactériophages à usage thérapeutique on doit même s'assurer de l'absence de phage tempéré dans la préparation, car il sont de potentiels vecteurs de gènes dangereux pour le malade.[147]

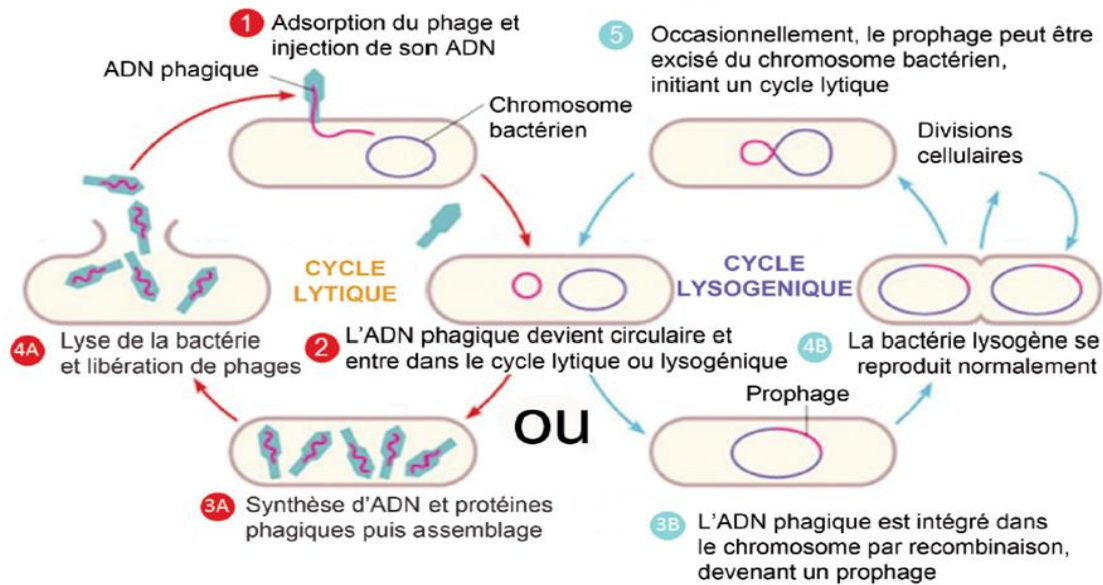


Figure 33: Cycles de répllication des phages.[115]

1.5. Utilisation des bactériophages à des fins thérapeutiques.

L'utilisation thérapeutique des bactériophages présente des avantages et des limites. Compte tenu de la rapidité de leur multiplication et du nombre de clones issus de chaque cycle lytique, il est logique d'attendre de la phagothérapie une bactéricidie intense et rapide. Celle-ci est plus rapide que celle obtenue par les antibiotiques. Elle sera d'autant plus importante que les populations bactériennes sont élevées, à la différence des antibiotiques. Du fait de la spécificité des phages pour une espèce bactérienne donnée, la pression de sélection est sans doute réduite et leur impact sur les écosystèmes sera, en principe, limité. Par ailleurs, la résistance bactérienne aux phages est connue comme rare in vivo et surtout

particulièrement labile. L'efficacité du produit à usage thérapeutique est ainsi espérée comme stable dans le temps. Dans la mesure où notre organisme héberge des phages, il n'y a pas de raison pour que la tolérance des solutions de phages à usage thérapeutique soit mauvaise, et l'expérience de plus de 80 ans d'utilisation en Géorgie nous renforce dans cette conviction.[147]

1.6. Comparaison entre les bactériophages et les antibiotiques.

Les antibiotiques sont irremplaçables dans certaines situations (infections à germes intracellulaires / infections parenchymateuses). Les phages semblent indispensables dans d'autres situations (infections à bactéries multirésistantes aux antibiotiques). De plus, il y aurait avantage à utiliser phages et antibiotiques concomitamment, car le bactériophage réduit l'inoculum bactérien ce qui permet à l'antibiotique d'agir plus efficacement et probablement avec une pression de sélection réduite (moindre probabilité d'apparition de résistances puisque l'inoculum bactérien est plus faible). De plus, l'utilisation des bactériophages va s'accompagner d'un moindre recours aux antibiotiques. Dans la mesure où c'est précisément l'utilisation des antibiotiques qui fait le lit des résistances bactériennes, l'utilisation de la phagothérapie doit permettre de réduire les résistances bactériennes aux antibiotiques. On le voit, il y a un bénéfice à utiliser antibiotiques et bactériophages non seulement pour leur effets synergiques mais aussi parce que tant les antibiotiques que les bactériophages sont irremplaçables dans certaines situations. Antibiotiques et bactériophages ne sont donc pas concurrents mais bien complémentaires et la phagothérapie doit être envisagée comme une arme supplémentaire dans l'arsenal de la lutte contre les infections bactériennes (Tableau VII)[147].

Tableau VII : Comparaison des propriétés des bactériophages et des antibiotiques.[145]

| | Phagothérapie (PHA) | Antibiothérapie (ATB) |
|---------------------|---|--|
| Spécificité | Phages spécifiques pour une espèce bactérienne Attaquent le pathogène seul Respectent la flore commensale | Antibiotiques non spécifiques Actifs sur le pathogène Ne respectent pas les flores commensales |
| Effets indésirables | Phages se multiplient seulement devant la bactérie cible (disparaissent) Rares effets secondaires (fièvre, céphalée) Suspensions de PHA très purifiés PHA tempérés : risque de transfert de gènes | Antibiotiques excrétés Nombreux effets secondaires (digestifs, allergie, neurologiques, cardiaques, tendineux : exemple, tendon d'Achille, ...) |
| Prophylaxie | Certains PHA peuvent limiter la diffusion bactérienne, prophylaxie en milieu agroalimentaire | Antibioprofylaxie : limitée (chirurgie) |
| Résistance | Possible résistance bactérienne aux PHA | Résistance aux ATB répandue, touche toutes les classes d'ATB |
| Production/Coût | Ne sélectionnent pas de résistance aux ATB Restent actifs sur bactéries résistants aux ATB PHA naturels : gratuits PHA génétiquement modifiés : coût ? Applications à pays à faibles ressources | Se développe chez nombreuses bactéries Augmente partout dans le monde Mise sur le marché d'un nouvel ATB : très longue et très coûteuse |
| Efficacité | Études internationales récentes non probantes Anciennes études : efficacité ? Études expérimentales animales : efficacité prouvée | Efficacité reconnue dans une prédominance de cas Problèmes, échec si bactérie résistants, effets secondaires |
| Système immun | Système immun du PHA : peut détruire le génome d'autres PHA Un type de PHA : usage unique en intraveineuse (anticorps en 1–2 semaines) | Quelques ATB reconnus en tant qu'immunomodulateurs |
| Pharmacocinétique | Peu d'étude pharmacologique Foyers accessibles restent à étudier PHA adaptés aux infections localisées (plaies) | Tous les ATB sont étudiés en pharmacologie PK/PD, cinétique tissulaire, voies d'excrétion |
| Utilisation | Difficile, lacunes de la cinétique in vivo Cycle de reproduction variable Études pharmacologique restent à faire | Prescription des ATB : de plus en plus standardisés, normes bien établies, utilisées par le prescripteur |

1.7. L'état actuel de la mise en œuvre du traitement par les phages.

Un aspect important de l'utilité des médicaments est la disponibilité, ce qui nécessite une fabrication, une commercialisation et une livraison adéquates, ainsi que l'éducation des utilisateurs. Avant ces étapes, il est nécessaire de maintenir un pipeline de développement suffisamment robuste ainsi que des stratégies d'approbation réglementaire.

À l'heure actuelle, la thérapie par phages n'est utilisée de manière relativement intensive que dans trois pays, la Géorgie, la Pologne et la Russie, tandis que son acceptation et sa mise en œuvre dans d'autres pays sont toujours en attente, les difficultés d'acceptation sont dues:

- aux différences de propriétés biologiques, physiques et pharmacologiques des phages par rapport aux antimicrobiens classiques.
- à la nécessité d'employer plusieurs isolats de phages (cocktails) en raison de la grande spécificité des phages pour un traitement présomptif plus efficace, c'est-à-dire un traitement initié avant un diagnostic précis des étiologies microbiennes.
- les processus d'approbation actuels des agents antimicrobiens à base de médicaments dérivés du produit chimique et qui, par conséquent, conviennent moins bien aux phages.[148]

2. Larvothérapie (Asticothérapie ou Luciliathérapie).

2.1. Définition :

La larvothérapie, également appelée asticothérapie, luciliathérapie ou « maggot therapy » en anglais, est une technique thérapeutique qui repose sur l'emploi des larves de la mouche *Lucilia sericata* à des fins thérapeutiques.[149]

2.2. Historique :

La larvothérapie est une méthode de désinfection des plaies, très ancienne, utilisée depuis des milliers d'années par les aborigènes australiens et qui consiste à poser des larves d'une mouche verte (*Lucilia sericata*) sur les blessures.

Historiquement, son origine remonte très loin dans le temps et son utilisation en France est liée aux chirurgiens militaires comme Ambroise Paré qui constate en 1557 au siège de Saint-Quentin-en-Picardie que les asticots d'une certaine mouche aide à la cicatrisation des plaies de blessés ou encore Dominique Larrey qui utilise ce traitement au cours de la campagne d'Égypte et qui observe que les asticots ne mangent que les tissus nécrosés tout en stimulant la production de tissus cicatriciels. Ce traitement est retrouvé en Amérique au cours de la guerre de Sécession, puis en Europe au cours de la Première guerre mondiale. Ce sont les travaux du Dr W. Baer qui ont mis en lumière l'intérêt de cette thérapeutique aux États-Unis et qui ont permis au Laboratoire Lederle de mettre en place dès 1930 la première industrialisation de ce procédé. Malgré plus de 100 publications entre 1930 et 1940, avec de nombreuses descriptions d'utilisation réussie, y compris pour des lésions chroniques ou gravement infectées (ostéomyélite, abcès, brûlures et mastoïdite subaiguë), encourageant plus

de 300 hôpitaux américains à utiliser cette thérapie, l'arrivée des antibiotiques a été à l'origine de l'abandon de l'asticothérapie. C'est l'apparition des souches multirésistantes aux antibiotiques qui est à l'origine du regain d'intérêt pour cette thérapeutique. En 1989, le Dr R. Sherman crée un service spécialisé dans le traitement par les asticots au Veterans Affairs Medical Center de Long Beach. Il y réalise le premier essai clinique contrôlé utilisant des asticots pour soigner des ulcères de la colonne vertébrale chez des vétérans. Le succès de cette épreuve clinique a relancé l'intérêt de la communauté médicale pour cette thérapie qui se développe progressivement et qui est à nouveau industrialisée.[129]

2.3. Principe de larvothérapie.

Une mouche dépose ses œufs sur un milieu qui, dès l'éclosion, sert de nourriture pour ses larves, ce milieu est composé de chair morte et de tissus nécrotiques humains ou animaux. L'infestation d'un tel milieu par les larves est appelée « Myiasis ». Donc la Larvothérapie est souvent définie comme étant une myiase bénigne, induite artificiellement et strictement contrôlée. Cette myiase est initiée dans le but de profiter de la capacité des larves de certaines espèces de mouche à décomposer et ingérer du tissu infecté ou nécrosé afin de nettoyer une plaie et d'en faciliter sa cicatrisation. La larvothérapie est fait partie alors de la biochirurgie. Il faut bien noter que les larves de cette catégorie de mouches se nourrissent exclusivement de tissus morts alors en conclusion la larvothérapie est l'utilisation contrôlée de certaines espèces de larves particulièrement l'espèce *Lucilia sericata* dont l'action est exclusivement sur les tissus morts et non les tissus vivants.[149]

2.4. Mécanismes d'actions de la larvothérapie.

Il est maintenant un fait universellement reconnu que la thérapie par les larves peut être utilisée avec succès pour traiter les plaies chroniques, longues et infectées, qui n'ont précédemment pas répondu au traitement conventionnel. De telles plaies se caractérisent généralement par la présence de tissu nécrotique, une infection sous-jacente et une mauvaise cicatrisation. La larvothérapie utilise des larves stériles de la mouche verte, *Phaenicia (Lucilia) sericata*, c'est une forme de myiase induite artificiellement dans une situation clinique bien contrôlée.[150]

Les effets des larves sur les plaies peuvent être divisés en trois mécanismes généraux le débridement, les effets antimicrobiens et la stimulation de la cicatrisation des plaies.[150]

2.4.1. Débridement.

Le débridement est le mécanisme d'action le plus connu et largement reconnu par les asticots. Cela est souligné par l'approbation par la FDA de 2004 des larves en tant que dispositif médical pour nettoyer les blessures (d'où le nom de thérapie de débridement de la mouche).[151]

Elle consiste à débarrasser la surface des plaies des tissus nécrosés et de la fibrine. Le mode d'action détersif des larves reste encore imparfaitement connu et on évoque plusieurs mécanismes :

La liquéfaction des tissus nécrotiques par la production d'enzymes protéolytiques sans destruction des tissus vivants.

Nombreux enzymes ont été signalées, y compris des collagénases et serine protéases (trypsine-like et chymotrypsine-like), les carboxypeptidases A et B, leucine aminopeptidase, et une métalloprotéinase.[151]

Ces enzymes liquéfient la fibrine qui est alors absorbée par les larves à raison d'une consommation quotidienne estimée à 15 grammes par larve. Dans des conditions d'humidité appropriées, les larves peuvent croître de 10 fois leur poids initial en 3 jours.[152]

Cet effet probablement présent avec les larves en liberté sur les plaies, est toutefois limité avec l'utilisation des larves en sachets.

Enfin, le débridement par les larves aboutit à un environnement de plaie moins susceptible aux bactéries la colonisation.[151]

2.4.2. Les effets antimicrobiens.

Dans la littérature, on trouve de nombreux articles évoquant le rôle désinfectant des larves. Cette action repose lui aussi sur plusieurs mécanismes : Une action mécanique : en permettant la détersion des plaies, les larves assurent une diminution de la charge bactérienne adhérente aux tissus nécrosés, Le passage des bactéries ainsi absorbées dans le tractus digestif des larves semble leur être fatal.[153]

- La production d'ammoniaque par les larves a également été évoquée. L'élévation induite du pH, néfaste à la croissance bactérienne détruirait l'infection de surface. [154]

- D'autres substances ont été découvertes dans les sécrétions larvaires et auraient une action antibactérienne : l'allantoïne, l'acide phénylacétique et le phénylacétaldehyde.[155]

- la sécrétion de substances antibactériennes par les larves a été rapportée. En outre, comme les asticots ingèrent le tissu dissous, ils occupent beaucoup nombre de bactéries. En 1933, Robinson et Norwood ont observé que les bactéries ingérées étaient abondante dans l'estomac des larves tandis que l'estomac arrière ne présentait qu'une légère croissance dans un tiers des cas. Les intestins des larves étaient stériles dans tous les cas. Dans 2000, des expériences similaires ont été réalisées avec une *E. coli* exprimant le GFP. Le meurtre des bactéries peuvent être causées partiellement par des enzymes protéolytiques qui sont présentes dans le pré-estomac, mais sont plus abondants dans l'estomac arrière des larves que la diminution du nombre de bactéries était liée au niveau de l'activité enzymatique. En plus de l'abattage bactérien dans le tube digestif, les larves produisent des molécules antimicrobiennes dans leur excréments / sécrétions (ES). De nombreux rapports peuvent être trouvés sur le meurtre d'une large gamme de les microbes par ES comprenant des bactéries Gram-négatives comme *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* et *Salmonella spp*, et des bactéries Gram-positives telles que *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermis*, *Listeria monocytogenes* et isolats cliniques de MRSA.[155]

2.4.3. Stimulation de la cicatrisation des plaies.

Le troisième effet des larves sur les plaies chroniques est l'induction de la cicatrisation des plaies. Bien que beaucoup les rapports décrivent l'aspect du tissu de granulation, presque aucune recherche n'a été publiée sur la façon dont les asticots induisent la guérison. Chambers et al ont signalé que, outre le débridement, les protéases dans la mouche dégradent une variété de composants MEC (Matrice Extracellulaire) et ont conclu que la lyse améliorée de l'MEC pourrait conduire à une guérison accrue. Ainsi la prolifération accrue de fibroblastes en présence de différentes préparations de mouche, excréments / sécrétions (ES) réduisait significativement l'adhésion aux fibroblastes à la fois à la fibronectine et dans une moindre mesure le collagène, en raison de la fragmentation protéolytique de la protéine de fibronectine de surface. Sur la base de ces résultats, on a conclu que les produits de fragmentation de la fibronectine peut activer les fibroblastes et améliorer leur migration.[149]

En utilisant un test 2D, ils ont signalé que la migration des fibroblastes à travers la fibronectine est accélérée par les serines protéases présentes dans excréments / sécrétions (ES). Dans les blessures à travers les phases normales de la guérison, ces effets de excréments /sécrétions (ES) augmenteraient la guérison. Cependant, l'une des caractéristiques des plaies chroniques est la présence de l'activité de la protéase qui perturbe la matrice extracellulaire et la matrice provisoire à tel point que la migration cellulaire est altérée. Par conséquent, la dégradation des composants de la matrice extracellulaire (MEC) est très probablement explique la guérison induite par les larves.[149]

2.5. Production pharmaceutique des larves médicales.

La production de larves a lieu dans un environnement contrôlé et à travers la mise en place dans des laboratoires spécialisés de méthodes et de procédures qui permettent d'assurer leur innocuité chez l'homme. La mouche *Lucilia Séricata* pond des oeufs sur une pièce de viande dans un endroit clos. De 8 à 24 heures plus tard, les larves sortent des oeufs. La période entre la ponte et l'éclosion est réservée afin de séparer, laver et stériliser les œufs et les placer ensuite dans un endroit stérile à une température d'environ 8° Celsius. Seuls les vers stérilisés seront utilisés pour la larvothérapie (Figure 34).[149]



Figure 34: Larves médicales conditionnées dans des sachets de gaz synthétiques fermés (Biobag) et dans des flacons stériles.[149]

3. Apithérapie.

L'utilisation du miel pour traiter les plaies est connue depuis des siècles et cette pratique trouve ses racines dans la tradition et le folklore, cela jusqu'à la fin du XIXe siècle quand des investigations ont été menées pour caractériser ses propriétés biologiques et cliniques.

Les propriétés antimicrobiennes du miel ont été documentés dès 1894 et son intérêt dans le traitement des blessures apparaît 50 ans plus tard dans la littérature américaine et européenne. C'est l'apparition des antibiotiques qui a relégué ce traitement dans le domaine du folklore. Les avancées scientifiques ont favorisé la compréhension des mécanismes de cicatrisation et les effets biologiques du miel. En effet, la réponse physiologique à une lésion cutanée englobe à la fois des phases inflammatoires, prolifératives et de remaniement. Apparemment le miel paraît capable d'agir au niveau de chaque phase. Pendant la phase inflammatoire, le miel peut freiner l'infection grâce à son activité antimicrobienne vis-à-vis de nombreuses bactéries incluant notamment *S. aureus* (y compris les SARM), *E. coli*, *P. aeruginosa* et *Enterococcus* résistant à la vancomycine.[156]

L'effet du miel dépend également de sa capacité à réguler positivement la production de cytokines qui favorisent l'élimination des débris cellulaires et la formation de nouveaux vaisseaux sanguins[157]

En outre, contrairement à d'autres pansements, le miel n'est pas cytotoxique vis-à-vis des kératinocytes et des fibroblastes qui aident la cicatrisation [158] et il peut ainsi favoriser la granulation et réduire le temps de cicatrisation. Une méta-analyse faite sur plusieurs études portées sur l'efficacité du miel permet d'affirmer qu'une fois appliquée sur une brûlure, le miel raccourcit le temps de cicatrisation. Néanmoins plus de recherches sont à faire dans ce domaine car pour les autres types de blessures, rien n'est caractérisé. Encore ici, on pourrait envisager d'accompagner le traitement d'une plaie par un antibiotique et l'apithérapie, des études restent à réaliser pour montrer la non infériorité de cette association face à l'antibiotique seul dans le cadre du traitement des plaies infectées.[159]

Le miel utilisé dans le cadre médical (miel médical de Melipharm, Limoges) n'est pas le même que celui que l'on utilise dans le cadre alimentaire. Il a été filtré et soumis à une irradiation gamma pour détruire d'éventuels pathogènes comme *Clostridium botulinum*. En effet, tout traitement par la chaleur diminue son activité. Son activité antimicrobienne est due principalement à la présence de H₂O₂, de méthylglyoxal et de défensine-1 d'abeille [160]

IV. Microbiote intestinal et multirésistance bactérienne.

Le microbiote intestinal humain est composé de 10^{13} à 10^{14} bactéries et constitue en cela notre principal réservoir bactérien. Il comprend le microbiote résident, dit « commensal », qui assure de nombreuses fonctions bénéfiques à son hôte, et les bactéries en transit qui ne colonisent pas durablement le tube digestif en raison de « l'effet barrière » exercé par les bactéries anaérobies. Le microbiote intestinal est aussi un réservoir majeur de bactéries résistantes aux antibiotiques, qui peut être enrichi par des bactéries multirésistantes comme les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE) ou de carbapénémases.[161]

La prise d'antibiotiques joue un rôle majeur dans ces phénomènes en altérant la diversité des populations du microbiote intestinal (et notamment l'effet barrière qu'elles exercent) et en augmentant les densités intestinales des bactéries résistantes. Le microbiote intestinal est au cœur du phénomène de la résistance aux antibiotiques, en étant à la fois le réservoir des entérobactéries résistantes aux antibiotiques, mais également la « victime collatérale » de la prise d'antibiotiques qui sélectionnent ces bactéries.[161]

1. Résistome.

L'ensemble des gènes de résistance présents dans le microbiote intestinal est appelé le résistome intestinal. Il comprend le résistome endogène ou « résident » composé par les bactéries du microbiote résident de l'hôte, et le résistome exogène ou variable, composé par des gènes de résistance apportés par des bactéries en transit dans le microbiote [162]

Classiquement, le résistome résident inclue des gènes de résistance chromosomiques non associés à des structures mobiles. À l'inverse, le résistome variable est souvent associé à des structures mobiles (de type plasmides ou transposons), qui peuvent être échangés avec les bactéries résidentes de l'hôte (Figure 35).[161]

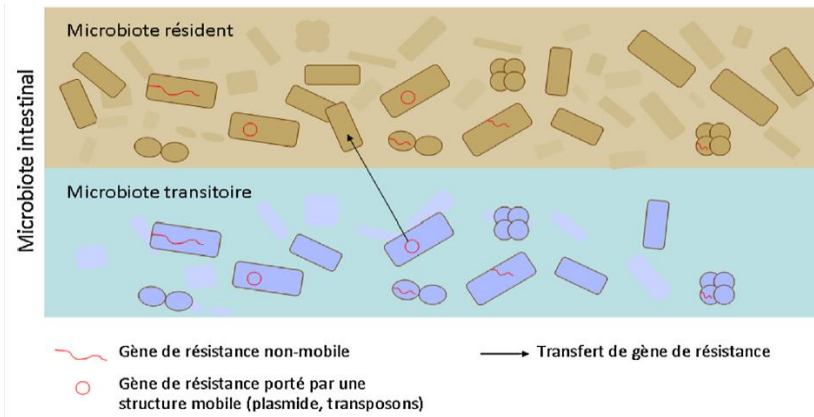


Figure 35: Représentation schématique du résistome intestinal. [161].

2. Moyens de lutte : perspectives pour diminuer les densités intestinales des bactéries multirésistantes.

Tableau VIII : Méthodes utilisées pour diminuer les densités intestinales des entérobactéries multirésistantes. [161]

| Méthode | Principe | Effet sur le microbiote intestinal | Avantages | Inconvénients |
|---|--|------------------------------------|--|--|
| Décontamination digestive | Éradiquer les bactéries résistantes en épargnant au maximum le reste du microbiote intestinal, notamment les anaérobies | Dépend du régime | Simple Beaucoup de données dans la littérature | Émergence de souches résistantes aux antibiotiques utilisés Effet sur le microbiote intestinal |
| Inactivation de l'antibiotique | Inactiver les antibiotiques dans le côlon | Aucun (objectif) | Pas d'effet sur le microbiote intestinal | Encore expérimental En cas d'inactivation incomplète, effet résiduel sur le microbiote intestinal |
| Probiotique | Ingestion massive d'un micro-organisme bénéfique pour l'hôte | Effet de masse | Simple Déjà commercialisé | Peu de données sur leur rôle dans la prévention de la colonisation par bactéries multirésistantes |
| Transplantation fécale | Restauration d'un nouveau microbiote intestinal à partir d'un donneur sain | Restaurer son intégrité | Restaure toutes les propriétés du microbiote intestinal Ne requiert pas d'immunosupresseurs | Organoleptie (acceptation par le patient) Transmission de pathogènes |
| Programmes de contrôle de l'antibiothérapie | Privilégier les antibiotiques à spectre étroit et à moindre impact sur le microbiote intestinal Stopper les antibiothérapies inutiles | Le moins possible | Travail préventif qui bénéficie au patient pour sa prise en charge infectieuse Éducation des prescripteurs (antibiothérapie, rôle du microbiote intestinal) | Équipe multidisciplinaire à mettre en place et à pérenniser Travail préventif uniquement |

2.1. Décontamination digestive.

La décontamination digestive consiste à administrer par voie orale et/ou parentérale des antibiotiques afin d'éradiquer des bactéries pathogènes et/ou multirésistantes, tout en épargnant au maximum les bactéries commensales (en particulier les bactéries anaérobies) (Tableau VIII). La décontamination digestive a été utilisée jusqu'ici le plus souvent pour éliminer les entérobactéries (résistantes ou non) chez des sujets neutropéniques ou des bactéries multirésistantes responsables d'épidémies en réanimation.[161]

2.2. Inactivation de l'antibiotique.

Au lieu d'essayer d'éradiquer les bactéries résistantes, une autre option pourrait être de prévenir leur sélection en inactivant l'antibiotique au niveau du côlon. Les antibiotiques administrés par voie orale sont principalement absorbés au niveau du jéjunum, mais une fraction parvient au niveau du côlon dans lequel la densité bactérienne est maximale. Les antibiotiques administrés par voie parentérale peuvent être filtrés par le foie, puis excrétés par la bile et ainsi parvenir également dans le côlon. Ainsi, certains auteurs ont proposé le concept d'inactiver les antibiotiques lorsqu'ils se trouvent dans le côlon, mais pas dans les étages supérieurs de l'intestin, il existe ainsi d'autres stratégies similaires basées sur des adsorbants.[163, 164]

2.3. Probiotiques et transplantation de microbiote fécal.

Les probiotiques sont définis comme des micro-organismes vivants qui peuvent conférer un bénéfice à leur hôte après leur administration. Les probiotiques les plus couramment utilisés sont les bactéries lactiques (*Lactobacillus*), les bifidobactéries ou encore *E. coli Nissle 1917* et *Saccharomyces boulardii*, une levure. Ces probiotiques pourraient exercer un effet barrière contre les bactéries exogènes, Les densités intestinales n'étaient cependant pas mesurées et on ne sait pas si ce probiotique a pu réduire les densités de la souche résistante aux fluoroquinolones. Si les probiotiques sont des produits de consommation courante, il existe beaucoup de réserves quant au fait qu'une seule espèce puisse apporter l'ensemble des bénéfices apportés par une communauté microbienne aussi complexe que le microbiote intestinal.[161] Ainsi est revenu le concept de transplantation du microbiote fécal TMF, qui connaît un regain d'intérêt sans précédent depuis l'identification d'une dysbiose intestinale dans de nombreuses pathologies, qui consiste à administrer un échantillon de microbiote fécal d'un donneur sain vers un sujet dont le microbiote intestinal est altéré. À ce jour, la TMF est un traitement reconnu pour les infections récidivantes à *Clostridium difficile* (IRCD), malgré l'absence de standardisation de la technique.

La reconstitution du microbiote fécal et de son effet de barrière apparaît un moyen efficace pour combattre les IRC. Pour les autres maladies, la TMF demeure expérimentale et doit s'effectuer dans le strict respect des règles de recherche clinique. Bien que le concept de la TMF soit séduisant, il convient d'en restreindre les indications jusqu'à l'obtention de preuves scientifiques.[165-167]

Plusieurs problèmes inhérents à la transplantation fécale subsistent, particulièrement le dégoût qu'elle peut inspirer, malgré un pré-filtrage et une administration par sonde nasogastrique. Une administration par voie rectale pourrait contourner le problème. Une autre limite est l'absolue nécessité de l'absence de pathogènes et de bactéries multirésistantes chez le donneur, ce qui implique un ensemble de dépistages long et coûteux. Une solution serait de déterminer un cocktail de souches bien définies qui permettrait de concevoir un produit standardisé, sûr, et aux propriétés organoleptiques plus acceptables.[161]

2.4. Programmes de contrôle de l'antibiothérapie.

Enfin, la diminution de l'exposition aux antibiotiques est peut-être la première solution à apporter au problème de la sélection de bactéries multirésistantes dans le microbiote intestinal. Depuis plusieurs années, des programmes de contrôle de l'antibiothérapie ont été mis en place avec succès dans les hôpitaux, en constituant des équipes pluridisciplinaires (infectiologues, microbiologistes, pharmaciens, hygiénistes).[168]

Ces programmes permettent d'agir sur le microbiote intestinal à 3 niveaux :

- ✓ éviter les antibiothérapies inutiles (lorsque l'infection bactérienne n'est pas démontrée) [169]
- ✓ privilégier dans la mesure du possible les antibiotiques ayant les spectres d'activité les plus étroits en se basant sur les résultats de l'antibiogramme dès qu'ils sont disponibles [170]
- ✓ privilégier les antibiotiques ayant le moindre impact (notamment en termes d'excrétion biliaire) sur le microbiote intestinal [171].

Ces programmes ont démontré leur efficacité dans la réduction de la prescription globale des antibiotiques et dans la diminution des infections à *Clostridium difficile*, soulignant indirectement leur rôle sur la préservation du microbiote intestinal. Dans le milieu communautaire, les programmes de sensibilisation vers le grand public semblent avoir eu un impact sur la consommation d'antibiotiques.[172, 173]

V. Autres perspectives :

1. Utilisation des ARN interférents.

Une autre stratégie prometteuse de lutte contre la résistance aux antibiotiques fait appel à l'utilisation des courts fragments d'ARN de synthèse, appelés ARN interférents. Le principe consiste à trouver dans l'ADN ou l'ARN d'une bactérie certains sites qui contrôlent la synthèse des protéines responsables de la résistance aux antibiotiques, comme par exemple, les gènes qui codent pour les bêta-lactamases. On synthétise alors des segments d'ARN d'une vingtaine de paires de bases capables de se lier exclusivement avec ces sites. Cette liaison spécifique aboutit au blocage la synthèse des protéines impliquées dans la résistance.[50]

2. Inhibition de transfert des plasmides.

Les bactéries possèdent des mécanismes permettant le transfert de gènes à d'autres bactéries sous forme de plasmides, des molécules d'ADN surnuméraire distincte de l'ADN chromosomique. Ainsi, l'acquisition d'une résistance aux antibiotiques chez une bactérie peut être transmise aux autres en raison de la croissance rapide. De ce fait, l'inhibition du transfert de matériel génétique entre les souches bactériennes a été discutée comme une stratégie afin de limiter la résistance aux antibiotiques.[50]

3. Contrôle de l'activité riborégulateur.

Les riborégulateurs agissent soit en stoppant la synthèse de molécules essentiels qui sont en excès, soit en activant leur synthèse lorsque celles-ci sont en manque. L'idée de contrôler l'activité des ribosomes impliqués dans la synthèse des protéines de résistance a été proposée en 2007 comme une stratégie de lutte contre cette résistance.[174]

Cette étude a montré qu'un riborégulateur à base de l'aptazyme contrôle l'expression génique chez *E. coli*. Une équipe franco-belge, dirigé par Lafontaine, a supposé qu'il était possible, d'introduire une molécule spécifique qui trompe le fonctionnement de riborégulateur et de perturber par la suite la synthèse des protéines essentielles chez la bactérie. Cette équipe a ciblé un riborégulateur de la guanine chez *S. aureus* grâce à une molécule appelée PC1. Cette dernière provoque l'inhibition de la croissance bactérienne in vitro et in vivo chez la souris.[175]

4. Futures voies de recherche possibles.

4.1. Blocage de l'expression des gènes de virulence par blocage des sortases.

Les sortases sont des enzymes qui permettent l'ancrage des facteurs de virulence au niveau des bactéries à Gram+. Tout inhibiteur des sortases empêchera l'ancrage des facteurs de virulence au niveau pariétal.[176]

4.2. Blocage du système de sécrétion de type III.

Les bactéries responsables de certaines pathologies comme la peste, la dysenterie bacillaire ou le choléra ont un point commun : elles infectent les cellules grâce à un appareillage d'injection spécialisé appelé « système de sécrétion de type III ». Les chercheurs de l'Institut Max Plank développent une stratégie pour bloquer le système d'injection et éviter ainsi l'apparition de la virulence.[177]

4.3. Utilisation des ARN anti-sens.

Il s'agit d'un nouveau concept. Au lieu de cibler les protéines ou les complexes macromoléculaires des bactéries, comme le font les antibiotiques traditionnels, les oligomères antisens ciblent des gènes spécifiques et inhibent l'expression des gènes ciblés. Les avancées technologiques en génomique, les modifications de structure des oligonucléotides et les nouveaux systèmes de distribution ont conduit à des progrès fondamentaux dans la recherche et les applications in vivo de ce système. Les chercheurs ont ainsi pu identifier et valider un certain nombre de gènes essentiels qui peuvent servir de cible pour l'inhibition anti-sens.[178]

4.4. Blocage de la synthèse des acides gras.

La biosynthèse des acides gras est indispensable à la survie bactérienne. Tout blocage de cette biosynthèse devrait entraîner la mort des bactéries. Un certain nombre de firmes pharmaceutiques ont engagé une recherche dans ce sens. Les laboratoires Merck ont isolé un nouvel antibiotique, la platensimycine, actif sur la biosynthèse des acides gras d'une nouvelle souche de *Streptomyces*, mais une polémique a retardé l'avancement des recherches car pour d'autres chercheurs, les bactéries peuvent utiliser les acides gras de l'hôte et/ou de l'environnement.[179]

4.5. Blocage de la biosynthèse du LPS des bactéries à Gram négatif.

La toxicité du LPS des bactéries à Gram⁻ est portée par le lipide A dont la biosynthèse implique neuf enzymes. L'enzyme la plus importante pour la biosynthèse est LpxC.

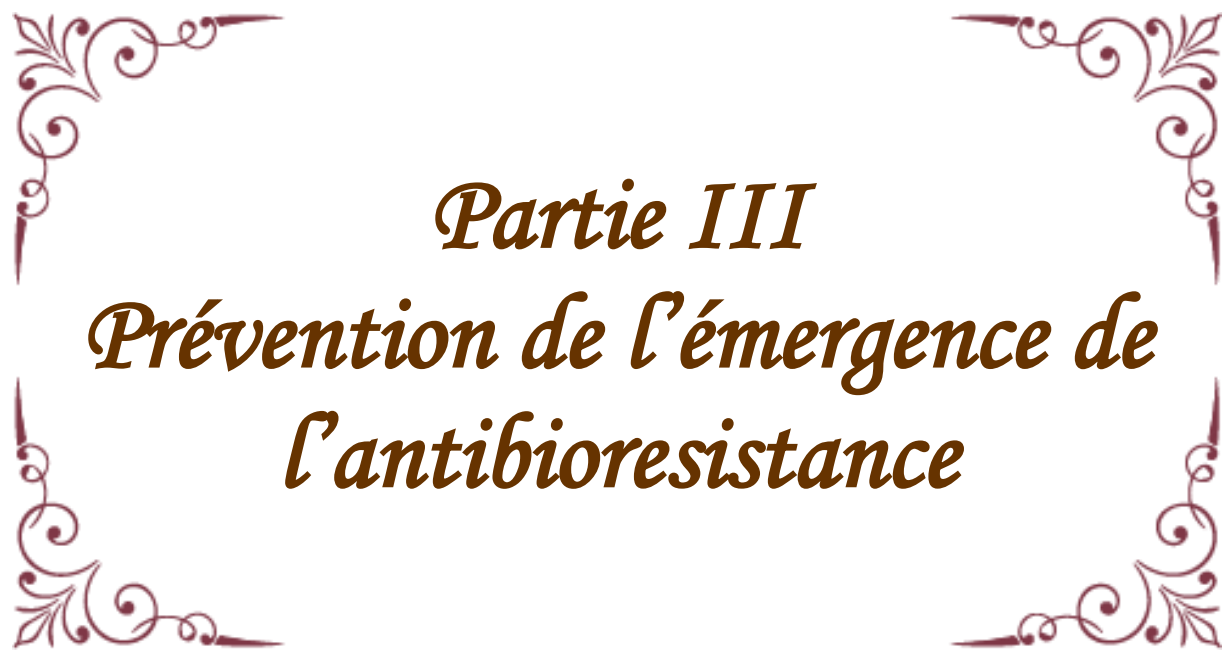
Des auteurs ont montré sur un modèle animal d'infection par *A. baumannii* que l'utilisation d'un inhibiteur de LpxC, élément primordial du LPS, et qui ne présente aucune activité antibiotique vis-à-vis des bactéries à Gram⁻, arrivait à enrayer l'infection en provoquant le blocage de la capacité de la bactérie à activer la cascade du sepsis ; l'augmentation de la capacité à phagocyter les bactéries ; et donc, la protection des souris d'une infection létale. [180]

4.6. Ciblage des enzymes de résistance.

Les acides boroniques sont proposés comme inhibiteurs des protéines de liaison aux pénicillines (PLP) de type A, B ou C .[181]

4.7. Agents antimicrobiens basés sur la conjugaison bactérienne.

auteurs, se basant sur l'existence de l'incompatibilité de certains plasmides entre eux, préconisent leur utilisation pour lutter contre les plasmides porteurs de gènes de résistance aux antibiotiques.[182]

A decorative border consisting of four ornate, symmetrical floral corner pieces in a reddish-brown color, framing the central text.

Partie III
Prévention de l'émergence de
l'antibiorésistance

I. Stratégies de prévention selon approche multidisciplinaire :

La prévention de la résistance doit s'effectuer selon une approche multidisciplinaire. Quatre stratégies pour prévenir ou retarder l'émergence de résistance ont été établies et sont présentées au tableau IX.

Tableau IX: Stratégies de prévention selon approche multidisciplinaire.[20]

| Stratégies | Moyens | Effets |
|---|--|---|
| Lutte contre les infections | Vaccination, retrait rapide des cathéters. | Prévient l'infection, réduit l'exposition aux antimicrobiens et l'émergence et la sélection de souches résistantes. |
| Diagnostic adéquat et traitement efficace des infections | Identification rapide du pathogène détermination de la sensibilité, sélection, des infections posologie et durée optimales du traitement, consultation des spécialistes au besoin. | Contribue à réduire le risque d'émergence et de sélection de micro-organismes résistants. |
| Utilisation judicieuse des antimicrobiens | Utilisation des données de sensibilité locale en traitement empirique, programmes de surveillance quantitative et qualitative de l'usage des antibiotiques, traitement de l'infection et non-contamination ou colonisation, savoir dire non à la vancomycine, cesser le traitement si l'infection est résolue ou non probable. | Prévient usage abusif des antimicrobiens à large spectre et traitements inutiles. |
| Prévention de la transmission | Dépistage des patients/du personnel colonisés, identification précoce des micro-organismes résistants isolement et lavage des mains, barrières préventives importantes (gants, masque, blouse), communication entre les établissements lors du transfert d'un patient colonisé, bon rapport de nombre de patients/membres du personnel, espacement des lits. | Permet de réduire la transmission des micro-organismes résistants d'une personne à l'autre, permet de réduire la résistance à grande échelle, préserve l'efficacité des antibiotiques courants. |

1. La lutte contre les infections.

La prévention des infections associées aux soins (IAS) et de la dissémination des résistances bactériennes est un objectif de qualité des soins, beaucoup d'infections antibiorésistantes parmi les plus graves et difficiles à traiter surviennent dans les établissements de soins, non seulement parce que c'est là que les patients atteints d'infections graves sont admis, mais aussi en raison de l'usage intensif d'antibiotiques dans ces établissements. Bien que le développement de la résistance dans de telles situations soit sans doute une conséquence naturelle de l'usage nécessaire des antimicrobiens, les mesures inadéquates qui sont prises contre les infections peuvent contribuer à la propagation de micro-organismes résistants aux médicaments antimicrobiens. L'application de quelques principes simples auprès de tous les patients, en particulier l'hygiène des mains, l'indication ciblée pour la pose, la surveillance et le retrait précoce des cathéters vasculaires et urinaires, la mise en place de mesures additionnelles quand cela est indiqué, ainsi que l'usage approprié et limité des antibiotiques permettent de prévenir des IAS, de même que l'émergence et la transmission de bactéries résistantes.[183, 184]

Une meilleure hygiène et de meilleures mesures de prévention des infections sont indispensables pour limiter l'apparition et la propagation d'infections résistantes aux antimicrobiens et de bactéries polypharmacorésistantes. Une prévention efficace des infections transmissibles sexuellement ou par injection de drogues ainsi que de meilleurs moyens d'assainissement, le lavage des mains et la sécurité alimentaire et hydrique doivent aussi être des aspects fondamentaux de la prévention des maladies infectieuses. [184]

La vaccination, lorsqu'elle est une mesure de prévention des infections adaptée, doit être encouragée. Elle peut réduire la résistance aux antimicrobiens de trois manières : [184]

- les vaccins existants peuvent prévenir les maladies infectieuses dont le traitement nécessiterait l'usage de médicaments antimicrobiens ;
- les vaccins existants peuvent réduire la prévalence des infections virales, qui sont souvent traitées à tort au moyen d'antibiotiques et peuvent aussi entraîner des infections secondaires exigeant un traitement antibiotique ;

- la mise au point et l'utilisation de vaccins nouveaux ou améliorés peuvent permettre d'éviter des maladies qui deviennent difficiles ou impossibles à traiter en raison de la résistance aux antimicrobiens.

2. Prévention de la transmission croisée et pression de sélection.

2.1. Transmission croisée.

Le « péril fécal » lié à certains types de BMR nécessite des mesures très énergiques. Dans la vie courante, les bactéries sont transmises entre les personnes essentiellement par les mains, et l'hygiène des mains doit être intensifiée dans la communauté à tous les niveaux de la vie sociale. Il faut par exemple apprendre à tousser ou éternuer dans le pli de son coude, si la désinfection immédiate des mains n'est pas possible. L'utilisation de solutés hydroalcooliques doit être promue en milieu de soins, et parfois dans la communauté. [4]

À l'hôpital, les patients porteurs de BMR doivent être isolés, ainsi que ceux qui sont à risque d'être porteurs comme les patients multi hospitalisés, rapatriés sanitaires ou hospitalisés dans l'année à l'étranger qui doivent bénéficier d'un dépistage. Cela peut dépendre du type de BMR en cause. Plus globalement, les précautions standard d'hygiène, à appliquer pour tout patient, doivent être rigoureusement appliquées. Une bonne hygiène, ainsi que des locaux et des pratiques appropriées sont nécessaires dans les locaux d'élevage. L'hygiène y revêt une importance considérable.[4]

Les précautions standard d'hygiène sont le socle de la prévention de la transmission croisée des microorganismes. L'ajout de précautions complémentaires de contact et de précautions spécifiques telles qu'éditées respectivement par la Société Française d'Hygiène Hospitalière et par le Haut Conseil de Santé Publique pour la « Prévention de la transmission croisée des Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes », (Figure 36) ont pour objectif de limiter le risque de dissémination de ces bactéries multirésistantes ou hautement résistantes aux antibiotiques.[16]

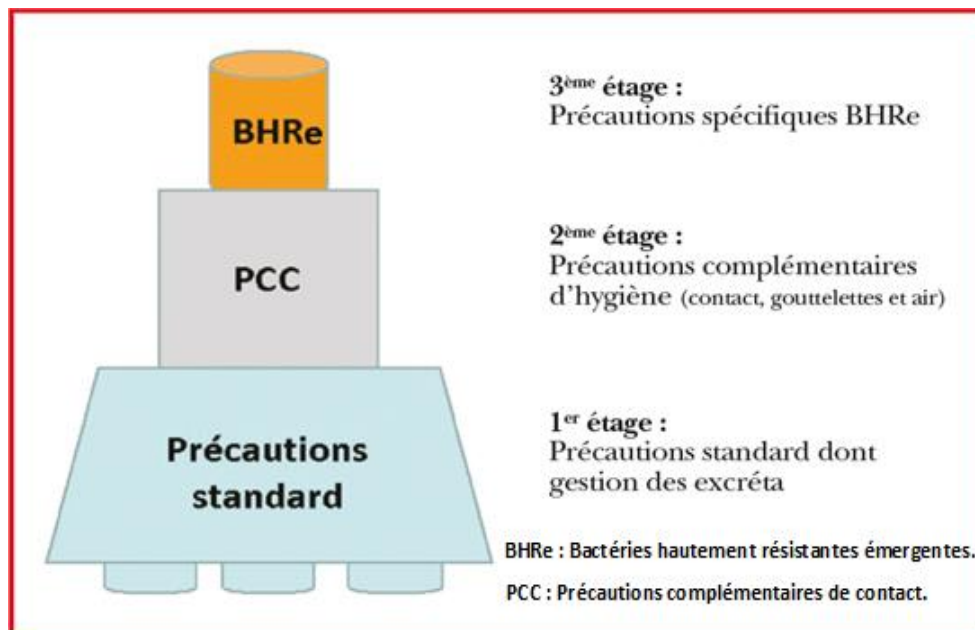


Figure 36: Représentation graphique des différents niveaux de mesures à appliquer pour maîtriser la diffusion de la transmission croisée des BMR. [16]

La meilleure prévention de la dissémination des BMR repose sur une stratégie collective et individuelle. La prévention collective repose sur l'application des PS d'hygiène qui, si elles sont appliquées rigoureusement pour tout patient, ont un impact sur l'ensemble de la population prise en charge. La difficulté de cette approche est de motiver l'ensemble des professionnels, quels que soient la profession et le poste de soin (jour, nuit, weekend). Ce changement profond des comportements doit être accompagné d'une stratégie de prévention plus ciblée sur des situations à haut risque de portage de BMR, comme dans le cas de patients hospitalisés dans l'année à l'étranger. [16]

La mise en place préemptive de PC d'hygiène et de dépistage de ce type de patients a montré son efficacité pour limiter le risque de transmission croisée au sein d'un service ou d'une filière de soins. Cette approche individuelle offre une meilleure lisibilité car elle cible des patients à haut risque de portage et avec un bénéfice immédiat plus important ; au contraire, ses limites sont la difficulté d'identification des patients à haut risque et son efficacité probablement limitée dans le temps, avec l'augmentation mondiale de la résistance des bactéries aux antibiotiques.[16]

2.2. Éviter les conséquences écologiques.

Les effluents des hôpitaux et les effluents d'élevage doivent être traités, et le fonctionnement des stations d'épuration entièrement repensé afin d'éviter la contamination des sols et des eaux, les antibiotiques pouvant continuer d'exercer une sélection de BMR dans les milieux naturels. Des moyens doivent être mobilisés pour renforcer la recherche des bactéries résistantes dans l'eau de boisson, et dans certains aliments (viande, poissons...).[4]

3. Utilisation rationnelle des antibiotiques.

L'utilisation rationnelle des antibiotiques constitue donc un point essentiel de la lutte contre l'émergence des micro-organismes résistants qui représentent un risque présent ou futur non seulement pour la personne exposée à un traitement, mais pour la population en général. Elle permet aussi d'éviter des traitements qui présentent des risques non négligeables d'effets indésirables potentiellement graves et de réduire les coûts liés aux médicaments. [185]

Les conséquences négatives de l'utilisation des antibiotiques pour la santé publique sont doubles. D'une part, l'usage excessif ou inadéquat de ces substances peut accentuer la sélection de bactéries résistantes et d'autre part, il contribue de façon significative à l'augmentation des coûts de la santé. [185]

Des études ont estimé que la prescription d'antibiotiques était injustifiée ou inadéquate dans 20 à 50% des cas. Plusieurs facteurs peuvent expliquer ces constatations, par exemple le manque de temps pour une consultation approfondie, la difficulté de procéder à des examens complémentaires ou les pressions exercées par les patients ou l'industrie pharmaceutique. Par ailleurs, l'utilisation d'antibiotiques en automédication ou le recours à des contrefaçons de mauvaise qualité jouent également un rôle sur l'apparition de résistances, en particulier dans les pays les plus pauvres.[185]

La prescription d'antibiotiques est devenue l'un des actes les plus critiques dans les hôpitaux. Ceci est en relation avec le risque de mauvaise utilisation de ces médicaments et son impact sur le développement de la résistance bactérienne et l'inefficacité des antibiotiques. [186]

3.1. Les interventions visant à garantir l'utilisation appropriée des antibiotiques.

Certaines interventions sont efficaces pour réduire l'utilisation d'antibiotiques ou augmenter l'utilisation appropriée, mais leurs effets sur les taux de résistance aux antibiotiques sont difficiles à déterminer en raison du long délai pour que les effets deviennent apparents. Par conséquent, les recommandations sont largement basées sur le succès de l'évolution des modes d'utilisation. Les interventions visent à la fois réduire le besoin d'antibiotiques en empêchant les infections et réduire l'utilisation inappropriée ou inutile d'antibiotiques chez les humains et les animaux. Les grandes catégories d'interventions sont les suivantes :[187]

1) *Réduire et éventuellement éliminer l'utilisation des antibiotiques sous-thérapeutiques en agriculture.*

Un assainissement et une hygiène améliorés au niveau de la ferme réduiraient le besoin d'antibiotiques à titre prophylactique. L'utilisation d'antibiotiques dans l'agriculture animale devrait être réduite, l'accent étant mis sur l'implication des agriculteurs et du secteur agricole dans l'élimination progressive de l'utilisation de facteurs de croissance et d'aliments prémélangés pour animaux.

2) *Adopter des mesures incitatives qui encouragent l'intendance des antibiotiques et découragent la sur-utilisation.*

S'assurer que les paiements ne sont pas liés à la prescription et à l'introduction de récompenses pour la conformité peut améliorer les habitudes de prescription.

3) *Améliorer le contrôle des infections dans les hôpitaux et la gestion des antibiotiques.*

Les programmes de gestion des antibiotiques, la prévention et le contrôle des infections, et en particulier le lavage des mains au savon, peuvent réduire les infections, l'utilisation d'antibiotiques et la résistance, tout en améliorant les résultats pour les patients.

4) *Éduquer les professionnels de la santé, les décideurs et le public sur l'utilisation durable des antibiotiques.*

Bien que le public soit de plus en plus conscient du fait que la résistance aux antibiotiques constitue une menace, les actions individuelles visant à réduire l'utilisation d'antibiotiques sont peu connues. Les patients, les parents, les prestataires de soins de santé, les intervenants et les chefs d'hôpital doivent tous être conscients de ce qu'ils peuvent faire pour réduire les utilisations inutiles.

5) Réduire le besoin d'antibiotiques en améliorant l'approvisionnement en eau, l'assainissement et la vaccination.

La prévention des maladies remplit un double objectif: maintenir la santé des personnes et économiser les doses d'antibiotiques. L'eau, l'assainissement, l'hygiène et la vaccination devraient être des éléments centraux de toute intervention, avec un financement provenant des secteurs de l'infrastructure et de la santé.

6) Garantir l'engagement politique face à la menace de résistance aux antibiotiques.

Engagement national sous la forme de plans d'action mis en œuvre, la durabilité à long terme Sans des efforts visant à réduire la résistance aux antibiotiques sera affaiblie.

Bien que les efforts internationaux pour lutter contre la résistance aux antibiotiques se soient largement concentrés sur les actions nationales, un soutien international est également nécessaire.

4. Diagnostic adéquat et traitement efficace des infections.

Un diagnostic précis permet de cibler au mieux le pathogène afin d'éviter des prescriptions d'antibiotiques inutiles ou inefficaces.[185]

4.1. Le choix de l'antibiotique.

Le choix du bon antibiotique va reposer principalement sur la réalisation d'un antibiogramme (Figure 37). C'est un test biologique de laboratoire visant à tester la sensibilité d'une souche bactérienne vis-à-vis d'un ou plusieurs antibiotiques. Il a pour but de déterminer les Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI) d'une souche bactérienne vis-à-vis des divers antibiotiques. Ce qui aide le médecin à prescrire l'antibiotique le plus efficace. Par définition (O.M.S.), la CMI est la plus faible concentration d'antibiotique capable de provoquer une inhibition complète de la croissance d'une bactérie donnée après une période d'incubation donnée. [188, 189]

➤ **Indications de l'antibiogramme :** [189]

- Aide à la décision thérapeutique
- Adaptation d'un traitement probabiliste
- Contrôle post-traitement
- Surveillance de la résistance bactérienne
- Intérêt épidémiologique : suivi des bactéries multirésistantes
- Comparaison de souches bactériennes
- Recherche d'une souche épidémique au cours d'infections nosocomiales
- Identification bactérienne

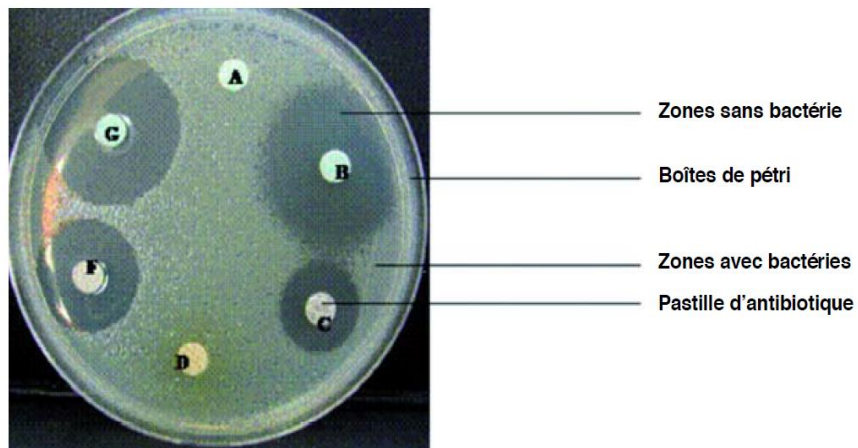


Figure 37: Antibiogramme standard.[189]

Afin d'améliorer la prescription des antibiotiques, il est nécessaire : [188]

- De mettre à la disposition des médecins des recommandations
- L'organisation de formations sur la prescription des ATB
- L'évaluation régulière de la prescription des ATB
- La prescription des ATB sur ordonnance nominative
- La restriction de la prescription de certains ATB

4.2. Tests de diagnostic rapide en bactériologie « TDR » :

L'utilisation de tests rapides pour le diagnostic microbiologique présente de nombreux avantages. Grâce à leur simplicité de réalisation et à l'obtention rapide d'un résultat, ils favorisent l'accès à une documentation microbiologique précoce et donc une prise en charge adaptée précoce (antibiothérapie ciblée plutôt que probabiliste).[190]

Il en découle une possibilité d'épargne antibiotique, fondamentale à l'heure où l'émergence et la dissémination de résistances bactériennes sont de plus en plus préoccupantes. En effet, outre les traitements inutiles évités (en cas d'angine virale par exemple), les tests rapides permettent de réduire le spectre d'une antibiothérapie probabiliste, si la détection d'un mécanisme de résistance redouté s'avère négative (par exemple, en cas de septicémie à staphylocoque, un traitement probabiliste par pénicilline M plutôt que par glycopeptide pourra être instauré si la PCR en temps réel réalisée sur le flacon d'hémoculture ne détecte pas la présence du gène *mecA*, responsable de la résistance à la méticilline).[190]

La réalisation du TDR des angines streptococciques rentre dans la politique de réduction de la consommation d'antibiotiques. La durée du test est d'environ sept minutes, ce qui est considéré comme un frein à sa réalisation par certains médecins. Afin d'accroître le taux d'utilisation de ce test, sa réalisation pourrait être confiée aux pharmaciens.[191]

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. [191]

Une formation préalable du pharmacien à la réalisation du test incluant une partie de diagnostic clinique est indispensable. Le test ne pourrait être réalisé que dans un local de confidentialité. L'objectif essentiel poursuivi à travers cette procédure serait la réduction du nombre de prescriptions inutiles d'antibiotiques. Dans la poursuite de ce même objectif, l'usage de ces tests pourrait être rendu obligatoire en cabinet médical.[191]

II. Réseaux de surveillances et politique de gestion de l'antibiothérapie

La surveillance est un élément clé de la solution à la RAM. Il faut absolument réunir des données complètes pour surveiller le flux des gènes de la RAM en temps réel dans des réservoirs microbiens et entre eux, partout au pays et sur la planète, dans chacun des secteurs de la santé humaine, de la santé et de la production animale. Cette surveillance exige la coopération des réseaux provinciaux en santé et en agriculture et des autorités fédérales afin de mettre en commun les données et de partager l'information et le matériel (p. ex., les souches bactériennes et les données de séquençage des gènes) d'une manière simple, harmonieuse et opportune. La surveillance de la RAM doit adopter un point de vue génomique, ce qui nécessite des investissements dans des plateformes et des outils de bio-informatique cohésifs à l'échelle mondiale ou à source libre pour faciliter le partage des données. Pour que cette plateforme de surveillance générale puisse évoluer. [192]

La surveillance internationale de la résistance est elle aussi à l'ordre du jour, mais elle 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.[193]

En Europe, plus de 25000 patients décèdent des suites d'une infection bactérienne résistante aux antibiotiques et souvent d'origine nosocomiale. Selon les données disponibles sur l'état, des résistances bactériennes situent le Maroc parmi les pays aux plus hauts taux de résistances. Pour cela il faut établir une vraie stratégie de maîtrise des résistances, impliquant les autorités, pouvoirs publics et professionnels de santé, et passant essentiellement par une politique de gestion des antibiotiques, et au moins en milieu hospitalier sachant qu'en communautaire l'entreprise est autrement plus difficile et plus compliquée. D'où la nécessité d'intervention des pharmaciens d'officine et médecins de secteur privé pour sensibiliser le grand public. Une telle politique, forcément volontariste et de longue haleine, doit procéder d'une double démarche à la fois éducative et restrictive. Afin de faciliter la prise de décisions

aux niveaux national, régional et mondial, dans le but de promouvoir les systèmes nationaux de surveillance de la résistance aux antimicrobiens et de permettre la collecte, l'analyse intégrée et le partage de données normalisées et validées sur la résistance aux antimicrobiens, l'OMS a lancé le Programme mondial de surveillance de la résistance aux antimicrobiens System (GLASS) en tant que plateforme pour le partage mondial de données sur la résistance aux antimicrobiens dans le monde. [194]

III. Recommandations et solutions apportées par l'OMS :

La résistance aux antibiotiques est un processus qui menace la médecine actuelle et la viabilité à long terme d'une riposte efficace de la santé publique mondiale face à la menace constante des maladies infectieuses. Rappelons que si rien n'est fait, nous nous dirigerons vers une ère post-antibiotique où des infections courantes pourraient être à nouveau meurtrières car trop rares sont les produits de remplacement ou les nouvelles thérapies en développement.[184]

En mai 2015, l'organisation mondiale de la santé a adopté un plan d'action mondial pour lutter contre les résistances aux antimicrobiens. Ce plan est constitué de 5 objectifs sur lesquels les pays devront se baser pour élaborer leur propre plan de lutte. Le premier objectif est de mieux faire connaître et comprendre le problème de la résistance aux antimicrobiens grâce à une communication, une éducation et une formation efficaces. L'objectif suivant est de renforcer les connaissances et les bases factuelles par la surveillance et la recherche. Il faut également réduire l'incidence des infections par des mesures efficaces d'assainissement, d'hygiène et de prévention des infections. Le quatrième objectif est d'optimiser l'usage des médicaments antimicrobiens en santé humaine et animale. Enfin dernier objectif, il faut dégager les arguments économiques en faveur d'investissements durables qui tiennent compte des besoins de tous les pays et accroître les investissements dans la mise au point de nouveaux médicaments, outils diagnostiques, vaccins et autres interventions. En dépit des propositions et des initiatives de lutte contre la résistance aux antimicrobiens qui ont vu le jour depuis de nombreuses années, les progrès ont été lents parce que, d'une part, la surveillance et la notification ont été insuffisantes aux niveaux national, régional et mondial et, d'autre part, l'ensemble des pays n'ont pas bien pris conscience de la nécessité d'agir.[184]

Le but du plan d'action mondial est de continuer à disposer, le plus longtemps possible, de moyens performants de traitement et de prévention des maladies infectieuses sous la forme de médicaments sûrs et efficaces, de qualité garantie, utilisés de façon responsable et accessibles à tous ceux qui en ont besoin. Il est prévu que les pays élaboreront leur propre plan d'action national pour combattre la résistance aux antimicrobiens en l'alignant sur le plan mondial.

L'OMS fournit également une trame pour l'ensemble des plans d'action nationaux qui devront se baser sur 5 grands principes.

Tout d'abord, l'engagement de l'ensemble de la société, tout le monde quelque soient les secteurs ou disciplines d'activité, doit participer à la mise en oeuvre du plan d'action, et en particulier aux efforts visant à préserver l'efficacité des médicaments antimicrobiens moyennant des programmes de protection et de bonne gestion. En effet la résistance aux antibiotiques concerne tout le monde indépendamment du domicile, de la situation économique ou du mode de vie par exemple. Le plan devra aussi bien toucher le secteur de la santé humaine comme animale, l'agriculture ou encore la sécurité alimentaire. [184]

Le second principe est de faire de la prévention une priorité. En effet, en évitant les infections, on évite d'utiliser les antibiotiques. On peut de plus, mener cette prévention à tous les niveaux, quel que soit le secteur d'activité y compris si les ressources sont limitées. L'hygiène et des moyens d'assainissement satisfaisants permettent également de ralentir l'apparition d'infections résistantes, plus dures à traiter. La prévention limite aussi les risques de propagations de ces infections résistantes. [184]

Un autre point visé par l'OMS est l'accès aux antibiotiques. On cherche à préserver la capacité de traiter des infections graves par un accès équitable aux médicaments antimicrobiens existants et nouveaux tout en ayant un usage approprié de ces produits. Une mise en oeuvre efficace des plans d'action nationaux et du plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens dépend aussi de l'accès, entre autres, aux établissements de santé, aux professionnels de la santé, aux vétérinaires, aux technologies de prévention, aux outils de diagnostic, y compris sur le lieu des soins, et au savoir, à l'éducation et à l'information.[184]

Il faut aussi prendre des mesures durables. Tous pays devraient disposer d'un plan d'action national pour combattre la résistance aux antimicrobiens qui comprenne une évaluation des besoins et ressources. Pour cela il faudra un investissement à long terme, notamment dans la surveillance, la recherche opérationnelle, les laboratoires, les systèmes de santé humaine et animale, les capacités de réglementation, et l'enseignement et la formation professionnels, à la fois dans les secteurs de la santé humaine et animale. L'engagement politique et la collaboration internationale sont indispensables pour promouvoir les investissements techniques et financiers qu'exigent l'élaboration et l'application efficaces de ces plans d'action nationaux.[184]

Dernier point, l'OMS recommande une mise en place progressive des plans de luttés. Il est clair que les États Membres se situent à des stades très différents en matière de mise au point et d'application de plans nationaux. Pour permettre à tous les pays de progresser le plus possible dans l'application du plan d'action mondial, on s'attachera à faire preuve de souplesse dans les dispositions régissant le suivi et la notification afin que chaque pays puisse déterminer les mesures prioritaires à prendre pour atteindre chacun des objectifs stratégiques et appliquer des mesures pas-à-pas de façon à répondre à la fois aux besoins locaux et aux priorités mondiales.[184]

IV. Mesures pour maîtriser l'antibiorésistance : [195]

- 1) Sensibilisation et communication auprès du grand public et des professionnels de santé.**
 - Lancer des programmes nationaux intersectoriels de sensibilisation à la prévention de l'antibiorésistance.
 - Améliorer l'accès à l'information et l'engagement citoyen en faveur de la maîtrise de l'antibiorésistance.
- 2) Formation des professionnels de santé et bon usage des antibiotiques.**
 - Apporter une aide à la juste prescription des médicaments par les professionnels de santé humaine et animale.
 - Inciter les professionnels de santé à la juste prescription en renforçant son encadrement.
 - Encourager un bon usage des antibiotiques.
 - Améliorer l'adoption par les professionnels et le public des mesures de prévention efficaces en santé humaine et animale.
- 3) Recherche et innovation en matière de maîtrise de l'antibiorésistance.**
 - Structurer et coordonner les efforts de recherche, de développement et d'innovation sur l'antibiorésistance et ses conséquences.
 - Faire converger le soutien à la recherche et l'innovation en renforçant le partenariat public-privé.
 - Valoriser et préserver les produits contribuant à la maîtrise de l'antibiorésistance.
- 4) Mesurer et surveiller l'antibiorésistance.**
 - Améliorer la lisibilité de la politique nationale de surveillance de l'antibiorésistance et des consommations antibiotiques et de ses résultats.
 - Développer de nouveaux indicateurs et outils de surveillance par une meilleure exploitation des bases de données.
- 5) Gouvernance et politique intersectorielles de maîtrise de l'antibiorésistance**
 - Renforcer la coordination interministérielle de la maîtrise de l'antibiorésistance.
 - Coordonner les actions nationales avec les programmes européens et internationaux afin de maîtriser l'antibiorésistance.

V. Le rôle du pharmacien dans la lutte contre l'antibiorésistance.

En tant que pharmaciens, nous devons nous assurer que les antibiotiques soient utilisés de façon appropriée. L'usage éclairé d'antibiotiques se définit comme étant la sélection optimale de l'agent, de la dose et de la durée du traitement antibactérien résultant en la meilleure évolution clinique en termes de thérapie ou de prévention, avec le moins de toxicité et d'impact sur la résistance.

Pour toutes ces raisons, l'amélioration de l'emploi de ces médicaments est une priorité si on veut lutter contre l'émergence et la propagation des résistances. En établissement de santé, il faut s'assurer que nos systèmes de distribution des antibiotiques soient bien adaptés. Souvent des systèmes d'arrêt automatique, mis en place pour éviter des traitements prolongés inutilement, peuvent à l'inverse causer un retard de renouvellement des ordonnances d'antibiotiques pour des infections sérieuses et ainsi favoriser l'émergence de résistance si l'attente se prolonge. Le pharmacien devrait également participer activement aux comités multidisciplinaires favorisant l'usage approprié des médicaments et la prévention des infections.[20]

Depuis que l'utilisation des antibiotiques s'est généralisée, les bactéries se sont adaptées et ont développé des gènes de résistance. La seule stratégie de lutte contre l'essor de l'antibiorésistance est de promouvoir le bon usage de ces médicaments. C'est en ce sens que le pharmacien a un rôle majeur à jouer en mettant en place diverses actions de prévention. [41]

1. Pharmacien hospitalier.

Le pharmacien, de par sa fonction, se trouve souvent au cœur de la lutte contre les infections nosocomiales, ne serait-ce que parce c'est à lui qu'il appartient de délivrer les traitements anti-infectieux mais aussi les antiseptiques. Il a très souvent la charge de la commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles, la responsabilité de la stérilisation, de l'eau pour la dialyse et fait partie, souvent de droit, de nombreuses instances au sein de l'hôpital dont le comité de lutte contre les infections nosocomiales.[196]

De par sa place dans la structure hospitalière, sa culture spécifique et sa fonction d'information définie par les textes, le pharmacien hospitalier est le mieux situé pour mettre en œuvre un système d'information transversal permettant le suivi et l'analyse des consommations d'antibiotiques.[197]

Les fonctions des pharmaciens hospitaliers, lui confèrent une place déterminante dans la définition de la politique « antibiotique » de l'hôpital. Le rôle de régulateur est celui qui nous semble le mieux lui correspondre. Celui-ci ne peut en effet rien tout seul mais il est destinataire en permanence d'informations diverses qui intégrées et replacées dans un contexte orientent les actions à mettre en œuvre ou les évaluent.[197]

- ***Destinataires de la prescription médicale***, ils doivent l'analyser en fonction de critères prédéterminés. Ils peuvent également préparer les doses à administrer pour un malade donné, voire même assurer la reconstitution des antibiotiques injectables.
- ***Professionnels du médicament***, ils participent à la mise à disposition des personnels soignants d'informations nécessaires à leur bon usage. À ce titre ils sont partie prenante dans la définition de la politique antibiotique de l'établissement notamment celle concernant la lutte contre les bactéries multirésistantes.
- ***Ordonnateurs délégués du compte budgétaire « médicaments »***, ils sont responsables de la maîtrise comptable de ce compte dont les antibiotiques représentent une part notable (10 à 40 %).

Le Comité du Médicaments et des Dispositifs Médicaux Stériles ainsi que le Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales sont les éléments fondamentaux de la politique antibiotique de l'établissement de santé.[197]

2. Pharmacien d'officine.

L'ensemble des professionnels de santé est mis à contribution pour limiter les conséquences dramatiques, aujourd'hui prévisibles à l'horizon 2050, de l'antibiorésistance. Le pharmacien d'officine, en tant que professionnel de santé, est impliqué dans cette démarche de sauvegarde de l'efficacité des antibiotiques (Figure 38).

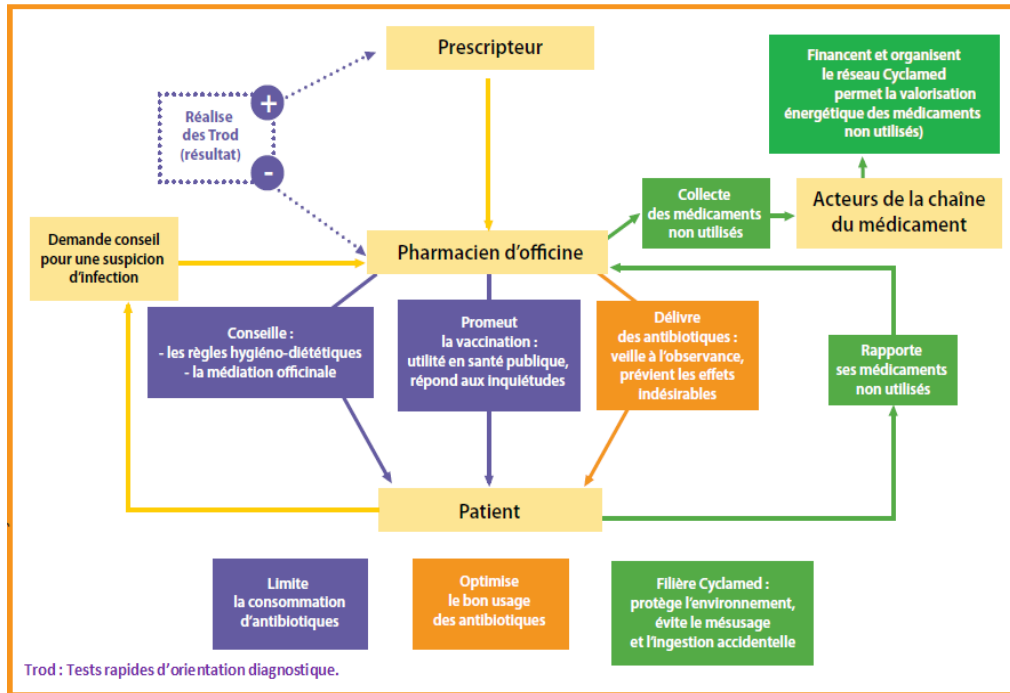


Figure 38: Schéma illustrant les rôles du pharmacien d'officine dans la lutte contre le développement de l'antibiorésistance. [41]

2.1. Délivrance des antibiotiques à l'officine.

Environ 90 % de la consommation des antibiotiques se fait en ville. Les recommandations de prise en charge des infections sont continuellement réactualisées de façon à tenir compte de l'évolution de l'épidémiologie de l'antibiorésistance des principales espèces bactériennes en cause. D'autres données sont également prises en compte dans l'élaboration de ces recommandations : l'impact des antibiotiques sur le microbiote intestinal, le rythme d'administration... ; les facteurs qui concourent à une optimisation de l'observance thérapeutique et au respect de l'écologie microbienne et, par conséquent, au bon usage des antibiotiques. [41]

2.1.1. Veiller à l'observance thérapeutique.

C'est une étape primordiale, les schémas posologiques et les indications des antibiotiques subissent de perpétuels changements du fait de l'évolution des connaissances. Le pharmacien doit insister auprès du patient sur leur respect car ils garantissent l'efficacité du médicament et un moindre risque de sélection de bactéries résistantes. Il peut, par exemple, indiquer sur chaque boîte les posologies et la durée du traitement. Il doit aussi préciser que le médicament, prescrit pour une indication donnée, ne devra pas être utilisé en automédication. En effet, toutes les infections ne sont pas dues à des bactéries et les antibiotiques n'agissent que sur les bactéries de leur spectre d'action. Par ailleurs, certains (fluoroquinolones et rifampicine en particulier) peuvent modifier la pharmacocinétique (par induction ou inhibition enzymatique des cytochromes P450) de médicaments associés et compromettent ainsi l'ensemble des traitements. Les interactions peuvent être également d'ordre pharmacodynamique, avec un risque d'accumulation des effets secondaires qui réduira l'observance thérapeutique. Il existe plusieurs niveaux d'interactions ; le pharmacien agira en conséquence, en prévenant le patient et en donnant des conseils en proposant un plan de prise notamment pour les limiter. [41]

2.1.2. Effets secondaires.

Les effets secondaires liés à la prise d'antibiotiques peuvent survenir, qu'ils soient de classe ou propres à chaque molécule. Les diarrhées associées au déséquilibre du microbiote et les hypersensibilités sont les effets secondaires les plus fréquents. Les diarrhées sont le plus souvent modérées et peuvent être prévenues ou limitées par la prise de probiotiques. Elles peuvent être cependant parfois importantes, rendant nécessaire une réévaluation du traitement. Les hypersensibilités et intolérances aux antibiotiques sont courantes. Le pharmacien doit veiller à placer une alerte sur la fiche du patient concerné auquel il doit conseiller de consulter un allergologue afin de caractériser l'hypersensibilité, c'est-à-dire définir la ou les molécules incriminées. Il n'est pas rare que les patients se déclarent allergiques aux pénicillines sans savoir exactement à quelles molécules : une ou plusieurs pénicillines sont-elles incriminées ou des réactions croisées avec les céphalosporines sont-elles en jeu ? Le profil de tolérance de cette classe d'antibiotiques est bon, par conséquent il est compliqué de les exclure des stratégies thérapeutiques au profit de classes plus génératrices de résistances bactériennes. [41]

2.1.3. Protection de l'environnement.

C'est une donnée qu'il convient de prendre en compte. À la fin du traitement, les antibiotiques non utilisés doivent être rapportés à la pharmacie, ce qui permet d'éviter un mésusage ultérieur et le rejet dans l'environnement. Comme tout médicament, les antibiotiques sont des substances polluantes, en particulier pour l'eau qui assure un *continuum* entre les environnements proches de l'homme (eaux de boisson, eaux récréatives...), les environnements "technologiques" (hôpitaux, industries), les eaux usées et les environnements hydrogéologiques (eaux de surface, eaux souterraines). Afin de limiter les pollutions médicamenteuses, les acteurs de la chaîne du médicament ont créé le réseau Cyclamed1, dont la mission est de collecter les médicaments non utilisés (MNU) ou périmés dans les officines, puis de les acheminer en vue de leur valorisation énergétique. [41]

2.2. Limitation de l'usage des antibiotiques.

Prévenir les maladies infectieuses est nécessaire si nous voulons limiter l'usage des antibiotiques et ainsi lutter contre l'émergence de résistances bactériennes.

Le pharmacien est un acteur de santé publique dont le rôle est essentiel en matière de sensibilisation des patients. Les actions de prévention peuvent concerner à la fois les infections courantes (par exemple, les cystites bactériennes aiguës chez la femme) ou d'autres, moins facilement diagnostiquées (infections sexuellement transmissibles [IST]). [41]

2.2.1. Respect des mesures hygiéno-diététiques et l'usage de la médication officinale.

Ils jouent un rôle important en termes de prévention des maladies infectieuses et donc de limitation de l'usage des antibiotiques. Le pharmacien doit rappeler les règles d'hygiène simples et peut conseiller des thérapeutiques alternatives. La phytothérapie est d'utilisation traditionnelle et ancienne. À titre d'exemple, l'utilisation de la canneberge a été validée dans la prévention des cystites ; elle est commercialisée en France sous forme de compléments alimentaires dosés pour 36 mg de pro-anthocyanidines par jour. Les huiles essentielles (HEs) sont, quant à elles, de puissants anti-infectieux ; leur activité *in vitro* a été largement démontrée mais peu d'études ont été menées chez l'homme du fait de la complexité de leur composition. [41]

2.2.2. Vaccination.

Lorsqu'elle est possible, la vaccination constitue une stratégie forte en termes de protection individuelle et collective. À l'heure où elle est décriée en France et alors qu'une baisse de la couverture vaccinale a induit, par exemple, une recrudescence des cas de rougeole en 2010-2011, le pharmacien se doit de rassurer les patients et de les informer. Le dossier pharmaceutique (DP) lui permettra d'accéder peu à peu aux informations vaccinales du patient qui seront conservées pendant 21 ans à partir de 2015. [41]

2.2.3. Amélioration des pratiques professionnelles.

Elle peut contribuer à limiter la consommation d'antibiotiques. Ainsi, l'amélioration du diagnostic des maladies infectieuses est une stratégie intéressante. De 2013 à avril 2015 en France, le pharmacien d'officine était autorisé à pratiquer le test rapide d'orientation diagnostique (Trod) de l'angine à streptocoque du groupe A (SGA), orientant vers une étiologie virale ou bactérienne, cette dernière nécessitant une consultation médicale et une prescription d'antibiotiques. [41]

À ce jour, cette autorisation est suspendue. La délivrance à l'unité des antibiotiques afin d'en éviter le gaspillage et le mésusage (automédication, ingestion accidentelle par les enfants...) était en expérimentation jusqu'en septembre 2015 et devrait se poursuivre encore deux ans. Les premiers résultats de cette expérimentation mise en œuvre dans le cadre du plan de financement de la Sécurité sociale pour 2014 sont attendus. Aucun rapport n'a été rendu public à ce jour. Toutefois, dans le Journal Officiel du Sénat du 28 janvier 2016, le ministère chargé de la Santé précise : « L'article 46 de la loi n° 2013-1203 de financement de la Sécurité sociale pour 2014 ouvre, dans certaines pharmacies d'officine du territoire français, une phase d'expérimentation pour une période de trois ans de délivrance à l'unité de certains antibiotiques [...]». [41]

Un rapport intermédiaire montre que 80 % des patients sont favorables à cette expérimentation, que les pharmaciens et préparateurs en pharmacie se déclarent généralement favorables à cette expérimentation et qu'une division du conditionnement initial est nécessaire dans 40 % des prescriptions. Les pharmaciens anticipent, pour une grande majorité, une surcharge de travail allant de 25 à 50 %. Les antibiotiques les plus concernés par la dispensation à l'unité sont Augmentin® et génériques (44 %) et Orelox® et génériques (27 %). [41]

Par ailleurs, si dans la population témoin (délivrance habituelle), il y a des comprimés restant dans plus de 50 % des cas, moins de comprimés restent en surplus en cas de délivrance à l'unité. Le Gouvernement présentera au Parlement, en 2017, le bilan complet de l'expérimentation, notamment au regard de son impact sur les dépenses, l'organisation de la filière pharmaceutique et le bon usage des médicaments concernés.[41]



Conclusion



L'antibiorésistance est un grave problème de santé publique mondial, qui progresse extrêmement rapidement, et qui s'accélère depuis les années 2000. La résistance aux antibiotiques menace notre mode de vie actuel et compromet toutes les avancées que la médecine a effectuées depuis plus de 70 ans. Si les habitudes de surconsommation d'antibiotiques ne sont pas stoppées, l'antibiorésistance pourrait devenir l'une des principales causes de mortalité dans le monde.

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.

Les stratégies décrites dans cette thèse semblent être intéressantes pour l'avenir de l'antibiothérapie d'après les études *in vitro* et *in vivo* ainsi que pour le développement de nouvelles classes d'antibiotiques. Nous espérons d'ici quelques années de pouvoir prescrire des antibiotiques sans s'inquiéter de cette résistance. Les démarches de recherches sont nombreuses et les résultats sont encourageants pour l'avenir. Molécules complètement nouvelles, ou modifications avec moins d'effets indésirables, les approches sont nombreuses et permettent de balayer toutes les possibilités d'actions contre les résistances.

Les protocoles mis en place par les gouvernements et les institutions de santé permettent de mieux appréhender ces phénomènes. Au niveau hospitalier, comme au niveau communautaire, à travers les patients et le personnel soignant, la sensibilisation aux phénomènes de résistances n'aura jamais été un enjeu aussi important. Des mesures d'hygiène simple, aux recommandations les plus élaborées, ces objectifs permettent de faire stagner la dangerosité des bactéries résistantes.



Résumés



RESUME

Titre : Stratégies actuelles de lutte contre l'antibiorésistance.

Auteur : Khadija MARRI

Directeur de thèse : Pr. Jaouad EL HARTI

Mots clés: Antibiorésistance – Bactéries – Stratégies de lutte – Actualités – Prévention.

La résistance aux antibiotiques est une préoccupation majeure actuellement, qui devient de plus en plus fréquente, elle est qualifiée par l'OMS comme un problème de santé publique. Ce phénomène est accéléré par une utilisation massive et irraisonnée des antibiotiques en santé humaine et animale, A travers une pression de sélection trop importante par les antibiotiques, les bactéries ont développé de nouveaux mécanismes pour occulter l'effet des antibactériens, les mécanismes sont multiples et rendent de plus en plus inefficaces les thérapeutiques actuelles. Ces résistances ont poussé les différentes institutions de santé à revoir entièrement le système actuel. Il ne s'agit plus de traiter seulement une bactérie, mais de considérer tous les facteurs occasionnant cette résistance. De la découverte des mécanismes de résistance, aux protocoles permettant de limiter la surconsommation des antibiotiques.

Ce travail décrit les stratégies actuelles qui sont utilisées pour lutter contre cette résistance, il s'agit de la recherche des nouvelles thérapeutiques telles que l'innovation des nouveaux antibiotiques, ou en associant des molécules favorisant l'action de l'antibiotique, ou le développement des nouveaux vaccins contre les bactéries résistantes, ainsi que la nanotechnologie, des anticorps monoclonaux, des peptides antimicrobiens et de la transplantation fécale et de certaines alternatives déjà existantes qui correspondent plutôt à des thérapeutiques ciblées notamment cutanées mais utiles et utilisables du type apithérapie ou larvothérapie, ou générales, du type phagothérapie. Il détaille aussi les moyens et les stratégies de prévention de l'émergence des bactéries résistantes. Ainsi que le rôle majeur du pharmacien dans la lutte contre ce phénomène en tant que professionnel de santé et spécialiste du médicament qui est impliqué dans la démarche de sauvegarde de l'efficacité des antibiotiques.

ABSTRACT

Title: Current strategies to combat antibiotic Resistance.

Author: Khadija MARRI

Thesis director: Pr. Jaouad EL HARTI

Keywords: Antibiotic resistance - Bacteria – control Strategies - News - Prevention.

Antibiotic resistance is a major concern now, which is becoming more and more common and is described by the WHO as a public health problem. This phenomenon is accelerated by a massive and irrational use of antibiotics in human and animal health. Through too much selection pressure by antibiotics, bacteria have developed new mechanisms to obscure the effect of antibacterial, the mechanisms are multiple and render more and more ineffective current therapies. These resistances have pushed the various health institutions to completely overhaul the current system. It is no longer a question of treating only one bacterium, but of considering all the factors causing this resistance. From the discovery of resistance mechanisms to protocols that limit the over-consumption of antibiotics.

This work describes the current strategies that are used to fight against this resistance, it is the search for new therapeutic such as the innovation of the new antibiotics, or by associating molecules promoting the action of the antibiotic, or the development of new vaccines against resistant bacteria, as well as the nanotechnology, monoclonal antibodies, antimicrobial peptides and faecal transplantation and some already existing alternatives that correspond rather to targeted therapies including cutaneous but useful and usable apitherapy type or larvotherapy, or general, such as phagotherapy. It also details the means and strategies for preventing the emergence of resistant bacteria. As well as the major role of the pharmacist in the fight against this phenomenon as a health professional and drug specialist who is involved in the process of safeguarding the effectiveness of antibiotics.

ملخص

العنوان : الاستراتيجيات الحالية لمكافحة مقاومة المضادات الحيوية.

الكاتب : خديجة امري

مدير الأطروحة : الأستاذ جواد الحارثي

الكلمات الأساسية : مقاومة المضادات الحيوية - البكتيريا - استراتيجيات مكافحة - مستجبات- الوقاية.

تعد مقاومة المضادات الحيوية مصدر قلق كبير الآن، التي أصبحت أكثر شيوعًا وتصفها منظمة الصحة العالمية بأنها مشكلة صحية عامة. يتم تسريع هذه الظاهرة من خلال الاستخدام المكثف وغير العقلاني للمضادات الحيوية لدى صحة الإنسان والحيوان، من خلال ضغط الانتقاء المفرط بواسطة المضادات الحيوية، طورت البكتيريا آليات جديدة لإخفاء تأثير مضادات الجراثيم، والآليات متعددة تجعل المزيد من العلاجات الحالية غير فعالة. دفعت هذه المقاومة المؤسسات الصحية المختلفة إلى إصلاح النظام الحالي بالكامل. لم يعد الأمر يتعلق بمعالجة جرثومة واحدة فقط، ولكن النظر في جميع العوامل المسببة لهذه المقاومة. من اكتشاف آليات المقاومة إلى البروتوكولات التي تحد من الإفراط في استهلاك المضادات الحيوية.

يصف هذا العمل الاستراتيجيات الحالية المستخدمة لمحاربة هذه المقاومة، إنه البحث عن علاجات جديدة مثل ابتكار المضادات الحيوية الجديدة، أو عن طريق ربط الجزيئات التي تعزز عمل المضادات الحيوية، أو تطوير لقاحات جديدة ضد البكتيريا المقاومة، وكذلك التكنولوجيا النانوية، الأجسام المضادة وحيدة النسيلة، البيبتيدات المضادة للميكروبات وزرع البراز وبعض البدائل الموجودة بالفعل والتي تتوافق مع العلاجات المستهدفة بما في ذلك نوع من أنواع العلاج الجلدي مفيدة أو قابلة للاستخدام كعلاج النحل أو العلاج باليرقات، أو عامة، مثل العلاج بالعائيات. كما يفصل وسائل واستراتيجيات لمنع ظهور البكتيريا المقاومة. وكذلك الدور الرئيسي للصيدلي في مكافحة هذه ظاهرة بصفته اختصاصيًا صحيًا ومتخصصًا في الأدوية و مشاركا في عملية حماية فعالية المضادات الحيوية.

A decorative border consisting of four ornate, symmetrical floral corner pieces in a reddish-brown color, framing the central text.

Bibliographie et webographie

- [1]. Guillot, J.F., [Appearance and evolution of bacterial resistance to antibiotics]. *Ann Rech Vet*, 1989. **20**(1): p. 3-15.
- [2]. World Health Organization, editor. *Antimicrobial resistance: global report on surveillance*. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2014: p. 232.
- [3]. Gaudillière, J.-P., Entre biologistes, militaires et industriels: l'introduction de la pénicilline en France à la Libération. *La revue pour l'histoire du CNRS*, 2002(7).
- [4]. Carlet, J., C. Rambaud, and C. Pulcini, Alliance contre les bactéries multirésistantes : sauvons les antibiotiques ! *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 2012. **31**(9): p. 704-708.
- [5]. Delery, L., *Antibiorésistance bactérienne dans l'eau : problématique de la transmission de l'animal à l'homme*. Mémoire de l'école nationale de la santé publique, 1999.
- [6]. Haskouri, S., *Résistance aux antibiotiques: mécanismes et évolution*. 2002, Thèse doctorat en pharmacie. Rabat, université mohammed V faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.
- [7]. Weiss, K., [Bacterial resistance: the new cold war]. *Perspect Infirm*, 2004. **2**(1): p. 38-40.
- [8]. COURVALIN, P., La résistance des bactéries aux antibiotiques: Combinaisons de mécanismes biochimiques et génétiques. *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France*, 2008.
- [9]. Safaâ, A., *Epidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques au CHU de Marrakech*. 2016.
- [10]. Moroh, J.-L.A., *Résistance bactérienne et phytomolécules antimicrobiennes issues de Morinda morindoides*. 2013, Université de Bretagne occidentale-Brest.
- [11]. Normark, B.H. and S. Normark, Evolution and spread of antibiotic resistance. *J Intern Med*, 2002. **252**(2): p. 91-106.
- [12]. C., B. and B. H., *Microbiologie, immunologie*. 2ème édition. Groupe Liaisons,, 2006: p. 126.

- [13]. Guillemot, D. and R. Leclercq, Impact de l'exposition des populations sur le risque de résistance bactérienne. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 2005. **35**: p. S212-S220.
- [14]. Carle, S., La résistance aux antibiotiques: un enjeu de santé publique important! *Pharmactuel*, 2009. **42**.
- [15]. Les antibiotiques. Disponible sur :
<http://antibiotiques-tpe.e-monsite.com/pages/resistance-bacterienne/les-mecanismes.html>, [Consulté le 28 Mars 2019].
- [16]. Gagnaire, A., et al., Prise en charge des bactéries multi résistantes aux antibiotiques dans les établissements de santé. *Feuillets de Biologie*, 2015. **322**.
- [17]. Aissani, D.M. and A.E. Touati, Prévalence et résistance des souches de *Staphylococcus aureus* isolées d'animaux de la ferme. 2018.
- [18]. Boisson, M. and O. Mimos, Les nouveaux antibiotiques : qu'apportent-ils aux cliniciens ? *Le Praticien en Anesthésie Réanimation*, 2018. **22**(5): p. 289-295.
- [19]. Coelho, M.C.F.P., Infecções associadas aos cuidados de saúde: o caso da bactéria *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina. 2016.
- [20]. Carle, S., La résistance aux antibiotiques : un enjeu de santé publique important ! . *Pharmactuel*, 2009. **42**.
- [21]. Theuretzbacher, U., Global antibacterial resistance: The never-ending story. *J Glob Antimicrob Resist*, 2013. **1**(2): p. 63-69.
- [22]. LAMIAA, K., EPIDEMIOLOGIE ET RESISTANCE DES BACTERIES MULTI RESISTANTES A L'HOPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION MOHAMMED V DE RABAT. 2011, UNIVERSITE MOHAMMED V FACULTE DE MEDICINE ET DE PHARMACIES -RABAT. p. 11-12.
- [23]. Le Centre for Disease Dynamics Economics & Policy. ResistanceMap: Résistance aux antibiotiques. 2018. Disponible sur:
<https://resistancemap.cddep.org/AntibioticResistance.php>. [Consulté le le 28 Mars 2019]

- [24]. Stover, C., et al., Complete genome sequence of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1, an opportunistic pathogen. *Nature*, 2000. **406**(6799): p. 959.
- [25]. Boubaker, I.B.-B., et al., Épidémie d'infections urinaires nosocomiales à *Pseudomonas aeruginosa* multirésistant aux antibiotiques. *Pathologie Biologie*, 2003. **51**(3): p. 147-150.
- [26]. David, M., J.-F. Lemeland, and S. Boyer, Émergence de bêta-lactamases à spectre étendu chez *Pseudomonas aeruginosa*: à propos de 24 cas au CHU de Rouen. *Pathologie Biologie*, 2008. **56**(7-8): p. 429-434.
- [27]. Nowak, P. and P. Paluchowska, *Acinetobacter baumannii*: biology and drug resistance - role of carbapenemases. *Folia Histochem Cytobiol*, 2016. **54**(2): p. 61-74.
- [28]. ELHOUSNI, A., Evolution sur six ans (2006-2011) de la résistance aux antibiotiques d'*acinetobacter baumannii* en réanimation de l'hôpital militaire d'instruction mohammed v de rabat. 2011.
- [29]. Lorcy, A. and E. Dubé, Les enjeux des bactéries multi-résistantes à l'hôpital. Innovations technologiques, politiques publiques et expériences du personnel. *Anthropologie & Santé. Revue internationale francophone d'anthropologie de la santé*, 2018.
- [30]. Traoré, O., B. Souweine, and R. Leclercq, Dans quelles situations instituer des précautions de type «contact» chez les patients porteurs de bactéries multirésistantes? *a. Réanimation*, 2002. **11**(6): p. 451-463.
- [31]. Durand, A., C. Dupré, and L. Robriquet, Faut-il isoler les patients porteurs de BMR? *Réanimation*, 2016. **25**(3): p. 318-327.
- [32]. Inserm/Koulikoff, F., Résistance aux antibiotiques. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/resistance-antibiotiques>, [Consulté le 28 Mars 2019].
- [33]. OMS, Résistance aux antimicrobiens. OMS | organisation mondiale de la santé 2018.

- [34]. Fournier, S., Maîtrise des bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRe). *Journal des Anti-infectieux*, 2014. **16**(2): p. 80-88.
- [35]. Serragui, S., et al., Résistance bactérienne: états des lieux au Maroc. *Maroc Médical*, 2013. **35**(3).
- [36]. Frikh, M., et al., *Pseudomonas aeruginosa*: Epidémiologie et état actuel des résistances Etude retrospective sur trois ans. *Journal Marocain des Sciences Médicales*, 2017. **21**(2): p. 34-40.
- [37]. Chinbo, M., et al., Epidémiologie et résistance aux antibiotiques des isolats de *Pseudomonas aeruginosa* dans un hôpital pédiatrique marocain: implications thérapeutiques. *International Journal of Innovation and Scientific Research*, 2014. **11**(2): p. 283-90.
- [38]. Henriet, L. and D. Guillemot, Pharmaco-épidémiologie des résistances, consommation des antibiotiques. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 2000. **30**: p. s160-s163.
- [39]. Maugat, S., et al., Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France: nécessité d'une mobilisation déterminée et durable. 2016.
- [40]. Monnet, D. Consommation d'antibiotiques et résistance bactérienne. in *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation*. 2000. Elsevier.
- [41]. Vernhet, A., P. Licznar-Fajardo, and E. Jumas-Bilak, Antibiorésistance, quels rôles pour le pharmacien d'officine ? *Actualités Pharmaceutiques*, 2016. **55**(556): p. 37-40.
- [42]. Bush, K., Antibacterial drug discovery in the 21st century. *Clinical Microbiology and Infection*, 2004. **10**: p. 10-17.
- [43]. Guillemot, D., Approche pharmaco-épidémiologique de la résistance bactérienne aux antibiotiques. *Revue Française des laboratoires*, 2003. **2003**(354): p. 53-55.
- [44]. Bevilacqua, S., Evaluation de l'impact d'une équipe opérationnelle en infectiologie sur la consommation et le coût des antibiotiques au CHU de Nancy: essai d'intervention contrôlé. 2011, Université Henri Poincaré-Nancy 1.

- [45]. Mangin, L., Antibiotiques et résistances: enquête sur les connaissances et les comportements du grand public. 2016, Université de Lorraine.
- [46]. Palumbi, S.R., Humans as the world's greatest evolutionary force. *Science*, 2001. **293**(5536): p. 1786-1790.
- [47]. O'Connell, K.M., et al., Combating multidrug-resistant bacteria: current strategies for the discovery of novel antibacterials. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2013. **52**(41): p. 10706-33.
- [48]. Stein, G.E. and L.B. Johnson, Ceftaroline: A Novel Cephalosporin with Activity against Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical Infectious Diseases*, 2011. **52**(9): p. 1156-1163.
- [49]. Laudano, J.B., Ceftaroline fosamil: a new broad-spectrum cephalosporin. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 2011. **66**(suppl_3): p. iii11-iii18.
- [50]. Lemaoui, C.E., et al., Stratégies actuelles de lutte contre la résistance aux antibiotiques. *Journal des Anti-infectieux*, 2017. **19**(1): p. 12-19.
- [51]. Campanile, F., et al., Bactericidal activity of ceftobiprole combined with different antibiotics against selected Gram-positive isolates. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 2019. **93**(1): p. 77-81.
- [52]. Abadie, J., Antibiotiques: de la résistance aux nouvelles thérapeutiques. 2017.
- [53]. Lin, S.-W., P.L. Carver, and D.D. DePestel, Dalbavancin: a new option for the treatment of gram-positive infections. *Annals of Pharmacotherapy*, 2006. **40**(3): p. 449-460.
- [54]. Cattoir, V. and C. Daurel, Quelles nouveautés en antibiothérapie? *Médecine et maladies infectieuses*, 2010. **40**(3): p. 135-154.
- [55]. Montecalvo, M.A., Ramoplanin: a novel antimicrobial agent with the potential to prevent vancomycin-resistant enterococcal infection in high-risk patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2003. **51**(suppl_3): p. iii31-iii35.

- [56]. Wright, H., R.A. Bonomo, and D.L. Paterson, New agents for the treatment of infections with Gram-negative bacteria: restoring the miracle or false dawn? *Clinical Microbiology and Infection*, 2017. **23**(10): p. 704-712.
- [57]. Carmeli, Y., et al., Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. *The Lancet Infectious Diseases*, 2016. **16**(6): p. 661-673.
- [58]. Wagenlehner, F.M., et al., Ceftazidime-avibactam Versus Doripenem for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections, Including Acute Pyelonephritis: RECAPTURE, a Phase 3 Randomized Trial Program. *Clinical Infectious Diseases*, 2016. **63**(6): p. 754-762.
- [59]. Mahajan, R., Bedaquiline: first FDA-approved tuberculosis drug in 40 years. *International Journal of Applied and Basic Medical Research*, 2013. **3**(1): p. 1.
- [60]. Guglielmetti, L. and J. Robert, Bédacuiline : de l'in vitro aux essais cliniques d'un nouvel antituberculeux. *Journal des Anti-infectieux*, 2015. **17**(2): p. 60-66.
- [61]. Monneret, C., À propos des ivacaftor, bédacuiline, florbétapir F18 et propranolol. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 2014. **72**(4): p. 229-237.
- [62]. de Jonge, M.R., et al., A computational model of the inhibition of *Mycobacterium tuberculosis* ATPase by a new drug candidate R207910. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 2007. **67**(4): p. 971-980.
- [63]. Hards, K., et al., Bactericidal mode of action of bedaquiline. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2015. **70**(7): p. 2028-2037.
- [64]. Diacon, A.H., et al., Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *New England Journal of Medicine*, 2014. **371**(8): p. 723-732.
- [65]. Reissier, S., Daptomycine et infections sévères à entérocoques. *Journal des Anti-infectieux*, 2016. **18**(4): p. 177-181.

- [66]. Tran, T.T., J.M. Munita, and C.A. Arias, Mechanisms of drug resistance: daptomycin resistance. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2015. **1354**(1): p. 32-53.
- [67]. Luther, M.K., et al., Activity of daptomycin or linezolid in combination with rifampin or gentamicin against biofilm-forming *Enterococcus faecalis* or *E. faecium* in an in vitro pharmacodynamic model using simulated endocardial vegetations and an in vivo survival assay using *Galleria mellonella* larvae. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2014. **58**(8): p. 4612-4620.
- [68]. Smith, K., et al., Comparison of biofilm-associated cell survival following in vitro exposure of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilms to the antibiotics clindamycin, daptomycin, linezolid, tigecycline and vancomycin. *International journal of antimicrobial agents*, 2009. **33**(4): p. 374-378.
- [69]. Humphries, R.M., S. Pollett, and G. Sakoulas, A current perspective on daptomycin for the clinical microbiologist. *Clinical microbiology reviews*, 2013. **26**(4): p. 759-780.
- [70]. Cattoir, V. and P. Tattevin, Fidaxomicine, un nouveau traitement pour les infections à *Clostridium difficile*. *Journal des Anti-infectieux*, 2012. **15**(1): p. 32-38.
- [71]. Artsimovitch, I., J. Seddon, and P. Sears, Fidaxomicin is an inhibitor of the initiation of bacterial RNA synthesis. *Clinical infectious diseases*, 2012. **55**(suppl_2): p. S127-S131.
- [72]. Bouillant, L., F. Babakhani, and A. Sonenshein. Fidaxomicin inhibits *Clostridium difficile* toxin synthesis and sporulation. in 51st Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL. 2011.
- [73]. Chen, J., et al., β -Lactamase inhibitors: an update. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 2013. **13**(13): p. 1846-1861.
- [74]. Bush, K., Improving known classes of antibiotics: an optimistic approach for the future. *Current opinion in pharmacology*, 2012. **12**(5): p. 527-534.

- [75]. Kuti, J.L., et al., Microbiological activity of ceftolozane/tazobactam, ceftazidime, meropenem, and piperacillin/tazobactam against *Pseudomonas aeruginosa* isolated from children with cystic fibrosis. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 2015. **83**(1): p. 53-55.
- [76]. Olsen, I., New promising β -lactamase inhibitors for clinical use. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2015. **34**(7): p. 1303-1308.
- [77]. Soroka, D., et al., Inhibition of β -lactamases of mycobacteria by avibactam and clavulanate. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2017. **72**(4): p. 1081-1088.
- [78]. Zhanel, G.G., et al., Ceftazidime-avibactam: a novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination. *Drugs*, 2013. **73**(2): p. 159-177.
- [79]. Aktaş, Z., C. Kayacan, and O. Oncul, In vitro activity of avibactam (NXL104) in combination with β -lactams against Gram-negative bacteria, including OXA-48 β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *International journal of antimicrobial agents*, 2012. **39**(1): p. 86-89.
- [80]. Hirsch, E.B., et al., In vitro activity of MK-7655, a novel β -lactamase inhibitor, in combination with imipenem against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2012. **56**(7): p. 3753-3757.
- [81]. Lucasti, C., et al., Phase 2, dose-ranging study of relebactam with imipenem-cilastatin in subjects with complicated intra-abdominal infection. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2016. **60**(10): p. 6234-6243.
- [82]. Ciccaglione, A.F., et al., A Triple and Quadruple Therapy with Doxycycline and Bismuth for First-Line Treatment of *Helicobacter pylori* Infection: A Pilot Study. *Helicobacter*, 2015. **20**(5): p. 390-396.
- [83]. Bouyssou, C., Une nouvelle approche thérapeutique pour l'éradication de *Helicobacter pylori*. *Actualités Pharmaceutiques*, 2014. **53**(536): p. 31-35.
- [84]. Blin, P., et al., Étude pharmacocinétique et de sécurité du Pylera® en pratique courante en France: étude SAPHARY. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 2017. **65**: p. S120-S121.

- [85]. ABABOU, M., Résistance d'*Helicobacter pylori* aux antibiotiques, actualités et méthodes de diagnostic. 2018.
- [86]. Kon, K.V. and M.K. Rai, Plant essential oils and their constituents in coping with multidrug-resistant bacteria. *Expert review of anti-infective therapy*, 2012. **10**(7): p. 775-790.
- [87]. Brenes, A. and E. Roura, Essential oils in poultry nutrition: Main effects and modes of action. *Animal Feed Science and Technology*, 2010. **158**(1-2): p. 1-14.
- [88]. Santoyo, S., et al., Chemical composition and antimicrobial activity of *Rosmarinus officinalis* L. essential oil obtained via supercritical fluid extraction. *Journal of food protection*, 2005. **68**(4): p. 790-795.
- [89]. Talbaoui, A., et al., Chemical composition and antibacterial activity of essential oils from six Moroccan plants. *Journal of Medicinal Plants Research*, 2012. **6**(31): p. 4593-4600.
- [90]. Rios, J. and M. Recio, Medicinal plants and antimicrobial activity. *Journal of ethnopharmacology*, 2005. **100**(1-2): p. 80-84.
- [91]. El Amri, J., et al., Étude de l'activité antibactérienne des huiles essentielles de *Teucrium capitatum* L et l'extrait de *Silène vulgaris* sur différentes souches testées. *Journal of Applied Biosciences*, 2014. **82**(1): p. 7481-7492.
- [92]. Lakhdar, L., et al., Antibacterial activity of essential oils against periodontal pathogens: a qualitative systematic review. *Odontostomatol Trop*, 2012. **35**(140): p. 38-46.
- [93]. Bakkali, F., et al., Biological effects of essential oils—a review. *Food and chemical toxicology*, 2008. **46**(2): p. 446-475.
- [94]. Bouyahya, A., et al., Résistance aux antibiotiques et mécanismes d'action des huiles essentielles contre les bactéries. *Phytothérapie*, 2017: p. 1-11.
- [95]. Bouhdid, S., et al., Les huiles essentielles de l'origan compact et de la cannelle de Ceylan: pouvoir antibactérien et mécanisme d'action. *Journal de Pharmacie Clinique*, 2012. **31**(3): p. 141-148.

- [96]. Saidi, M. and N.E. Oukil, Evaluation de l'activité antibactérienne de combinaisons d'huiles essentielles et d'antibiotiques. 2016: p. 13.
- [97]. Chouhan, S., K. Sharma, and S. Guleria, Antimicrobial activity of some essential oils—present status and future perspectives. *Medicines*, 2017. **4**(3): p. 58.
- [98]. EP, O., Adnane Remmal (Maroc) [Internet]. Disponible sur: https://www.epo.org/learning-events/europeaninventor/finalists/2017/remmal_fr.html, [Consulté le 18 février 2019].
- [99]. Capitale, SON ANTIBIOTIQUE AUX HUILES ESSENTIELLES VA TERRASSER LES BACTÉRIES ULTRARÉSISTANTES SANTÉ Disponible sur <https://www.capital.fr/entreprises-marches/son-antibiotique-aux-huiles-essentielles-va-terrasser-les-bacteries-ultraresistantes-1232977>, [Consulté le 18 Février 2019].
- [100]. Rosato, A., et al., In vitro synergistic action of certain combinations of gentamicin and essential oils. *Current medicinal chemistry*, 2010. **17**(28): p. 3289-3295.
- [101]. Duarte, A., et al., Synergistic activity of coriander oil and conventional antibiotics against *Acinetobacter baumannii*. *Phytomedicine*, 2012. **19**(3): p. 236-238.
- [102]. D'Arrigo, M., et al., Synergism and postantibiotic effect of tobramycin and *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Phytomedicine*, 2010. **17**(5): p. 317-22.
- [103]. Palaniappan, K. and R.A. Holley, Use of natural antimicrobials to increase antibiotic susceptibility of drug resistant bacteria. *Int J Food Microbiol*, 2010. **140**(2-3): p. 164-8.
- [104]. Knezevic, P., et al., Antimicrobial activity of *Eucalyptus camaldulensis* essential oils and their interactions with conventional antimicrobial agents against multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii*. *Journal of ethnopharmacology*, 2016. **178**: p. 125-136.
- [105]. Boonyanugomol, W., et al., In vitro synergistic antibacterial activity of the essential oil from *Zingiber cassumunar* Roxb against extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* strains. *Journal of infection and public health*, 2017. **10**(5): p. 586-592.

- [106]. Hanack, K., K. Messerschmidt, and M. Listek, Antibodies and Selection of Monoclonal Antibodies. *Adv Exp Med Biol*, 2016. **917**: p. 11-22.
- [107]. Donazzolo, Y., T. Bejan-Angoulvant, and D. Ternant, Chapitre 25 - Anticorps monoclonaux, in *Pharmacologie Cardio-Vasculaire et Respiratoire*. 2016, Elsevier Masson: Paris. p. 211-218.
- [108]. Tschudin-Sutter, S. Infectiologie: Traitements par anticorps pour les infections bactériennes: exemple du bezlotoxumab. in *Forum Médical Suisse*. 2018. EMH Media.
- [109]. Morrison, C., Antibacterial antibodies gain traction. 2015, Nature Publishing Group.
- [110]. Tse, B.N., et al., Challenges and opportunities of nontraditional approaches to treating bacterial infections. *Clinical Infectious Diseases*, 2017. **65**(3): p. 495-500.
- [111]. Wilcox, M.H., et al., Bezlotoxumab for prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection. *New England Journal of Medicine*, 2017. **376**(4): p. 305-317.
- [112]. Dieterle, M.G. and V.B. Young, Reducing recurrence of *C. difficile* infection. *Cell*, 2017. **169**(3): p. 375.
- [113]. Mion, S., et al. Empêcher les bactéries de communiquer: diviser pour mieux soigner. in *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 2018. Elsevier.
- [114]. Chen, G., et al., A strategy for antagonizing quorum sensing. *Molecular cell*, 2011. **42**(2): p. 199-209.
- [115]. Ducrot, C., et al., Perspectives d'alternatives thérapeutiques antimicrobiennes aux antibiotiques en élevage. *INRA Productions Animales*, 2017. **30**(1): p. 77-88.
- [116]. Franci, G., et al., Silver nanoparticles as potential antibacterial agents. *Molecules*, 2015. **20**(5): p. 8856-8874.
- [117]. Hsueh, Y.-H., et al., ZnO nanoparticles affect *Bacillus subtilis* cell growth and biofilm formation. *PLoS One*, 2015. **10**(6): p. e0128457.

- [118]. Marslin, G., et al., PEGylated ofloxacin nanoparticles render strong antibacterial activity against many clinically important human pathogens. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2015. **132**: p. 62-70.
- [119]. Hemeg, H.A., Nanomaterials for alternative antibacterial therapy. *International journal of nanomedicine*, 2017. **12**: p. 8211-8225.
- [120]. Brooks, B.D. and A.E. Brooks, Therapeutic strategies to combat antibiotic resistance. *Advanced drug delivery reviews*, 2014. **78**: p. 14-27.
- [121]. Bhatt, D., et al., Nanotechnology Solutions to Combats Superbugs. 2013, Nanowerk.
- [122]. de Pablo, E., et al., Nebulised antibiotherapy: conventional versus nanotechnology-based approaches, is targeting at a nano scale a difficult subject? *Ann Transl Med*, 2017. **5**(22): p. 448.
- [123]. Diab, R., Apport de la nanotechnologie dans le domaine de l'antibiothérapie. 2015, Université de Lorraine.
- [124]. Cipolla, D., I. Gonda, and H.-K. Chan, Liposomal formulations for inhalation. *Therapeutic delivery*, 2013. **4**(8): p. 1047-1072.
- [125]. Cipolla, D., et al., Lipid-based carriers for pulmonary products: preclinical development and case studies in humans. *Advanced drug delivery reviews*, 2014. **75**: p. 53-80.
- [126]. Rios, A.C., et al., Alternatives to overcoming bacterial resistances: state-of-the-art. *Microbiological research*, 2016. **191**: p. 51-80.
- [127]. Vlieghe, P., et al., Synthetic therapeutic peptides: science and market. *Drug discovery today*, 2010. **15**(1-2): p. 40-56.
- [128]. Baltzer, S.A. and M.H. Brown, Antimicrobial Peptides – Promising Alternatives to Conventional Antibiotics. *Journal of Molecular Microbiology and Biotechnology*, 2011. **20**(4): p. 228-235.
- [129]. Bourlioux, P., De quelles alternatives notre arsenal thérapeutique anti-infectieux dispose-t-il face aux bactéries multi-résistantes ? *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 2013. **71**(3): p. 150-158.

- [130]. BACHEM, Antimicrobial peptides in clinical development,. Disponible sur : <http://www.bachem.com/service-support/newsletter/peptide-trends-june-2016/>, [Consulté le 10 MARS 2019].
- [131]. Poulin, N., Synthèse et caractérisation d'analogues de peptides antimicrobiens riches en arginines. 2017.
- [132]. Hoelzer, K., et al., Vaccines as alternatives to antibiotics for food producing animals. Part 1: challenges and needs. *Vet Res*, 2018. **49**(1): p. 64.
- [133]. Gagneux-Brunon, A., et al., Les vaccins dans la prévention des infections associées aux soins. *Journal des Anti-infectieux*, 2017. **19**(3-4): p. 134-146.
- [134]. Giersing, B.K., et al., Status of vaccine research and development of vaccines for *Staphylococcus aureus*. *Vaccine*, 2016. **34**(26): p. 2962-2966.
- [135]. Frenck, R.W., Jr., et al., Safety, tolerability, and immunogenicity of a 4-antigen *Staphylococcus aureus* vaccine (SA4Ag): Results from a first-in-human randomised, placebo-controlled phase 1/2 study. *Vaccine*, 2017. **35**(2): p. 375-384.
- [136]. Gateau, C., et al., Infections à *Clostridium difficile*. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2018. **2018**(505): p. 48-56.
- [137]. McIntosh, E.D.G., Healthcare-associated infections: potential for prevention through vaccination. *Therapeutic advances in vaccines and immunotherapy*, 2018. **6**(1): p. 19-27.
- [138]. Priebe, G.P. and J.B. Goldberg, Vaccines for *Pseudomonas aeruginosa*: a long and winding road. *Expert review of vaccines*, 2014. **13**(4): p. 507-519.
- [139]. Vincent, J.-L., Vaccine development and passive immunization for *Pseudomonas aeruginosa* in critically ill patients: a clinical update. *Future microbiology*, 2014. **9**(4): p. 457-463.
- [140]. Sohier, J., Le retour de la phagothérapie. Et pourquoi pas.... 2012.
- [141]. Carminati, A., et al., Phagothérapie: une alternative à l'antibiothérapie? *Revue médicale suisse*, 2016. **12**(533): p. 1676-1677.

- [142]. Dublanchet, A. and O. Patey, La phagothérapie : passé et avenir (faits nouveaux et procédure[s] pour une réhabilitation). *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 2011. **26**(4): p. 165-175.
- [143]. Abedon, S.T., et al., Phage treatment of human infections. *Bacteriophage*, 2011. **1**(2): p. 66-85.
- [144]. Dublanchet, A., Des virus pour combattre les infections: la phagothérapie: renouveau d'un traitement au secours des antibiotiques. 2009: Favre.
- [145]. Dublanchet, A., La phagothérapie au XXIe siècle. Première partie: que pourrait-elle apporter aujourd'hui? *Antibiotiques*, 2008. **10**(4): p. 209-218.
- [146]. Dufour, N. and L. Debarbieux, La phagothérapie-Une arme crédible face à l'antibiorésistance. *médecine/sciences*, 2017. **33**(4): p. 410-416.
- [147]. Ravat, F., P. Jault, and J. Gabard, Bactériophages et phagothérapie: Utilisation de Virus Naturels pour traiter les infections bactériennes. *Annals of Burns and Fire Disasters*, 2015. **28**(1): p. 13.
- [148]. Abedon, S.T., et al., Editorial: Phage Therapy: Past, Present and Future. *Front Microbiol*, 2017. **8**: p. 981.
- [149]. IBNOURRAS, S., Etude de la perception de la phagothérapie et la larvothérapie chez les patients et les prescripteurs au Maroc. 2017.
- [150]. Fleischmann, W., M. Grassberger, and R. Sherman, Maggot therapy: a handbook of maggot-assisted wound healing. 2004: Georg Thieme Verlag.
- [151]. Prete, P.E., Growth effects of *Phaenicia sericata* larval extracts on fibroblasts: mechanism for wound healing by maggot therapy. *Life sciences*, 1997. **60**(8): p. 505-510.
- [152]. Chambers, L., et al., Degradation of extracellular matrix components by defined proteinases from the greenbottle larva *Lucilia sericata* used for the clinical debridement of non-healing wounds. *British Journal of Dermatology*, 2003. **148**(1): p. 14-23.

- [153]. McKeever, D.C., The classic: maggots in treatment of osteomyelitis: a simple inexpensive method. *Clinical orthopaedics and related research*, 2008. **466**(6): p. 1329-1335.
- [154]. Nigam, Y., et al., Maggot therapy: the science and implication for CAM Part I— history and bacterial resistance. *Evidence-based complementary and Alternative Medicine*, 2006. **3**(2): p. 223-227.
- [155]. Sherman, R.A., Maggot therapy takes us back to the future of wound care: new and improved maggot therapy for the 21st century. *Journal of diabetes science and technology*, 2009. **3**(2): p. 336-344.
- [156]. Lee, D.S., S. Sinno, and A. Khachemoune, Honey and wound healing. *American journal of clinical dermatology*, 2011. **12**(3): p. 181-190.
- [157]. Tonks, A.J., et al., Honey stimulates inflammatory cytokine production from monocytes. *Cytokine*, 2003. **21**(5): p. 242-247.
- [158]. Du Toit, D. and B. Page, An in vitro evaluation of the cell toxicity of honey and silver dressings. *Journal of wound care*, 2009. **18**(9): p. 383-389.
- [159]. Jull, A.B., A. Rodgers, and N. Walker, Honey as a topical treatment for wounds. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(4): p. Cd005083.
- [160]. Wahdan, H.A., Causes of the antimicrobial activity of honey. *Infection*, 1998. **26**(1): p. 26-31.
- [161]. Ruppé, É. and A. Andremont, Le microbiote intestinal est l'avenir de la multirésistance bactérienne. *Journal des Anti-infectieux*, 2013. **15**(4): p. 166-177.
- [162]. Wellington, E.M., et al., The role of the natural environment in the emergence of antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. *The Lancet infectious diseases*, 2013. **13**(2): p. 155-165.
- [163]. Tarkkanen, A.-M., et al., P1A recombinant β -lactamase prevents emergence of antimicrobial resistance in gut microflora of healthy subjects during intravenous administration of ampicillin. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2009. **53**(6): p. 2455-2462.

- [164]. Khoder, M., et al., Removal of residual colonic ciprofloxacin in the rat by activated charcoal entrapped within zinc-pectinate beads. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2010. **41**(2): p. 281-288.
- [165]. Van Nood, E., et al., Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *New England Journal of Medicine*, 2013. **368**(5): p. 407-415.
- [166]. Gough, E., H. Shaikh, and A.R. Manges, Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clinical infectious diseases*, 2011. **53**(10): p. 994-1002.
- [167]. Barbut, F., et al., Le transfert de flore digestive : une revue de la littérature. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 2015. **73**(1): p. 13-21.
- [168]. MacDougall, C. and R.E. Polk, Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clinical microbiology reviews*, 2005. **18**(4): p. 638-656.
- [169]. Willemsen, I., et al., Appropriateness of antimicrobial therapy: a multicentre prevalence survey in the Netherlands, 2008–2009. *Eurosurveillance*, 2010. **15**(46): p. 19715.
- [170]. Cosgrove, S.E., et al., Impact of different methods of feedback to clinicians after postprescription antimicrobial review based on the Centers For Disease Control and Prevention's 12 Steps to Prevent Antimicrobial Resistance Among Hospitalized Adults. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 2007. **28**(6): p. 641-646.
- [171]. Lesprit, P. and C. Brun-Buisson, Hospital antibiotic stewardship. *Current opinion in infectious diseases*, 2008. **21**(4): p. 344-349.
- [172]. Davey, P., et al., Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(4).
- [173]. Sabuncu, E., et al., Significant reduction of antibiotic use in the community after a nationwide campaign in France, 2002–2007. *PLoS medicine*, 2009. **6**(6): p. e1000084.
- [174]. Ogawa, A. and M. Maeda. Development of a new-type riboswitch using an aptazyme and an anti-RBS sequence. in *Nucleic Acids Symposium Series*. 2007. Oxford University Press.

- [175]. Mulhbachter, J., et al., Novel riboswitch ligand analogs as selective inhibitors of guanine-related metabolic pathways. *PLoS pathogens*, 2010. **6**(4): p. e1000865.
- [176]. Suree, N., M. Jung, and R. Clubb, Recent advances towards new anti-infective agents that inhibit cell surface protein anchoring in *Staphylococcus aureus* and other gram-positive pathogens. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 2007. **7**(10): p. 991-1000.
- [177]. Loquet, A., et al., Atomic model of the type III secretion system needle. *Nature*, 2012. **486**(7402): p. 276.
- [178]. Bai, H., et al., Antisense antibiotics: a brief review of novel target discovery and delivery. *Current drug discovery technologies*, 2010. **7**(2): p. 76-85.
- [179]. Saleem, M., et al., Platensimycin and its relatives: a recent story in the struggle to develop new naturally derived antibiotics. *Natural product reports*, 2011. **28**(9): p. 1534-1579.
- [180]. Lin, L., et al., Inhibition of LpxC protects mice from resistant *Acinetobacter baumannii* by modulating inflammation and enhancing phagocytosis. *MBio*, 2012. **3**(5): p. e00312-12.
- [181]. Zervosen, A., et al., Synthesis and evaluation of boronic acids as inhibitors of penicillin binding proteins of classes A, B and C. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 2012. **20**(12): p. 3915-3924.
- [182]. Filutowicz, M., et al., Bacterial conjugation-based antimicrobial agents. *Plasmid*, 2008. **60**(1): p. 38-44.
- [183]. Senn, L., R. Sommerstein, and N. Troillet. Prévenir les infections associées aux soins en 2017. in *Forum Médical Suisse*. 2017. EMH Media.
- [184]. mondiale de la Santé, O., Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens. 2016.
- [185]. Reymond, V.v.G.J.-P. and P.E.E.G.N. Troillet, L'utilisation rationnelle des antibiotiques: un objectif interdisciplinaire. *Rev Med Suisse*, 2004: p. 24045.

- [186]. Didouh, M., et al., Les déterminants de la prescription des antibiotiques à l'hôpital. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 2018. **66**: p. S153.
- [187]. Holmes, K.K., et al., Major Infectious Diseases: Key Messages from Disease Control Priorities, Third Edition, in Major Infectious Diseases, rd, et al., Editors. 2017, The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank (c) 2017 International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank.: Washington (DC).
- [188]. BENLAHSEN, S., Acquisition bactérienne des gènes de résistance aux antibiotiques. 2018.
- [189]. 88, L.O.N., RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES : UNE RESPONSABILITÉ PARTAGÉE. Disponible sur : <https://pharmacie.ma/uploads/pdfs/resistances-aux-antibiotique-une-responsabilite-partagee-officinal-88.pdf>, Cité 15 MARS 2019.
- [190]. Marcadé, G., Tests de diagnostic rapide en bactériologie. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 2013. **28**(4): p. 167-173.
- [191]. Fosseprez, P., Antibiothérapie en pratique de ville: constat et réflexions sur le rôle du pharmacien d'officine dans la lutte contre l'antibiorésistance. 2013, Université de Lorraine.
- [192]. Brender, N., Vaincre les superbactéries: la génomique et les politiques novatrices en matière de résistance aux antimicrobiens. 2016.
- [193]. Hidri, N. and M.-C. Ploy, Instauration et surveillance d'un traitement antibiotique, in *Bactériologie Médicale*. 2011, Elsevier. p. 585-593.
- [194]. Organization, W.H., Antimicrobial resistance in the Eastern Mediterranean Region. 2017, World Health Organization. Regional Office for the Eastern Mediterranean.
- [195]. française., R., 1 ère réunion du comité interministériel pour la santé maîtriser la résistance bactérienne aux antibiotiques. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/feuille_de_route_antibioresistance_nov_2016.pdf [Cité le 22 février 2019], 17 novembre 2016.

- [196]. Mounier, M., Le pharmacien et la lutte contre les infections nosocomiales. *Actualités Pharmaceutiques Hospitalières*, 2005. **1**(1): p. 60-62.
- [197]. Saulnier, J., Amélioration de la qualité de l'antibiothérapie: rôle du pharmacien en amont de la prescription médicale. *Médecine et maladies infectieuses*, 2003. **33**: p. 13-27.



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 publique, 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 la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي

- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.

- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترف.

- 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.

- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 62

سنة : 2019

الإستراتيجيات الحالية لمكافحة مقاومة المضادات الحيوية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2019

من طرف

السيدة خديجة امري

المزودة في 21 فبراير 1993 بسلا

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : مقاومة المضادات الحيوية؛ البكتيريا؛ إستراتيجيات مكافحة ؛
مستجدات؛ الوقاية

أعضاء لجنة التحكيم:

| | |
|------|--|
| رئيس | السيد ياسين سخسوخ |
| مشرف | أستاذ في علم الأحياء الدقيقة السيد جواد الحارثي |
| عضو | أستاذ في الكيمياء العلاجية السيد رشيد النجاري |
| عضو | أستاذ في علم الصيدلة النباتية السيد يونس رحالي |
| | أستاذ في الصيدلة الغالينية |