



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



Année : 2021

Thèse N° : 23

# La résistance bactérienne aux antibiotiques : Apparition et stratégies de lutte

---

THÈSE

*Présentée et soutenue publiquement le : / /2021*

PAR

**Madame KAWTAR EL HARRAK**

*Née le 24 Mars 1994*

**POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE**

---

**Mots Clés** : Antibiotique ; Bactéries ; Lutte ; Résistance

---

**Membres du Jury** :

**Monsieur Mimoun ZOUHDI**

Professeur de Microbiologie

**Monsieur Yassine SEKHSOKH**

Professeur de Microbiologie

**Monsieur Ahmed GAOUZI**

Professeur de Pédiatrie

**Madame Mariama CHADLI**

Professeur de Microbiologie

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

رَبِّ أَوْزَعْنِي أَنْ أَشْكُرَ  
نِعْمَتَكَ الَّتِي أَنْعَمْتَ  
عَلَيَّ وَعَلَىٰ وَالِدَيَّ  
وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا  
تَرْضَاهُ وَأَصْلِحْ  
لِي فِي دِينِي  
وَأَنْ تَبْتَ إِلَيَّ  
وَأَنْ مِّنَ  
الْمُسْلِمِينَ

سورة النمل





**UNIVERSITE MOHAMMED V**

**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**

**RABAT**

**1. 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 :**

<b><i>Doyen</i></b>	<b>Professeur Mohamed ADNAOUI</b>
<b><i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines</i></b>	<b>Professeur Brahim LEKEHAL</b>
<b><i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i></b>	<b>Professeur Toufiq DAKKA</b>
<b><i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i></b>	<b>Professeur Younes RAHALI</b>
<b><i>Secrétaire Général</i></b>	<b>Mr. Mohamed KARRA</b>

*\* Enseignants Militaires*

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### 2. PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

#### Décembre 1984

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

#### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <i>Doyen de la FMPR</i>
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

#### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique	
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie	Réanimation

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation- <i>Doyen de FMPO</i>
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUHA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophthalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique <i>Méd. Chef Maternité</i>

#### des Orangers

Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie- <i>Dir. du Centre National PV</i>

#### Rabat

Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique_
-------------------	-----------------------

#### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale <i>Doyen de FMPT</i>
Pr. BENSOUHA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

#### Mars 1994

*Enseignants Militaires*

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
**la FMPA**  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

#### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
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. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

#### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

#### **\* Enseignants Militaires**

**Novembre 1997**  
Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de**

Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale – **Directeur du CHIS**  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie – Obstétrique  
Dermatologie

Urologie **Inspecteur du SSM**  
Pédiatrie  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie **Directeur HMI Mohammed V**

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie

Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie **Directeur Hôp. Ar-razi Salé**  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

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

Neurologie **Doyen de la FMP Abulcassis**  
Abdesslam Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR 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. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie **Directeur Hôp. My Youssef**  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
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. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Cheikh Zaid**  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
\* *Enseignants Militaires*  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOACHANE Thami

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie

Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
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. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
**Acad. Est.**  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

### **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. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
\* *Enseignants Militaires*  
Pr. JAAPAR Abdelomab  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. OUIJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed

Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie - ***Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa***  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale ***Directeur Hôpital Ibn Sina***  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique ***V-D chargé Aff***  
  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie ***Dir.-Adj.HMI Mohammed V***  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Gynécologie Obstétrique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale

Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

#### **Janvier 2004**

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

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

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Cardiologie *(mise en disponibilité)*  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

#### **AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L

Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*

**Ibn Sina Marr.**

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
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. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

**Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi \*  
Pr. AMHAJJI Larbi \*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed \*  
Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
Pr. BENZIANE Hamid \*  
Pr. BOUTIMZINE Nouridine  
Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
Pr. EHRICHI Abdelkader\*  
Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid \*  
Pr. ICHOU Mohamed \*  
Pr. ISMAILI Nadia

Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire. **Directeur Hôpital**

Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

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

Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LOUZI Lhoussain \*  
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

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali \*  
Pr. AGADR Aomar \*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
Pr. AKHADDAR Ali \*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. BELYAMANI Lahcen \*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
Pr. BOUI Mohammed \*  
Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
\* *Enseignants Militaires*  
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 Lamyia  
Pr. LAMSAOURI Jamal \*

Radiothérapie  
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

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie ***Directeur Hôp. des Spécialités***  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie-orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Chimie Thérapeutique

Pr. MARMADÉ Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

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 *Directeur ERSSM*  
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  
Anatomie Pathologique

### **Decembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

### **Mai 2012** *Enseignants Militaires*

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

Chirurgie pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Cardiologie

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina

Pharmacologie  
Toxicologie

Pr. AMRANI HANCHI Laila	Gastro-Entérologie
Pr. AMOR Mourad	Anesthésie Réanimation
Pr. AWAB Almahdi	Anesthésie Réanimation
Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENNANA Ahmed*	Informatique Pharmaceutique
Pr. BENSCHIR Mustapha *	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed *	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali *	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha *	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid *	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr. ERGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHEIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed *	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed *	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie

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 \*

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

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

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Urologie  
Hématologie Biologique  
Gynécologie-Obstétrique  
Microbiologie  
Pharmacologie  
Chirurgie Pédiatrique  
CCV  
Médecine Interne  
Généologie-Obstétrique

### **DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM 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\*

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Microbiologie  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation

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\*

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. TAHIRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### **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. ABBI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAYTI El Arbi\*  
Pr. BOUAYTI Samir\*  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
O.R.L  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Immunologie

#### **NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

#### **NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq \*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid \*  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid \*  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah \*  
Pr. BASSIR RIDA ALLAH  
Pr. BOUATTAR TARIK  
Pr. BOUFETTAL MONSEF

Néphrologie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie

Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *	Chirurgie Générale
Pr. BOUZELMAT Hicham *	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS Jalal *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAFRY Bouchaib *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa *	Anatomie Pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *	Neurochirurgie
Pr. DAMIRI Amal *	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal *	Anesthésie-réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham *	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *	Gynécologie-obstétrique
Pr. EL HJOUJI Abderrahman *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman *	Anesthésie-réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam *	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *	O.R.L
Pr. HJIRA Naoufal *	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed *	Médecine Interne
Pr. JNIE NE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham *	Chirurgie Générale
Pr. MAHFOUD Tarik *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed *	Anesthésie-réanimation
Pr. MOU TAKI ALI Youssef *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine *	Ophtalmologie
Pr. NAOUI Hafida *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL Majdouline	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI Abdelhakim *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB Rachida *	Radiologie
Pr. SBITTI Yassir *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG Omar *	Traumatologie Orthopédie
Pr. ZIDOUH Saad *	Anesthésie-réanimation

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### 3. 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 OUZZANI 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. YAGOUBI Maamar	Environnement,Eau et Hygiène	
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie	

*Mise à jour le 11/06/2020*

*KHALED Abdellah*

*Chef du Service des Ressources Humaines*

*FMPR*

*\* Enseignants Militaires*



*Dédicaces*

## *A MA TRÈS CHÈRE MÈRE : ZOÛRA EL BAKKALI*

*À la plus belle et la plus douce des mères. La personne que j'aime le plus au monde...*

*Ma vie a pris un sens via tout ce que tu m'as appris, apporté, offert, donné.*

*Grâce à toi, je suis devenue la femme que je suis aujourd'hui. Pleine d'imperfections certes, de défauts sans aucun doute, mais avant tout guidée par les valeurs que tu m'as inculquées.*

*Merci pour cela maman, merci de m'avoir offert ton amour et permis de trouver ma place dans la vie. Merci d'aimer aujourd'hui la petite fille que tu as vue grandir et donc la femme que je suis devenue.*

*Sans toi, je ne suis rien, mais grâce à toi je suis devenue médecin.*

*Votre soutien a toujours été ma force pour avancer. Quoi que je fasse ou dise je ne saurai point vous remercier comme il se doit.*

*Vous avez attendu avec impatience les fruits de ce long parcours d'endurance, Je vous dédie ce travail tout particulièrement comme le témoignage de mon éternelle reconnaissance, ma gratitude et mon profond amour.*

*Dieu tout-puissant vous protège et vous donne la santé, la longévité et le bonheur afin que je puisse vous rendre un minimum de ce que je vous dois.*

*Que Dieu vous garde pour que vous demeuriez le flambeau illuminant mon chemin.*

*Je vous adore*

## *A MON TRÈS CHER PÈRE : AHMED EL HARRAK*

*Aucune confession ne peut exprimer mon amour éternel, mon respect et ma considération pour les sacrifices que vous avez consentis pour mon bien être et mon instruction.*

*Vous avez été pour moi durant toute ma vie le père exemplaire, l'idole, l'ami et le conseiller.*

*Vous m'avez appris le sens du travail, de l'honnêteté, de l'engagement, du sérieux et de la responsabilité.*

*Vos encouragements m'ont toujours soutenu et guidé. Vos prières pour moi étaient d'un grand soutien tout au long de mes études.*

*J'espère réaliser ce jour un de vos rêves et être digne de votre nom, de votre éducation, de votre confiance et des hautes valeurs que vous m'avez inculqué.*

*Je ferai de mon mieux afin que vous soyez toujours fier de moi.*

*J'implore Dieu qu'il vous garde, vous procure santé, prospérité, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant mon chemin.*

*Je vous dédie ce travail qui grâce à vous a pu voir le jour...*

*Je vous adore*

*Que Dieu vous protège...*

*A la mémoire de mes grands-parents paternels et maternels :*

*Qui ont été toujours dans mon esprit et dans mon cœur, je vous dédie  
aujourd'hui ma réussite. Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille dans  
son éternel paradis.*

*A mes chers frères : REDA, JALAL, OTHMAN*

*Je reviens à mes années d'études où vous ne cessiez de m'apporter le soutien  
nécessaire, de m'offrir les conditions adéquates pour réussir mon parcours, et  
de me faire ressentir l'affection fraternelle.*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour et la considération que je  
vous porte.*

*Je remercie le bon Dieu de votre présence et souhaite qu'elle perdure aussi  
longtemps que je respire !*

*Vous faites certainement partie de ce travail !*

*Que Dieu vous protège !*

*À mon cher mari, mon compagnon de route : Hicham*

*Aucune dédicace, aucun mot, aucune expression aussi élaborée soit-elle, ne pourrait traduire au juste la valeur, le respect, et la reconnaissance que je te porte.*

*Avec toi à mes côtés, j'ai réussi à finir le bout du chemin qui me restait. Ton amour et ton soutien ont fait de toi mon pilier.*

*Ta patience et ta tendresse me sont inestimables et tes encouragements irremplaçables. Ces quelques lignes ne suffiront pas pour t'exprimer mon amour et ma reconnaissance.*

*Merci d'avoir été tout le temps à mes côtés et de m'avoir soutenu dans mes choix et dans tout ce que j'ai fait. Merci de m'avoir épaulée et supportée tout le long de mon travail et de m'avoir tenu la main jusqu'aux dernières lignes de cette thèse.*

*Merci d'avoir été et d'être un bon mari.*

*Puisse Dieu nous accorder santé et volonté pour faire de nous un couple uni et heureux à jamais.*

*A mon très cher fils, Anas*

*Tout petit au stade fœtal, tu m'avais accompagné durant mon parcours. Ta venue au monde m'avait immensément comblée de bonheur et de joie, mon ange.*

*Tu m'as donné la force et le courage d'affronter toutes les difficultés. Toi et moi, nous allons continuer notre chemin ensemble, que Dieu te protège et t'accorde longue Vie et bonne santé mon chéri. L'amour que je porte pour toi est infini.*

*C'est à toi mon petit prince, mon adorable trésor que maman dédie ce travail pour te dire que tu resteras toujours le rayon de soleil qui illumine ma vie. Je te souhaite tout le bonheur du monde mon bébé.*

***Tous les membres de ma famille,***

*À mes chers oncles et tante paternels : Mostapha, Mokhtar, Amina, Salama, Rokaya.*

*À mes chers tantes et oncles maternels : Khadija, Mohamed, Ahmed, Wafid, Salama,  
Fatima, Malika, Anissa, Zineb*

*À mes chers cousins : Ahmed, Mohamed, Abderrahim, Hassan, Yahya, Hamza,  
Yekhllef, Bachir, Karim, Samira, Hala, Asmae, Hafssa, Sara, Rawya, Maryama,  
Ilham, Yassir, Aboubakr, Aya, Said, Khaoula, Aicha, Fatima zohra.*

*À ma tante : Noutfia khadija, et mon oncle : Ali Noutfia*

*À mes belles Sœurs : Samira, Hafssa, Khouloud.*

*Je dédie également cette thèse à mes oncles, mes tantes, mes cousins et mes belles Sœurs  
qui ont toujours eu des sentiments bienveillants à mon égard, qui m'ont submergé  
d'amour et de considération, ainsi qu'à mes cousins et cousines avec qui je partage  
toute joie et tristesse.*

*Je vous aime !*

*À ma nièce : Tasnim et mon neveu : Salman, Je vous dédie ce travail en témoignage de  
mon amour et mon attachement.*

*Je vous souhaite un très bel avenir.*

*À tous les membres de ma belle-famille, Mes beaux-parents : Mama Rabiaa, Ba lhaj  
Mohammed, mes beaux-frères : Anouar, Rachid, Amine, mes belles sœurs Amina,  
Ikram.*

*Je vous ai toujours considéré ma famille. Vous m'avez donné de l'amitié et de l'amour  
en leur sens le plus fidèle. Que Dieu vous accorde joie et santé.*

***A mes meilleures amies : Soukaina El Hachimi, Jihane El Houssni***

*En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables  
que nous avons passés ensemble.*

*Merci de continuer à me faire croire en l'amitié, et d'avoir parsemé tout mon  
parcours de joie et de bonne humeur.*

*Merci pour le soutien dont vous avez fait montre à mon égard en tout  
temps et en toute circonstance.*

*Merci pour votre générosité et votre amour sans faille.*

*Que Dieu vous protège et vous procure joie et bonheur et que notre amitié  
reste à jamais.*

*Je vous aime.*

***A mes chères amies : Nada El Kadiri, Jihane Jellouli , Sara Noutfia ,  
Mahassin El Khayari, Alae Sassi , Ibtissam El Fassi , Chaimae El Yettefti  
, Youssra Talay , Maryam Sadokj .***

*A tous les moments qu'on a passé ensemble, à tous nos souvenirs ! Je vous  
souhaite une longue vie pleine de bonheur et de prospérité.*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon  
respect.*

*Merci pour tous les moments formidables qu'on a partagé.*

*À tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis  
involontairement de citer.*

*À tous les malades à qui je souhaite un bon rétablissement.*

*À tous les étudiants de médecine et à tous mes collègues de la  
Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat à qui je souhaite de  
réussir.*

*À toute personne m'ayant consacré un moment pour m'aider, me  
conseiller, m'encourager ou simplement me faire sourire.*



*Remerciements*

*A notre maitre et Président de thèse*

*Monsieur Mimoun ZOUHDI*

*Professeur de Microbiologie*

*Au Centre Hospitalier Universitaire de RABAT*

*Nous sommes très affectés et honorés d'avoir accepté la présidence de notre jury  
de thèse.*

*Vous nous avez accueillis avec simplicité, bonté et gentillesse.*

*Vous serez, pour nous, l'exemple de droiture et de sérieux dans l'exercice de la  
profession.*

*A notre Rapporteur de thèse*  
*Monsieur Yassine SEKHSOKH*  
*Professeur de Microbiologie*  
*A l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de*  
*RABAT*

*Nous tenons à vous exprimer notre gratitude pour l'honneur que vous nous avez accordé en acceptant de diriger ce travail.*

*Nous avons beaucoup apprécié votre gentillesse qui nous a ému au même titre que l'accueil amical que vous m'avez réservé et ce malgré vos occupations et la plénitude de votre temps.*

*Vos conseils et vos orientations nous ont été très précieux. Nous espérons être dignes de votre confiance.*

*Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de nos vifs remerciements et de notre estime.*

*A notre maitre et juge de thèse*

*Madame Mariama CHADLI*

*Professeur de Microbiologie*

*A l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de RABAT*

*Vous avez fait preuve d'une grande disponibilité et d'une grande,gentillesse.*

*Veillez, cher Maître, trouvé ici le témoignage de notre sincère reconnaissance et  
de notre grand respect.*

*A notre maitre et juge de thèse*

*Monsieur Ahmed GAOUZI*

*Professeur de Pédiatrie*

*A l'Hôpital d'enfants de RABAT*

*Nous vous remercions profondément de l'honneur que vous nous faites en  
contribuant à ce jury.*

*Que votre sérieux et votre rigueur de travail, ainsi que votre dévouement  
professionnel sans limites soient pour nous un exemple à suivre.*

*Veillez trouver, cher Maître, le témoignage de notre grande estime et de notre  
sincère reconnaissance.*



*Liste  
des abréviations*

## *Abréviations*

---

<b>ADN</b>	: Acide désoxy-ribonucléique
<b>ARN</b>	: Acide ribonucléique
<b>ATB</b>	: Antibiotique
<b>AVK</b>	: Anti vitamines K
<b>BGP/BGN</b>	: Bactérie à gram positif / négatif
<b>BHRe</b>	: Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergents
<b>BLSE</b>	: Bêta-Lactamases à Spectre Etendu
<b>BMR</b>	: Bactéries Multi-Résistantes
<b>CG+ et CG-</b>	: Cocci gram positif / Cocci gram négatif
<b>CHU</b>	: Centre Hospitalier Universitaire
<b>CMI</b>	: Concentrations Minimales Inhibitrices
<b>C1G</b>	: Céphalosporine de première Génération
<b>C2G</b>	: Céphalosporines de deuxième Génération
<b>C3G</b>	: Céphalosporines de troisième Génération
<b>C4G</b>	: Céphalosporines de quatrième Génération
<b>DCI</b>	: International commune name
<b>EARS-Net</b>	: European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
<b>EBLSE</b>	: Entérobactéries Productrices de Bêta-lactamases à Spectre Etendu
<b>EHPAD</b>	: Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
<b>EI</b>	: Effets indésirables
<b>EPC</b>	: Entérobactéries Productrices de Carbapénémases

<b>ERC</b>	: Entérobactéries résistantes aux céphalosporines de 3 <sup>ème</sup> génération
<b>ERG</b>	: Entérocoque résistant à la glycopeptides
<b>ERV</b>	: Entérocoque résistant à la vancomycine
<b>GARDP</b>	: le Partenariat mondial pour la recherche-développement d'antibiotiques
<b>GISA</b>	: Staphylococcus aureus résistant aux glycopeptides
<b>GLASS</b>	: Le système mondial de surveillance de la résistance aux antimicrobiens
<b>G6PD</b>	: Glucose 6 phosphate déshydrogénase
<b>HL</b>	: Hôpitaux locaux
<b>IACG</b>	: Le groupe de coordination inter-organisations sur la résistance aux antimicrobiens
<b>IAS</b>	: Infections associées aux soins
<b>IC</b>	: Contre-indication
<b>IM</b>	: Interactions médicamenteuses
<b>IN</b>	: Infection Nosocomiale
<b>IST</b>	: Infection Sexuellement Transmissible
<b>IV</b>	: Intra veineuse
<b>LCR</b>	: Liquide Céphalo-Rachidien
<b>MAS</b>	: Maisons d'accueil spécialisées
<b>MDR</b>	: Multidrug resistant
<b>OMS</b>	: Organisation Mondiale de la Santé
<b>OXA</b>	: Oxacillines
<b>PA</b>	: Précautions air
<b>PARC</b>	: Pseudomonas aeruginosa résistant à la céftazidim
<b>PBP</b>	: Penicillin-binding proteins

<b>PCC</b>	: précautions complémentaires de contact
<b>PCR</b>	: Polymerase chain reaction
<b>PDR</b>	: Pandrug resistant
<b>PG</b>	: Précautions gouttelettes
<b>PLP</b>	: Protéines Liant les Pénicillines
<b>PSPD</b>	: Pneumocoques de Sensibilité Diminuée à la Pénicilline
<b>SAMS</b>	: Staphylococcus aureus sensible à la méticilline
<b>SARM</b>	: Staphylocoque auréus résistant aux méthicillines
<b>SHA</b>	: Solution hydro-alcoolique
<b>SSR</b>	: Etablissements de rééducation
<b>STAR</b>	: Stratégie nationale contre la résistance aux antibiotiques
<b>TDR</b>	: Test de diagnostic rapide
<b>USLD</b>	: Unités de soins de longue durée
<b>WGS</b>	: Whole genome sequencing
<b>XDR</b>	: Extensively drug-resistant



*Liste des illustrations*

## *Listes des figures*

---

<b>Figure 1</b> : Alexander Fleming : Bactériologiste britannique .....	8
<b>Figure 2</b> : Comparaison entre la date de mise sur le marché et apparition des premières résistances.....	9
<b>Figure 3</b> : Morphologie microscopique des bactéries .....	13
<b>Figure 4</b> : Schéma simplifié de la cellule bactérienne .....	14
<b>Figure 5</b> : schémas de l'enveloppe cellulaire des bactéries à Gram positif (A) et des bactéries à Gram-négatif (B).....	16
<b>Figure 6</b> : Mode d'action des antibiotiques.....	22
<b>Figure 7</b> : Liste des bactéries résistantes aux antibiotiques selon l'OMS .....	31
<b>Figure 8</b> : Bactéries résistantes les plus fréquentes.....	35
<b>Figure 9</b> : Nombre de décès liés à l'antibiorésistance par an d'ici 2050 .....	37
<b>Figure 10</b> : Pays les plus consommateurs d'antibiotiques en Europe .....	38
<b>Figure 11</b> : Souches résistantes aux céphalosporines de 3e génération en France entre 2005-2015.....	39
<b>Figure 12</b> : Prévalence des infections nosocomiales au niveau du CHIS et CHU Fès entre 2005 et 2010.....	40
<b>Figure 13</b> : Prévalence de l'usage d'antibiotiques au niveau du CHIS et CHU Fès entre 2005-2010 .....	41
<b>Figure 14</b> : Résistances élevées des différentes espèces bactériennes .....	42
<b>Figure 15</b> : L'incidence de l'IN dans une unité de réanimation médicale au CHU Ibn Sina à Rabat .....	43
<b>Figure 16</b> : Evolution de consommation des antibiotiques au Maroc entre 2000 et 2015.....	44
<b>Figure 17</b> : Degrés de résistance des bactéries aux antibiotiques .....	45
<b>Figure 18</b> : Infographique réalisé par l'OMS reprenant les causes à la base de la résistance aux antibiotiques en médecine et en médecine vétérinaire.....	57
<b>Figure 19</b> : Transmission des bactéries résistantes de l'animal à l'homme .....	62
<b>Figure 20</b> : Voies de transmission des bactéries résistantes aux antibiotiques .....	64
<b>Figure 21</b> : Différents transfert horizontaux de gènes.....	70
<b>Figure 22</b> : Deux types de la résistance bactérienne aux antibiotiques.....	70
<b>Figure 23</b> : Cibles des antibiotiques et mécanisme de résistance aux antibiotiques .....	72
<b>Figure 24</b> : Antibiogramme standard .....	82
<b>Figure 25</b> : Principe de fonctionnement de whole genome sequencing.....	89
<b>Figure 26</b> : Indications de l'hygiène des mains de l'organisation mondiale de la santé.....	95

<b>Figure 27</b> : Prise en charge d'un patient porteur BMR en établissement hospitalier .....	102
<b>Figure 28</b> : Types d'infections associées aux soins .....	111
<b>Figure 29</b> : conseils pour un bon usage d'une antibiothérapie.....	116
<b>Figure 30</b> : Représentation graphique des différents niveaux de mesures à appliquer pour maîtriser la diffusion de la transmission croisée des BMR.....	120
<b>Figure 31</b> : Test de diagnostic rapide des angines.....	123
<b>Figure 32</b> : les interventions du pharmacien d'officine pour contrôler l'antibiorésistance ..	126
<b>Figure 33</b> : Carte des états engagés dans le système GLASS .....	131
<b>Figure 34</b> : Actions de l'axe stratégique I : Renforcer l'efficacité de la prise en charge des patients .....	135
<b>Figure 35</b> : Actions de l'axe stratégique II : Préserver l'efficacité des antibiotiques existants .....	136
<b>Figure 36</b> : Actions de l'axe stratégique III : promouvoir la recherche .....	137
<b>Figure 37</b> : Les 3 axes stratégiques du plan national de la France pour une juste utilisation des antibiotiques .....	138
<b>Figure 38</b> : Domaines d'action de la Stratégie nationale contre la résistance aux antibiotiques en Suisse.....	139

## *Liste des tableaux*

---

<b>Tableau I</b> : Principales formes de bactéries .....	12
<b>Tableau II</b> : Fonction des divers éléments de la cellule bactérienne .....	15
<b>Tableau III</b> : Différence entre les bactéries à Gram positif et les bactéries à Gram-négatif ..	18
<b>Tableau IV</b> : Classification des principales bactéries pathogènes .....	20
<b>Tableau V</b> : Famille des Béta-lactamines .....	24
<b>Tableau VI</b> : Différentes familles d'antibiotiques .....	25
<b>Tableau VII</b> : Derniers antibiotiques mis sur le marché depuis 2000 .....	29
<b>Tableau VIII</b> : Caractérisations des bactéries multi-résistantes .....	54
<b>Tableau IX</b> : Quelques exemples de résistance naturelle	68
<b>Tableau X</b> : Comparaison des mécanismes de résistance des bactéries Gram + et Gram – .....	77
<b>Tableau XI</b> : Exemples des différentes résistances selon la classe d'antibiotique .....	78
<b>Tableau XII</b> : Principaux Gènes de résistance cibles pour l'identification de l'antibio-résistance par test génotypique .....	87
<b>Tableau XIII</b> : Services concernés par la maîtrise des BMR .....	93
<b>Tableau XIV</b> : Précautions complémentaires d'hygiène en complément des précautions "standard" en fonction du mode de transmission de l'infection.....	98
<b>Tableau XV</b> : Les points clé pour la prévention des résistances bactériennes aux antibiotiques .....	108
<b>Tableau XVI</b> : Mesures préventives simples pour lutter contre l'apparition des maladies infectieuses .....	109



# *Sommaire*

<b>Introduction</b> .....	1
<b>Historique</b> .....	4
<b>Généralités</b> .....	10
1. Rappels bactériologiques : .....	11
1.1. Définition .....	11
1.2. Classification.....	12
1.3. Structure de la bactérie : .....	13
1.4. Différences entre les bactéries à Gram positif et les bactéries à Gram-négatif .....	16
1.5. Relation homme-bactérie .....	18
1.6. Diagnostic bactériologique .....	19
1.7. Classification des principales bactéries pathogènes pour l’homme .....	20
2. Rappels sur les antibiotiques : .....	21
2.1. Définition : .....	21
2.2. Mode d'action :.....	21
2.3. Classification des antibiotiques : .....	22
2.4. Principaux antibiotiques disponibles : .....	23
<b>Epidémiologie</b> .....	30
1. Le classement de l’organisation mondiale de la santé (OMS) :.....	31
2. Variabilité géographique : .....	33
2.1. Dans le monde.....	33
2.2. En France .....	38
2.3. Au Maroc .....	40
3. Bactéries multi résistantes : .....	45
3.1. Définition .....	45
3.2. Principales bactéries multi résistantes : .....	47
3.3. Mode de transmission des bactéries multi résistantes : .....	52
3.4. Caractérisation des bactéries multi résistantes :.....	53
3.5. Problématiques des infections à Bactéries Multi Résistantes : .....	55
4. Facteurs favorisants : .....	57

5. La propagation des bactéries résistantes :.....	63
<b>Physiopathologie</b> .....	66
1. Définition de l'antibiorésistance.....	67
1.1. Résistance génétique :.....	67
1.2. Résistance microbiologique :.....	67
1.3. Résistance clinique :.....	67
2. Mécanismes génétiques de l'antibiorésistance :.....	68
2.1. Résistance naturelle :.....	68
2.2. Résistance acquise.....	69
2.3. La Résistance croisée :.....	71
2.4. La Co-résistance :.....	71
3. Mécanismes biochimiques de l'antibiorésistance.....	71
3.1. Modification de la cible de l'antibiotique :.....	73
3.2. Inactivation enzymatique de l'antibiotique :.....	74
3.3. Efflux actif :.....	76
3.4. Diminution de la perméabilité membranaire :.....	77
4. Tableaux de synthèse.....	77
4.1. Comparaison entre les mécanismes de résistance des bactéries Gram + et Gram –.....	77
4.2. Les différentes résistances selon la classe d'antibiotique.....	78
Diagnostic.....	80
1. Antibiogramme.....	82
2. Test de diagnostic rapide : TDR.....	84
3. Biologie moléculaire.....	85
4. Séquençage.....	88
5. Sensibilité phénotypique et résistance génotypique : une adaptation nécessaire à l'interprétation des résultats.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
<b>Lutte contre les bactéries multi-résistantes</b> .....	91
1. Précautions standards d'hygiène.....	94
2. Précautions complémentaires d'hygiène.....	98
3. Maîtrise de la diffusion des Bactéries Multirésistantes (BMR).....	99

4.	Hiérarchisation des mesures à mettre en œuvre [86] .....	103
5.	Durée de maintien des précautions complémentaires d'hygiène .....	105
	<b>Prévention et stratégie de lutte</b> .....	<b>107</b>
I.	Stratégies de prévention selon une approche multidisciplinaire : .....	108
1.	Rôle du Médecin généraliste .....	108
1.1.	Prévenir les infections : .....	109
1.1.1.	Prévention des maladies liées à l'hygiène, assainissement, l'eau : .....	109
1.1.2.	Prévention des infections associées aux soins : .....	110
1.1.3.	Prévention des infections sexuellement transmissibles (IST).....	112
1.1.4.	Vaccination .....	113
1.2.	Utilisation rationnelle des antibiotiques .....	114
1.2.1.	Les interventions visant à garantir l'utilisation appropriée des antibiotiques	116
1.3.	Prévenir la transmission des micro-organismes : .....	119
1.3.1.	Transmission croisée .....	119
1.4.	Diagnostic sûr et traitement efficace des infections.....	120
1.4.1.	Choix de l'antibiotique. ....	121
1.4.2.	Tests d'orientation diagnostique .....	122
1.4.2.1.	Tests de diagnostic rapide en bactériologie « TDR»: .....	122
1.4.2.2.	Bandelette urinaire (BU) .....	124
2.	Rôle du pharmacien .....	125
3.	Rôle du microbiologiste.....	127
II.	Politique de gestion de l'antibiothérapie.....	128
1.	Action de l'OMS : .....	128
2.	Politiques nationales et internationales. ....	132
2.1.	Le Maroc .....	133
2.2.	La France.....	134
2.3.	En Suisse .....	138
III.	Mesures pour maîtriser l'antibiorésistance [168] .....	142
1.	Sensibilisation et communication auprès du grand public et des professionnels de santé. ....	142
2.	Formation des professionnels de santé et bon usage des antibiotiques.....	142

3. Recherche et innovation en matière de maîtrise de l'antibiorésistance. ....	142
4. Mesurer et surveiller l'antibiorésistance.....	143
5. Gouvernance et politique intersectorielles de maîtrise de l'antibiorésistance.....	143
<b>Conclusion</b> .....	144
<b>Résumés</b> .....	147
<b>Bibliographie</b> .....	152



# *Introduction*

Le XXe siècle fut marqué par les découvertes scientifiques et le progrès technologique. Parmi ces innovations, la découverte des antibiotiques a constitué une avancée majeure qui a révolutionné l'histoire de la médecine. Alexander Fleming a découvert la pénicilline et ses effets sur les bactéries en 1928. En fin de compte, nous ne mourrons plus d'infection [1]. En effet, ces nouveaux médicaments ont amélioré le pronostic des infections bactériennes fatales [2] ; dans le cadre d'une amélioration des mesures d'hygiène publique et à la vaccination, ils ont permis une chute de la mortalité due aux maladies infectieuses, dans les pays industrialisés.

Mais dès 1945 Fleming avait prévenu des risques liés à une mauvaise utilisation de sa découverte : Il indiquait, dans un article publié dans le New York Time Journal ; que « l'utilisation abusive des antibiotiques entraînera le développement de la résistance des microbes à la pénicilline, ce qui conduira à une septicémie ou une pneumonie non guérie par la pénicilline ».

Ces déclarations allaient se confirmer des années plus tard. [3-5]

Parmi les conséquences de l'amplification de ces phénomènes de résistance bactérienne on note [6,7] : l'influence de l'ATB sur l'évolution de la sensibilité bactérienne, l'apparition de souches multi résistantes à l'origine d'infections graves pouvant aboutir à l'échec thérapeutique. Actuellement la propagation de ces micro-organismes en milieu communautaire ou en milieu hospitalier aboutit à des problèmes majeurs auxquels sont confrontés les médecins.

La relation entre l'usage d'ATB et le développement d'une résistance est bien établie et acceptée par l'ensemble de la communauté médicale [8,9]. Les bactéries sont caractérisées par un pouvoir de résistance « naturelle » à certains ATB, mais elles sont également dotées d'une capacité d'adaptation extraordinaire liée à des facteurs bactériens appelés intrinsèques intéressant le mécanisme de résistance et

son expression, la nature épidémique du mécanisme de résistance (plasmides ou transposons) et le pouvoir épidémique de la souche bactérienne comme c'est le cas pour l'Entérocoque Résistant aux Glycopeptides (ERG) [10-12]. D'autres facteurs liés au contexte clinique sont impliqués : les patients âgés, les hospitalisations multiples, le terrain affaibli et les comorbidités peuvent contribuer à l'émergence et à la dissémination de résistances [13,14]. Mais l'élément principal favorisant l'émergence de ces bactéries résistantes est bel et bien la surconsommation et la mauvaise utilisation des antibiotiques.

On doit être en mesure de corriger la durée de traitement inadaptée, les posologies insuffisantes, les indications inappropriées et l'utilisation de molécules à large spectre sans désescalades du traitement [15-18].

L'explosion de ces résistances, l'émergence de bactéries « super résistantes » est un problème de santé publique qui touche autant le monde hospitalier que la médecine de ville [19-21] .

Au Maroc, malgré l'importance du sujet, aucune étude n'a été réalisée à l'échelle nationale sur l'ampleur du problème de la résistance bactérienne aux antibiotiques, mais la lutte contre celle-ci a commencé à susciter de l'intérêt.

Il est temps que toutes les classes de la société prennent conscience de la gravité de ce problème. Une politique est nécessaire pour gérer et contrôler cette résistance bactérienne [22].

Le présent travail est une étude observationnelle dont les objectifs sont :

- Décrire les mécanismes de l'antibio-résistance.
- Décrire le rôle du médecin généraliste dans la lutte contre la résistance bactérienne.



**En 1928**, Alexander Fleming et ses collaborateurs réussissent à extraire la pénicilline de cultures de la moisissure *penicillium notatum*, et cet antibiotique fut expérimenté sur des soldats blessés de la seconde guerre mondiale. Cependant, la microbiologie moderne a commencé bien avant cette date :

**03 Aout 1857**, Pasteur montre que les fermentations sont causées par des êtres vivants microscopiques. [23]

**14 Aout 1889**, Paul Vuillemin crée le mot antibiose et l'adjectif antibiotique. [23]

**1927**, Papacostas et Gallé publient « les associations microbiennes » qui recensent les antagonismes bactériens et les tentatives de « bactériothérapie », par le transfert chez le malade des antagonismes bactériens étudiés in vitro. [23]

**De 1927 à 1939**, le recueil de ces observations est poursuivi par Fleming (Penicillin, 1929) et les travaux de Shiller, notamment Weindling, qui isole et purifie la gliotoxine produite par *trichoderma lignorum*. Aucun de ces travaux ne suscite la moindre approche de médecine expérimentale. [23]

Afin de donner vie à ces observations « inertes », il faut que se déclenche un autre courant qui va se manifester en deux périodes 1930-1935, puis 1938-1940. [23]

**1927**, René J. Dubos, un spécialiste de microbiologie du sol, isole un germe du sol, enzyme capable de détruire la capsule du pneumocoque de type III (PSP III). Cet effet se produit in vivo et des souris peuvent être guéries expérimentalement de péritonite à pneumocoque, l'ère antibiotique est ouverte. [23]

**1930-1935**, l'enzyme est expérimenté pour traiter les infections à pneumocoque du lapin et des grands singes. Une production à grande échelle est mise en œuvre. Le passage à l'homme est prévu pour bientôt. Mais en 1935, G. Domagk, a clarifié les effets du prontosil (un colorant utilisé comme traitement antibiotique, à partir de laquelle les sulfamides sont ensuite dérivés). Plusieurs dérivés synthétiques ont été créés. Certains d'entre eux ont prouvés leur efficacité sur les pneumocoques. L'enzyme de Dubos ne sert plus à rien. [23]

**1938-1940** --- Les sulfamides n'ont pas tenu toutes leurs promesses. Ils ne sont pas actifs dans le pus, en particulier l'infection à *Staphylococcus pyogènes* y est presque immunisée. René Dubos utilise sa technique de « piégeage » de bactéries de sol pour trouver un micro-organisme susceptible de détruire le staphylocoque. Fin 1938, il isole la gramicidine, un oligopeptide qui n'est pas spécifique d'un type de staphylocoque, mais agit sur toutes les bactéries à gram positif. Bien supporté par la souris par voie générale, le produit se révèle en revanche toxique chez le chien. Il suscite cependant un grand enthousiasme tant dans la presse et dans le secteur de l'industrie pharmaceutique. [23]

**En 1944**, Selman Waksman et Albert Schatz ont découvert la streptomycine, le premier antibiotique contre le bacille de Koch, ce qui a permis de traiter la tuberculose. [24]

**De 1940 à 1960**, c'est l'apogée de l'antibiothérapie, de nouvelles substances ont été découvertes et une bonne partie des antibiotiques utilisés aujourd'hui sont de cette époque. De plus dès 1947, la recherche s'accélère et de multiples antibiotiques apparaissent, exemple de l'auréomycine élaboré par Duggar en 1948, la terramycine inventé par Finlay en 1950, qui sont issus de l'étude de la streptomycine». [25]

**1947**, le microbiologiste Paul R. Burkholder, a pu isoler le *Streptomyces* Venezuela, après culture par les deux chimistes, John Ehrlich et Quentin R. Bartz, ils isolèrent très rapidement le produit actif, le chloramphénicol. [26]

**En 1948**, Lloyd Conover qui travaillait chez Pfizer découvre la tétracycline.

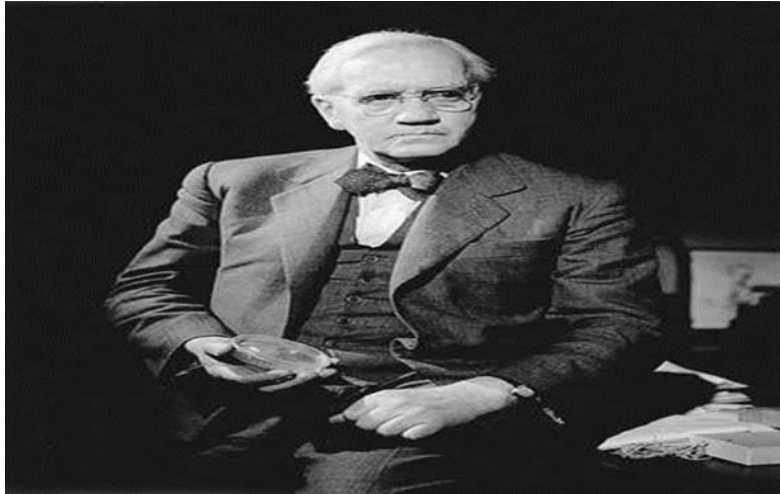
**En 1956**, la vancomycine produite naturellement par *Streptomyces orientalis* a été découverte.

**1962**, développement des quinolones.

**1980**, développement des fluoroquinolones. [27]

Ce n'est qu'en 2000, environ deux décennies après la découverte de la dernière famille d'antibiotiques, qu'un nouveau composé antibiotique, l'oxazolidinone, est apparu, dont le linézolide était le chef de file. [28]

**De 1857 jusqu'à 1940**, la découverte des antibiotiques a parcouru un long chemin et il s'agissait d'une véritable avancée médicale. Dès 1945, Fleming remarqua le développement de la résistance à la pénicilline dans son laboratoire. Pour cette raison, la même année où il a reçu le prix Nobel, il a prononcé un discours insistant sur l'usage correcte des antibiotiques de façon à ne pas favoriser des sous dosages, les pénicillines n'étant pas dangereuses même en cas de surdosage ». [29]

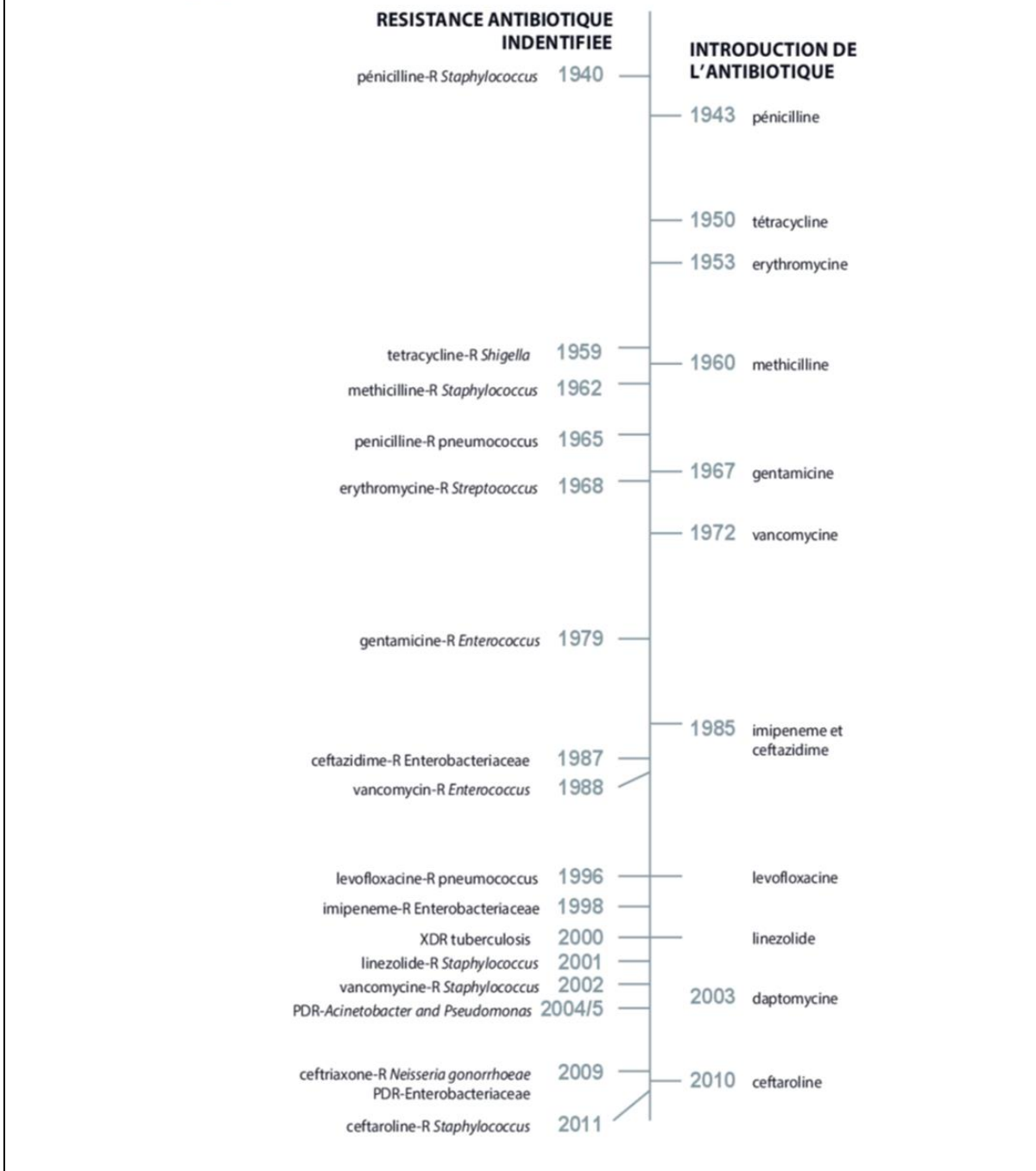


**Figure 1** : Alexander Fleming : Bactériologiste britannique [30]

Alexander Fleming (1881-1955) souligne le phénomène d'antibiose et découvre la pénicilline en 1928. Il reçoit le prix Nobel de médecine en 1945, conjointement avec Ernst Boris Chain (1906-1979) et Howard Walter Florey (1898-1968).

Ensuite, **entre 1970 et 1990**, des résistances supplémentaires sont apparues en parallèle à l'émergence de nouvelles molécules. Effectivement, dans la dernière décennie du vingtième siècle, les résistances aux antibiotiques deviennent une problématique à l'échelle mondiale et vont dépasser l'innovation et la recherche de l'industrie pharmaceutique ». [31]

## Développement des résistances:



**Figure 2 :** Comparaison entre la date de mise sur le marché et apparition des premières résistances. [32]



# *Généralités*

## **1. Rappels bactériologiques :**

### **1.1. Définition**

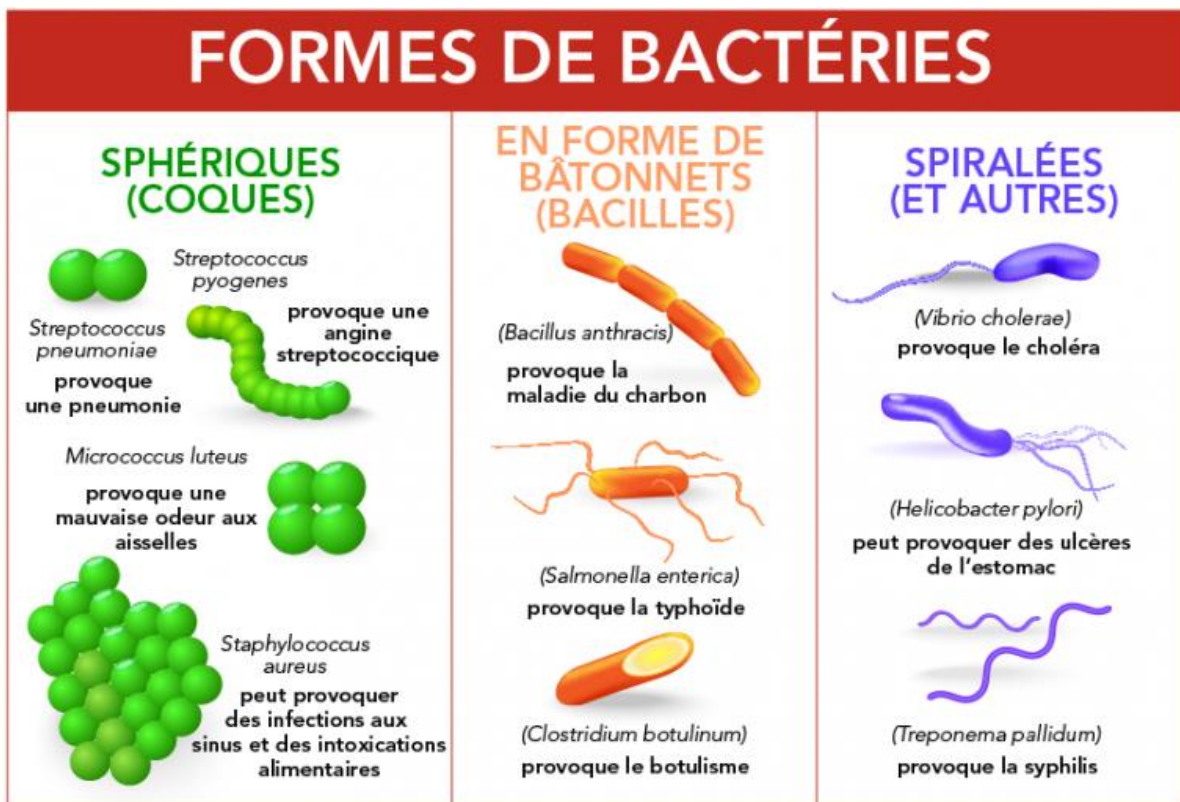
Les bactéries sont des micro-organismes vivants unicellulaires procaryotes. Elles mesurent quelques micromètres de long (généralement de 0.5 - 5  $\mu\text{m}$  de longueur) et peuvent présenter différentes formes : des formes sphériques (coques) allongées ou en bâtonnets (bacilles) et des formes plus ou moins spiralées (spirilles).

Les bactéries sont omniprésentes dans la nature : eau - air - sol, sur les végétaux et les animaux .... Chez l'homme il a été calculé que  $10^{12}$  colonisent la peau,  $10^{10}$  colonisent la bouche et  $10^{13}$  colonisent l'intestin. La plupart des bactéries sont inoffensives ou bénéfiques pour l'organisme.

Cependant, de nombreuses espèces bactériennes sont pathogènes et sont responsables des maladies infectieuses comme la choléra et la tuberculose [33-35].

Les trois principales formes de bactéries sont présentées dans le tableau I :

**Tableau I :** Principales formes de bactéries [33]

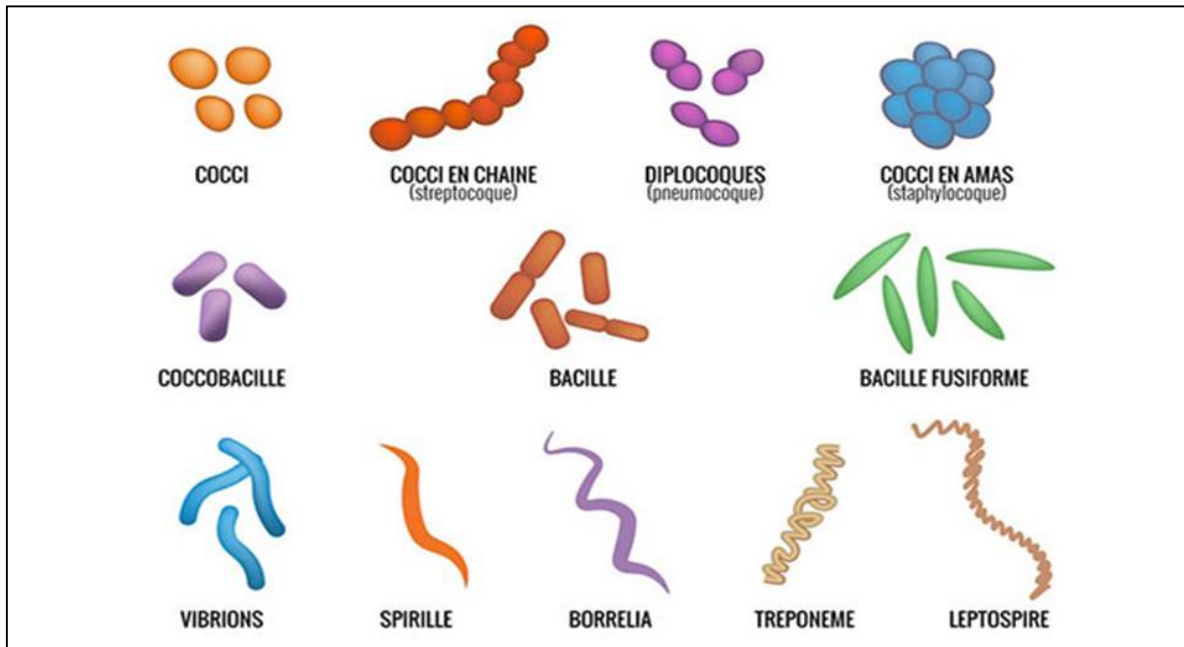


## 1.2. Classification

On peut classer et donc identifier les bactéries selon plusieurs critères :

- ❖ Morphologie microscopique : bacille ou allongées en bâtonnet, coque ou ronde, isolés, groupés en deux, en chaînette, en amas ...
- ❖ Morphologie macroscopique : forme, taille, couleur des colonies sur culture
- ❖ Résultat de la coloration de gram : à Gram positif ou à gram négatif
- ❖ Température de croissance
- ❖ Besoins respiratoires : aérobie, anaérobie strict, aéro-anaérobie facultatif, micro aérophile

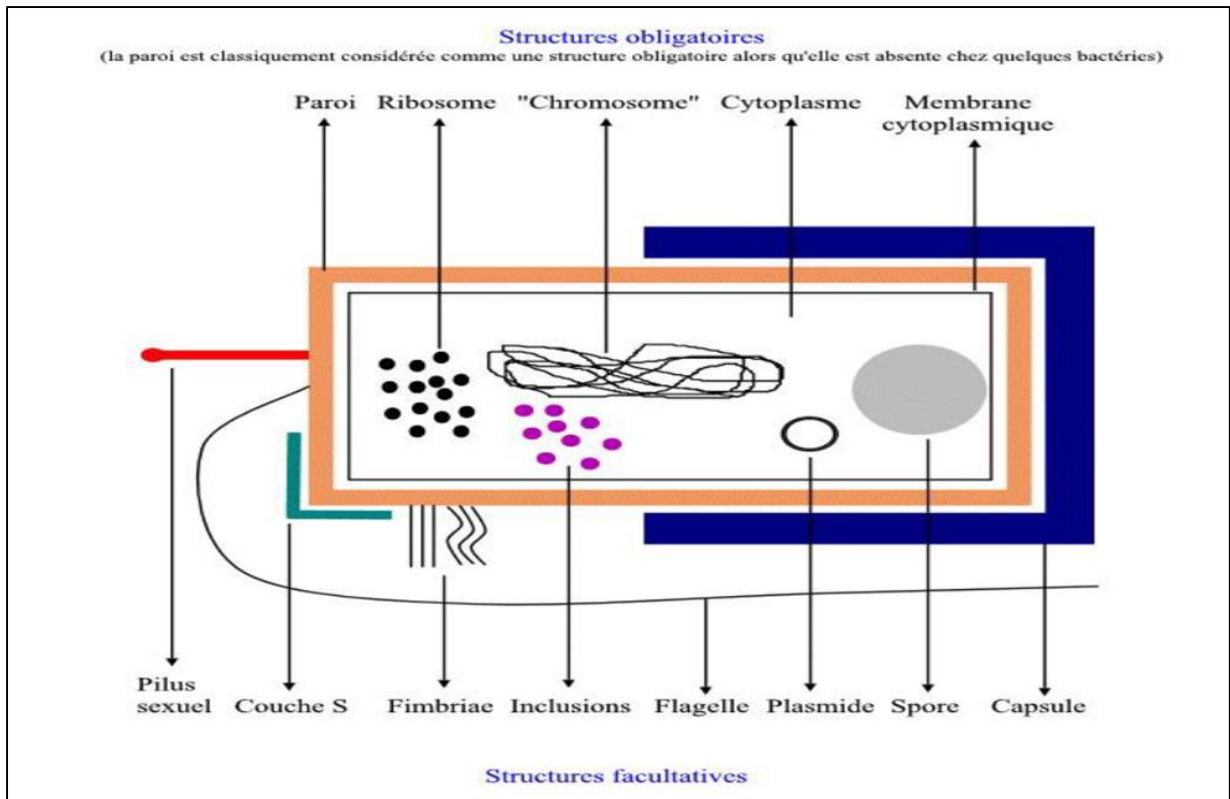
- ❖ Mobilité
- ❖ Présence de spores
- ❖ Besoins nutritionnels : nécessité de substances particulières [36]



**Figure 3 :** Morphologie microscopique des bactéries [36]

### **1.3. Structure de la bactérie :**

Dans la cellule bactérienne, on peut distinguer des éléments constants «obligatoires » retrouvées chez toutes les espèces bactériennes, et d'autres «facultatifs » qui ne sont présents que dans quelques espèces. [33-35].



**Figure 4 :** Schéma simplifié de la cellule bactérienne [37].

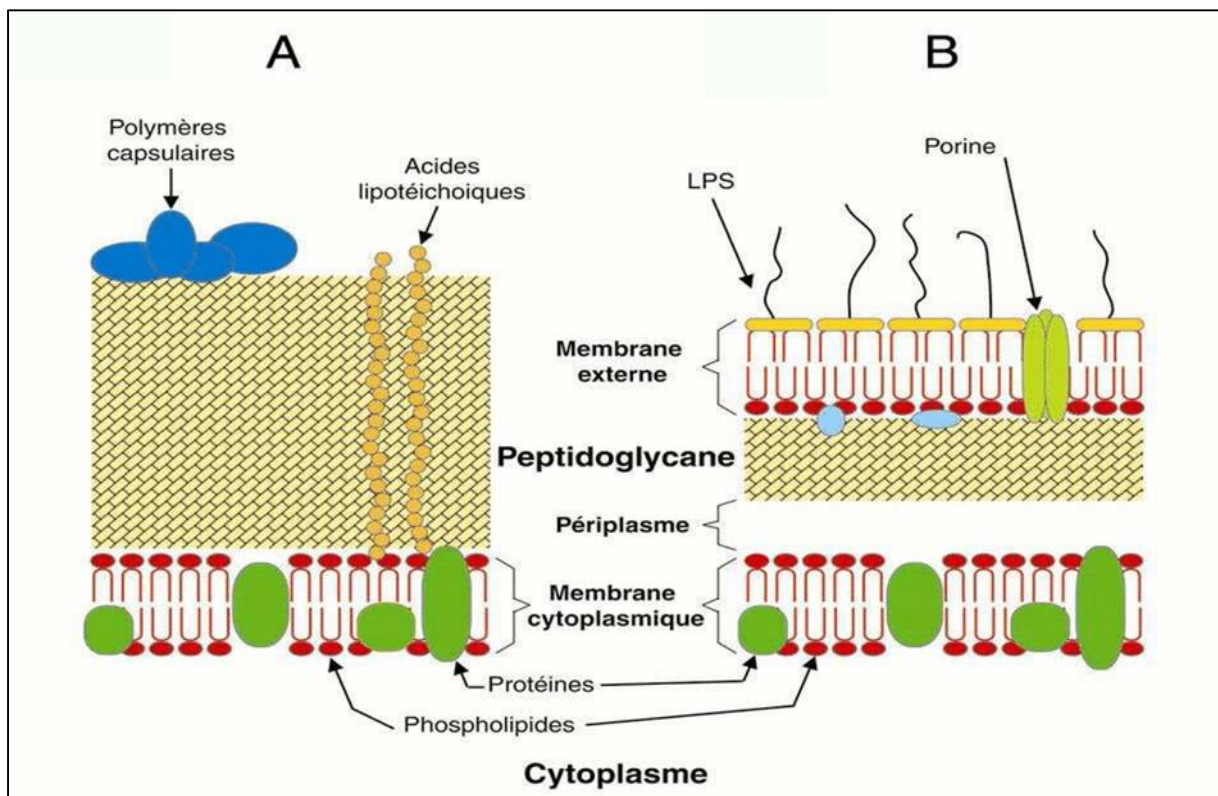
Le rôle des principales composantes de la cellule bactérienne, illustré dans le tableau II.

**Tableau II :** Fonction des divers éléments de la cellule bactérienne [33-35] [38]

Structures	Élément	Fonction
Obligatoires	Paroi	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Constituant principal = mucopeptide</li> <li>➤ Enveloppe rigide → détermine la forme de la bactérie et lui confère sa résistance</li> <li>➤ Régulation de la pression osmotique</li> <li>➤ Bactérie à gram négatif : Pouvoir pathogène du fait de la présence d'un LPS (lipopolysaccharide, qui agit comme une endotoxine)</li> <li>➤ Propriétés antigéniques de certains constituants</li> </ul>
	Membrane cytoplasmique	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Barrière semi-perméable (passage molécules lipophiles)</li> <li>➤ Enzymes et protéines membranaires (chaînes respiratoires, excrétion de substances dans le périplasme, transport de molécules...)</li> <li>➤ Rôle important dans le processus de chimiotactisme, site de fixation des flagelles...</li> </ul>
	Cytoplasme	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Délimité par membrane cytoplasmique</li> <li>➤ Gel colloïdal contenant les différents éléments cellulaires</li> </ul>
	Ribosome	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Synthèse protéique</li> </ul>
	ADN chromosomique	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Support de l'information génétique</li> </ul>
Facultatifs	Capsule ou Glycocalyx	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Enveloppe, facilite l'adhérence aux cellules et l'échappement à la phagocytose</li> </ul>
	Plasmides	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ ADN bicaténaire extra-chromosomique</li> <li>➤ Information génétique supplémentaire</li> </ul>
	Pili et <i>fimbriae</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Surtout chez les bactéries à Gram négatif</li> <li>➤ Pili communs ou <i>fimbriae</i> : adhésion aux cellules</li> <li>➤ Pili sexuels : participent au processus de conjugaison bactérienne</li> </ul>
	Cils et flagelles	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Appareil locomoteur</li> </ul>
	Spores	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Structure de résistance qui se forme lorsque les conditions deviennent défavorables.</li> </ul>

## 1.4. Différences entre les bactéries à Gram positif et les bactéries à Gram-négatif

Que la bactérie soit à Gram positif ou à Gram négatif cela dépend de la structure de la paroi bactérienne. Les deux groupes possèdent en commun **le peptidoglycane** spécifique au monde bactérien. Cet élément donne à la bactérie sa forme et sa capacité de résister à la pression osmotique intra cytoplasmique.



**Figure 5** : schémas de l'enveloppe cellulaire des bactéries à Gram positif (A) et des bactéries à Gram-négatif (B) [39]

**Bactéries à Gram positif (BGP) :** La partie externe de la bactérie est faite de peptidoglycane. Il entoure la membrane cytoplasmique de la bactérie et est plus épais que chez les bactéries à Gram négatif.

**Bactéries à Gram négatif (BGN) :** la paroi bactérienne contient un élément supplémentaire très important dans la physiologie des BGN, la membrane externe, qui constitue une structure de résistance aux facteurs de défense de l'hôte, entourant le peptidoglycane, son feuillet interne est phospholipidique et son feuillet externe est formé de Lipopolysaccharides (ou endotoxines responsables du choc endotoxinique des infections à Gram négatif).

L'espace péri plasmique, situé entre les deux membranes, contient le peptidoglycane et de nombreuses enzymes entre autres les bêta-lactamases.

**Les protéines liant les pénicillines (PLP) :** Ce sont des protéines de la membrane cytoplasmique qui apparaissent dans l'espace péri-plasmique. Elles sont dotées d'une activité enzymatique, en particulier la synthèse du peptidoglycane et peuvent être inhibés par les bêta-lactamines. [36]

**Tableau III** : Différence entre les bactéries à Gram positif et les bactéries à Gram-négatif

[40]

	Bactéries à Gram +	Bactéries à Gram -
Aspect en microscopie électronique	Une couche épaisse et amorphe	Deux couches séparées par un espace clair
Présence d'une membrane externe	Non	Oui
Présence d'un espace péri plasmique	Non	Oui
Peptidoglycane	Epais (10 à 80nm), représente 40% du poids sec, détermine la morphologie bactérienne.	Mince (2 à 6nm), représente moins de 10% du poids sec, détermine la morphologie bactérienne.
Acides téichoïques	Présents	Absents
Présence de protéines	Possible : liaisons covalentes avec le peptidoglycane, rôle éventuel dans le pouvoir pathogène, rôle éventuel dans l'antigénicité spécifique.	Fréquente
Présence de polysaccharides	Possible : antigènes spécifiques de groupe pour certaines espèces	Possible
Lipopolysaccharides	Absents	Présents

### 1.5. Relation homme-bactérie

▪ **Bactéries saprophytes** : bactéries qui se développent dans la nature (air, eau, sol, végétaux) au dépend des déchets organiques et dont la multiplication est totalement indépendante des organismes animaux et humains. Ces bactéries participent aux principaux cycles de dégradation de la matière. Normalement, elles peuvent être présentes transitoirement chez l'homme mais ne sont pas pathogènes.

▪ **Bactéries commensales** : bactéries non nuisibles qui vivent sur la peau et les muqueuses de l'homme. Elles ne peuvent vivre qu'au contact des cellules humaines et se nourrissent des déchets rejetés par ces cellules. Souvent l'homme n'en tire aucun bénéfice de ces bactéries. Parfois, elles sont bénéfiques : exemple de la symbiose (Synthèse vitaminique, barrière vis à vis des bactéries pathogènes).

▪ **Bactéries pathogènes** : bactéries responsables des maladies infectieuses.

On distingue :

- ❖ Les bactéries pathogènes spécifiques : bactéries qui entraînent toujours une maladie quand elles sont présentes chez l'homme.
- ❖ Les bactéries pathogènes opportunistes : bactéries, commensales parfois saprophytes, qui à l'occasion d'une diminution des défenses immunitaires de l'homme deviennent pathogènes.

Les infections à bactéries opportunistes sont surtout observées chez les malades de réanimation, les brûlés, les leucémiques, les cirrhotiques. [41]

### **1.6. Diagnostic bactériologique**

Il se fait sur prélèvement (cutané, crachat, selle, urine, LCR, hémoculture), qui doit être transporté au laboratoire le plus rapidement possible. Un Examen direct est ensuite réalisé (cocci à gram + ou -, bacilles à gram + ou -) puis une mise en culture sur milieu aérobie -anaérobie, avec identification au bout de 24h, et mise en évidence : de la flore commensale (présence ou non) et de la flore pathogène. Eventuellement, des Antibiogrammes sur les germes accusés de l'infection sont réalisés, avec un résultat définitif au bout de 48h. [41]

## 1.7. Classification des principales bactéries pathogènes pour l'homme

Tableau IV : Classification des principales bactéries pathogènes [43-45]

		Exemples de bactéries	Principales infections associées	
Cocci Gram +	<b>AERO- ANAEROBIES FACULTATIFS</b>	<i>Staphylococcus aureus</i>	Suppurations, septicémies, ostéites, endocardites	
	<b>ANAEROBIES AEROTOLERANTS</b>	<i>Streptococcus sp</i>	Angines, scarlatines, endocardites	
		<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Infections respiratoires, méningites	
Cocci Gram -	<b>AEROBIES</b>	<i>Neisseria Meningitidis</i>	Méningites	
		<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Infections sexuellement transmissibles (IST)	
Bacille G +	<b>AEROBIES</b>	<i>Corybacterium diptherae</i>	Diphthérie	
		<i>Bacillus anthracis</i>	Maladie du charbon	
		<i>Listeria Monocytogenes</i>	Méningites du nouveau-né, septicémies	
	<b>ANAEROBIES TELLURIQUES</b>	<i>Clostridium difficile</i>	Colite pseudo-membraneuse	
		<i>Clostridium tetani</i>	Tétanos	
		<i>Clostridium perfringens</i>	Gangrène gazeuse	
		<i>Clostridium botulinum</i>	Botulisme	
Bacille G-	<b>AEROBIES</b>	<i>Haemophilus influenzae</i>	Infections respiratoires, méningites	
		<i>Pseudomonas Aeruginosa</i>	Suppurations, septicémie	
		<i>Acinétabacer baumannii</i>	Infections nosocomiales	
		<i>Vibrio cholerae</i>	Choléra	
		ENTEROBACTERIES	<i>Escherichia Coli</i>	Infections urinaires, digestives
			<i>Salmonella sp.</i>	Typhoïdes, toxi-infection alimentaire
			<i>Shigella spp</i>	Dysenterie bacillaire
			<i>Proteus mirabilis</i>	Infections urinaires
			<i>Yersinia pestis</i>	Peste
		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Infections pulmonaire, urinaires	
	<b>MICRO- AEROPHILES</b>	<i>Helicobacter pylori</i>	Ulcère gastro-duodénal Gastrite chronique Lymphome de MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) gastrique	
Bactéries particulières	<i>Mycobacterium Tuberculosis</i>	Tuberculose		
	<i>Treponema pallidum</i>	Syphilis		
	<i>Chamydia trachomatis</i>	Trachome, IST		
	<i>Borrelia burgdorferi</i>	Maladie de Lyme		

Plusieurs antibiotiques peuvent être employés pour combattre ces infections bactériennes.

## **2. Rappels sur les antibiotiques :**

### **2.1. Définition :**

Les antibiotiques sont des substances chimiques naturelles ou de synthèses utilisées pour traiter les infections bactériennes. Ils fonctionnent soit en bloquant la croissance de la bactérie (bactériostatique) soit en la détruisant (bactéricide). [46]

Les critères de choix d'un antibiotique sont : [41]

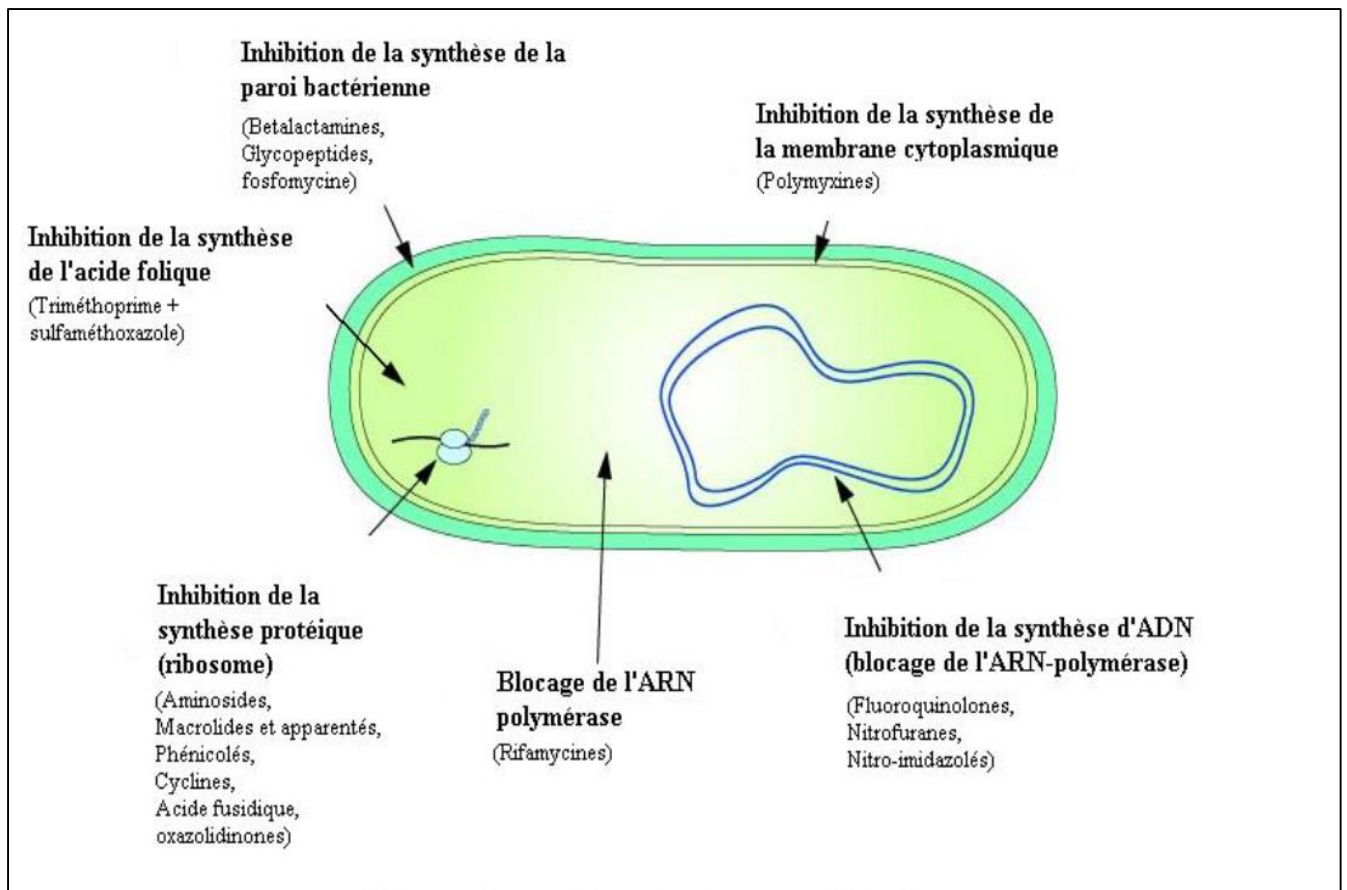
- ❖ L'action sur le germe
- ❖ L'action sur le site de l'infection
- ❖ La molécule la moins toxique possible
- ❖ La facilité d'administration
- ❖ Le coût modéré

### **2.2. Mode d'action :**

Les antibiotiques interviennent à un ou plusieurs stades métaboliques essentiels à la vie bactérienne.

Ils agissent par :

- ❖ Toxicité sélective au niveau de la :
  - Membrane cytoplasmique
  - Synthèse de la paroi bactérienne
  - Acides nucléiques
  - Synthèse protéiques
- ❖ Inhibition compétitive : l'antibiotique interfère avec une fonction essentielle à la bactérie, dans ce cas il est un analogue structural. [47]



**Figure 6 :** Mode d'action des antibiotiques [47]

### 2.3. Classification des antibiotiques :

On peut classer les antibiotiques selon :

- ❖ L'origine : synthétique ou semi-synthétique (produite par synthèse) ou naturelle (produite par un organisme)
- ❖ Le mode d'action : action sur la paroi, sur la membrane cytoplasmique, ou par synthèse des protéines, synthèse des acides nucléiques
- ❖ Le spectre d'activité : Traduit l'efficacité des antibiotiques sur les espèces bactériennes (spectre étroit ou large)

- ❖ La nature chimique : variable, elle favorise le classement des antibiotiques en familles selon leur structure de base (aminosides, bêta-lactamines, tétracyclines...) [47].

#### **2.4. Principaux antibiotiques disponibles :**

Les tableaux suivants classent les informations sur les principaux antibiotiques actuellement disponible sur le marché par classe ou famille, et donne des exemples de DCI (International Commune Name) pour chaque classe.

Le tableau répertorie les principaux effets indésirables (EI), contre-indications (IC) et interactions médicamenteuses (IM) pour chaque famille.

**Tableau V : Famille des Bêta-lactamines [43,44]**

Famille des BETA-LACTAMINES → Antibiotiques bactéricides temps dépendants avec cycle β lactame				
DCI	Spectre	Mécanisme d'action	EI principaux	CI et IM principales
<b>PENICILLINES</b> <b>1/ Pénicilline G</b> <i>Benzyl-pénicilline</i> <b>2/ Pénicilline V</b> <b>3/ Pénicilline M</b> <i>Oxacilline</i> <i>Cloxacilline</i> <b>4/Aminopénicilline</b> <i>Ampicilline</i> <i>Amoxicilline</i> <b>5/Carboxypéni.</b> <i>(Ticarilline)</i> <b>Uréidopénicilline</b> <i>(Pipéracilline)</i>	<b>1/ et 2/ Etroit</b> - CG (Cocci Gram) + et - - Bacilles à Gram positif aérobies -pénicilline G : <i>Treponema pallidum</i> - certains anaérobies Molécules dégradées par β-lactamases <b>3/ Non sensibles aux β-lactamases</b> staphylococciques → indication dans infections à staphylocoques méticilline-sensible (SAMS) <b>4/ Elargis aux Bacilles à G-</b> Sensibles aux β-lactamases <b>5 / Plus large que pénicilline. A mais réservés aux infections les plus sévères à germes sensibles</b>	<b>BACTERICIDIE</b> Antibiotique temps dépendants Action inhibitrice des transpeptidases → Empêche la synthèse du peptidoglycane de la paroi par fixation sur les PLP (protéines de liaisons des pénicillines)	<i>Toutes les molécules :</i> - Allergie++ -Troubles digestifs -Troubles hématologiques  <i>Pénicillines :</i> peu toxiques - Troubles neurologiques  <i>Céphalosporines :</i> - Néphrotoxicité  <i>Carbapénèmes :</i> -Encéphalopathie, convulsion  <i>Imipénèmes :</i> -Elévation des transaminases et phosphatase alcalines	Tous : - Allergies aux β-lactamines  <i>Pénicilline :</i> - Mononucléose infectieuse - Réactions cutanées -Association à l'Allopurinol : augmente le risque de réactions cutanées  <i>Céphalosporines :</i> 1 <sup>ère</sup> et 2 <sup>ème</sup> générations : méningite car diffusion insuffisante dans le LCR (liquide céphalo-rachdien)
<b>CÉPHALOSPORINES</b> <b>1<sup>ère</sup> génération (C1G)</b> <i>Céfalotine</i> <i>Céfapéros</i> <b>2<sup>ème</sup> génération(C2G)</b> <i>Céfuroxime</i> <i>Céfamandole</i> <b>3<sup>ème</sup> génération(C3G)</b> - <b>orale</b> <i>Céfopodoxime</i> <i>Céfixime</i> - <b>injectable</b> <i>Céftriaxone</i> <i>Céfotaxime</i>	<b>1<sup>ère</sup> génération :</b> spectre étroit proche de celui des pénicillines A, mais avec une meilleure résistance aux β-lactamases - CG+ : SAMS, Streptocoques <b>2<sup>ème</sup> génération</b> - Quelques Bacilles GN : <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> ... <b>2<sup>ème</sup> génération</b> Idem C1G mais avec une résistance plus importante aux β-lactamases →utilisées contre bactéries devenues inconstamment sensibles aux C1G <b>3<sup>ème</sup> génération :</b> spectre large - Ensemble des entérobactéries, <i>Haemophilus</i> ... Mais action la plus faible sur SAMS			
<b>CARBAPÉNÈMES</b> <i>Imipénèmes</i>	Très large : Bactéries GP et GN aérobies et anaérobies, sauf Staphylocoques méticillino-résistants (SARM) et <i>Clostridium difficile</i>			
<b>MONOBACTAMS</b> <i>Aztreonam</i>	Bactéries GN et CG- aérobies			

Les bactéries produisent les bêta-lactamases qui sont des enzymes qui décomposent l'antibiotique et l'inactivent. Pour faire face à ce mécanisme, les inhibiteurs de bêta-lactamase ont été associés à certaines molécules d'antibiotiques.

**Tableau VI : Différentes familles d'antibiotiques [43,44]**

Famille des <b>AMINOSIDES</b> → hétéroside : sucres aminés reliés à un hexose central par une liaison glycosidique				
DCI	Spctre	Mécanisme d'action	EI principaux	CI et IM principales
<i>Gentamicine</i> <i>Amikacine</i> <i>Netilmicine</i> <i>Streptomycine</i>	Spectre large - SAMS - bactéries GN - Bactéries GP  + <i>Streptomycine</i> : action sur le bacille tuberculeux	<b>BACTERICIDIE</b> Activité concentration dépendante  Inhibition de la synthèse des protéines bactériennes par fixation sur la sous unité 30s du ribosome bactérien.  Transport actif des aminosides à travers la membrane cytoplasmique qui nécessite l'intervention d'un mécanisme oxydatif → Résistance naturelle des bactéries anaérobies.  Pas d'absorption par voie entérale → antibiotique administré par voie parentérale pour les infections systémiques et en association avec un autre antibiotique.	- Ototoxicité - Néphrotoxicité - Allergie	- IM avec autres produits oto ou néphrotoxique  - Allergie
Famille des <b>FLUOROQUINOLONES</b> → Structure de base des quinolones 1 <sup>ère</sup> génération (ex : <i>acide nalixidique</i> ) : acide quinoléine-3-carboxylique. L'addition d'un atome de fluor à ce noyau commun a donné les FLUOROQUINOLONES = quinolones de 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> générations.				
DCI	Spctre	Mécanisme d'action	EI principaux	CI et IM principales
<b>2<sup>ème</sup> génération</b> <i>Ofloxacin</i> <i>Ciprofloxacin</i>  <b>3<sup>ème</sup> génération</b> <i>Lévofoxacin</i> <i>Moxifloxacin</i>	-Entérobactéries -Bactéries intracellulaires -SAMS - <i>Haemophilus influenzae</i> - <i>Ciprofloxacin</i> : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> -3 <sup>ème</sup> génération : Streptocoques dont pneumocoque	<b>BACTERICIDIE</b> Activité concentration-dépendante  Inhibition de la synthèse de l'ADN bactérien par action sur la topoisomérase II ou ADN gyrase (enzyme qui surenroule l'ADN bactérien et permet ainsi son élongation)	Bonne tolérance générale - Allergie - Digestifs - Cutanées : photosensibilisation - Psychique : neurologique, sensoriel -Appareil locomoteur : tendinopathie, myalgie...	-Allergie -Antécédents de tendinopathie - Exposition aux UV - Grossesse, allaitement, enfant en cours de croissance

Famille des **GLYCOPEPTIDES** → Masse moléculaire élevée : noyau central peptidique de 7 acides aminés variables, sucres, et sucres aminés.

DCI	Spectre	Mécanisme d'action	EI principaux	CI et IM principales
<i>Vancomycine</i> <i>Teicoplanine</i>	Etroit Action sur les Gram+ Résistance naturelle des Gram -	<b>BACTERICIDIE</b> lente Activité temps dépendante  Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne en bloquant la formation du peptidoglycane	- Allergie - Irritations locales si voie intra-veineuse (IV) - Oto et néphrotoxicité	- Allergie - Nouveau-né pour la Teicoplanine - IM avec médicaments oto et néphrotoxiques

Famille des **MACROLIDES** → Cycle lactonique (14 à 16 sommets) réuni à des oses

DCI	Spectre	Mécanisme d'action	EI principaux	CI et IM principales
<b>Cycle à 14 atomes de carbone</b> <i>Erythromycine</i> : chef de file <i>Roxithromycine</i> <i>Clarithromycine</i> <b>Cycle à 15 atomes</b> <i>Azithromycine</i> <b>Cycle à 16 atomes</b> <i>Spiramycine</i> <i>Josamycine</i>	- CG+ sauf SARM - Bacilles GP - germes intracellulaires ++ - espèces inconstamment sensibles : <i>entérocoques</i> , <i>pneumocoques</i>	<b>BACTERIOSTATIQUE</b>  Inhibition de la synthèse des protéines bactériennes par fixation sur la sous unité 50s du ribosome	Bonne tolérance  - Troubles digestifs - Hypersensibilité - Sensation de vertige - Hépatites immunoallergiques ( <i>Erythromycine</i> ++) - <i>Erythromycine</i> IV : trouble du rythme cardiaque	- Hypersensibilité  <b>IM : action inhibitrice enzymatique</b> - dérivés de l'ergot de seigle - <i>Erythromycine</i> : produit entraînant des torsades de pointes

**Apparentés aux Macrolides** → Mécanisme d'action et spectre proche des macrolides

DCI	Spectre	Mécanisme d'action	EI principaux	CI et IM principales
<b>1/ Streptogramines</b> <i>Pyostacine</i> <b>2/ Lincosamides</b> <i>Lincomycine</i> <i>Clindamycine</i> <b>3/ Kétolides</b> <i>Télithromycine</i>	<b>1/</b> SAMS et SARS <b>2/</b> SAMS <b>3/</b> Gram +, <i>Legionella pneumophila</i> ( <i>Chlamydia</i> , <i>Mycoplasma</i> )	Proches macrolides	2/ Colites pseudo-membraneuses	

Famille des <b>TÉTRACYCLINES</b> → Structure tétracyclique, dérivées de la naphtacène carboxamide				
DCI	Spectre	Mécanisme d'action	EI principaux	CI et IM principales
<b>Naturelles</b> Tétracycline Oxytétracycline <b>Hémi-synthétiques</b> 1 <sup>ère</sup> génération <i>Métacycline</i> <i>Lymécycline</i> 2 <sup>ème</sup> génération <i>Doxycycline</i> <i>Minocycline</i> 3 <sup>ème</sup> génération <i>Tigécycline</i>	Large - bactéries intra et extracellulaires -inconstamment sensibles : <i>Neisseria</i> , <i>Vibrio cholerae</i> -fréquemment résistantes : SAMS, Streptocoques, Entérobactéries, <i>Haemophilus</i>	<b>BACTERIOSTATIQUE</b>  Inhibition de la synthèse des protéines bactériennes par fixation sur la sous unité 30s du ribosome bactérien	- Atteinte des dents et des phanères chez l'enfant de moins de 8 ans et le fœtus -Photosensibilisation cutanée -Troubles digestifs	- Enfant < 8 ans et femme enceinte ou allaitante - Insuffisance rénale ou hépatique -Exposition aux UV  IM -Rétinoïdes : risque d'hypertension intracrânienne
Famille des <b>ACIDES PHOSPHONIQUES</b>				
DCI	Spectre	Mécanisme d'action	EI principaux	CI et IM principales
<i>Fosfomycine</i>	-Cocci à Gram positif -Bacilles à Gram négatif	Inhibition de la synthèse de la paroi Indication restreinte	-Troubles digestifs -Troubles cutanés	Hypersensibilité

Famille des <b>SULFAMIDES antibactériens</b> → squelette para-amino-benzène-sulfamide				
DCI	Spectre	Mécanisme d'action	EI principaux	CI et IM principales
<b>Seuls</b> : <i>Sulfadiazine</i> <b>En association</b> : <i>Cotrimoxazole</i> : <i>Triméthoprim*</i> et <i>sulfaméthoxazole</i> <i>Sulfafurazole</i> et érythromycine	Théoriquement large mais résistance fréquente -CG+ -CG- - Bacilles GP ( <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Clostridium sp.</i> ) -Bacilles GN (entérobactéries, <i>Vibrio cholerae</i> , <i>Haemophilus</i> ...)	<b>BACTERIOSTATIQUE</b> Inhibition de la synthèse d'acide folique (facteur de croissance indispensable) par inhibition de la dihydrofolate synthétase  *Triméthoprim : pas un sulfamide, mais un antibiotique bloquant la synthèse de l'acide folique par inhibition d'une autre enzyme : la dihydrofolate réductase : synergie avec sulfamide qui entraîne une action bactéricide	- Allergie -Troubles hématologiques : Neutropénie, anémie - Troubles digestifs - Atteintes hépatiques	- Allergie -Grossesse, allaitement et nouveau-né -Insuffisance rénales ou hépatiques sévères - Déficit en G6PD : risque d'anémie  IM : -AVK : potentialisation de leurs effets -Sulfamides hypoglycémiant : Potentialisation de l'effet hypoglycémiant

Les ANTITUBERCULEUX				
DCI	Spectre	Mécanisme d'action	EI principaux	CI et IM principales
Rifampicine (Famille des RIFAMYCINES )	Large - Mycobactéries - <i>Haemophilus</i> , <i>Brucella</i> , <i>Chlamydiae</i> , entérobactéries, cocci à Gram – et +	Blocage de la synthèse d'ARN bactérien par fixation sur l'ARN polymérase ADN dépendante de la bactérie	- Coloration rouge des sécrétions - Hépatotoxicité si association à Isoniazide et/ou Pyrimamide - Troubles digestifs - Réactions cutanées	- Allergie - Porphyrine - Insuffisance hépatique  IM : inducteur enzymatique puissant - Contraceptifs oraux - Anticoagulants oraux - Antiprotéases...
Isoniazide	Mycobactéries	Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne	- Hépatotoxicité - Neuropathie périphériques - Troubles neurologiques	- ATCD d'hépatites médicamenteuses
Pyrazinamide		Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne	- Hépatotoxicité - Troubles digestifs - Réactions cutanées	- Insuffisance hépatique - Grossesse
Ethambutol		Inhibition de synthèse des ARN bactériens	- Troubles oculaires - Troubles digestifs - Troubles cutanés	- Névrite optique - Insuffisance rénale sévère
IMIDAZOLES				
DCI	Spectre	Mécanisme d'action	EI principaux	CI et IM principales
<i>Métronidazole</i>	- Bactéries anaérobies - <i>Helicobacter pylori</i>	Formation de métabolites qui entraînent la fragmentation de l'ADN bactérien	- Troubles digestifs - Glossite, stomatite, goût métallique - Céphalées - Troubles hématologiques	- Allergie - Interaction avec alcool et disulfirame (effet antabuse) - Antécédents de troubles hématologiques

Au cours des vingt dernières années, peu de nouveaux antibiotiques ont été découverts. Dans le traitement des bactéries multi-résistantes, il n'y a pas eu de progrès majeur. [48,49]

Le linézolide a été lancé en 2001 et est la première nouvelle classe d'antibiotique à émerger ces deux dernières décennies.

**Tableau VII :** Derniers antibiotiques mis sur le marché depuis 2000 [49-51]

<b>NOUVELLES CLASSES</b>				
<b>DCI</b>	<b>Spectre</b>	<b>Mécanisme d'action</b>	<b>EI principaux</b>	<b>CI et IM principales</b>
<b>CLASSE OXAZOLIDONE</b> <i>Linézolide</i> (2001)	Bactéries aérobies à Gram+	Inhibition sélective de la synthèse des protéines bactériennes par blocage au niveau du ribosome.	Myélotoxicité : risque croissant avec la durée de prise	
<b>CLASSE LIPOPEPTIDE</b> <i>Daptomycine</i> (2007)	-Gram Positif -Gram négatif : Staphylocoques y compris SARM	Bactéricide concentration-dépendant Liaison (calcium dépendantes) à la membrane de la bactérie en phase de croissance → inhibition de la synthèse protéique d'ADN et ARN	Pas d'effets secondaires majeurs	
<b>CLASSE EXISTANTE</b>				
<b>DCI</b>	<b>Spectre</b>	<b>Mécanisme d'action</b>	<b>EI principaux</b>	<b>CI et IM principales</b>
<b>FLUOROQUINOLONES</b> <i>Lévofoxacine</i> (2000) <i>Moxifloxacine</i> (2002)		CF. TABLEAUX CORRESPONDANTS CI-DESSUS		
<b>GLYCOPEPTIDES</b> <i>Télavancine</i> (2013)				
<b>CÉPHALOSPORINES</b> <i>Céftaroline</i> (2012)				
<b>TÉTRACYCLINE</b> <i>Déméclocycline</i> (2002) <i>Tigecycline</i> (2006)				
<b>CARBAPÉNÈMES</b> <i>Ertapénème</i> (2004) <i>Doripénème</i> (2009)				
<b>MACROLIDES</b> <i>Télithromycine</i> (2002)				

Dans certaines indications, il est préconisé d'associer des antibiotiques dans le but de renforcer l'action thérapeutique et d'étendre le spectre bactérien ou même de réduire la survenue de mutants résistants. L'association d'antibiotiques ne doit pas être antagoniste et il importe de réduire la toxicité probable du traitement. [43]



*Epidémiologie*

La résistance bactérienne aux antibiotiques est un ancien phénomène, cependant la proportion des bactéries résistantes et multi-résistantes, au même titre que les régions touchées, continuent d'augmenter dans des niveaux alarmants.

## 1. Le classement de l'organisation mondiale de la santé (OMS) :

L'organisme de surveillance de la santé mondiale a communiqué, en 2017, un inventaire de bactéries résistantes qui constituent un danger au niveau international. [52]


*“La résistance aux antibiotiques augmente et nous épuisons rapidement nos options thérapeutiques”*  
*Dr Marie-Paule Kieny, sous-directrice générale à l'OMS*

**12 «superbactéries» résistantes aux antibiotiques**  
 Les chercheurs jugent urgent de développer de nouveaux antibiotiques contre ces «superbactéries»

Menace particulière dans les hôpitaux

Priorité	Bactérie	Peut provoquer	Résistante aux
<b>Critique</b>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Infection de blessures ○	Carbapénèmes
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Infections ○	
	<i>Enterobacteriaceae</i>	Infections stomacales ○	
<b>Élevée</b>	<i>Enterococcus faecium</i>	Méningite néonatale ○	Vancomycine
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Infections de la peau ○	Méthicilline, vancomycine
	<i>Helicobacter pylori</i>	Problèmes gastriques, ulcères	Clarithromycine
	<i>Campylobacter spp</i>	Gastroentérites	Fluoroquinolones
	<i>Salmonelles</i>	Salmonelle	
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Gonorrhée	Céphalosporines, fluoroquinolones
<b>Moyenne</b>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Pneumonie, méningite, bactériémie fébrile	Pénicilline
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Méningite, épiglottites	Ampicilline
	<i>Shigella spp</i>	Dysenterie	Fluoroquinolones

Source : OMS



© AFP

**Figure 7** : Liste des bactéries résistantes aux antibiotiques selon l'OMS [52]

Selon l'urgence du besoin de nouveaux antibiotiques, la liste de l'OMS est divisée en trois catégories : critique, élevée ou moyenne.

Les bactéries multi-résistantes constituent le groupe le plus critique puisqu'elles constituent un défi spécifique dans les maisons de retraite, les hôpitaux ou chez les patients nécessitant l'usage des cathéters pour les soins ou des ventilateurs. Il comprend *Acinetobacter*, *Pseudomonas* et nombreuses entérobactéries (y compris *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Serratia* et *Proteus*). Ils peuvent entraîner des infections graves, généralement mortelles, telles qu'une septicémie ou une pneumonie.

Ces bactéries ont développé une résistance à une variété d'antibiotiques, notamment les carbapénèmes de troisième génération et les céphalosporines, qui sont les meilleurs produits pouvant être utilisés pour traiter les bactéries multi-résistantes. Les deuxième et troisième groupes de la liste de priorité élevée et moyenne contiennent d'autres bactéries présentant des résistances accrues et qui sont responsables des maladies plus courantes, comme la gonorrhée ou des intoxications alimentaires causées par *Salmonella*.

Ces dernières années, la résistance de la tuberculose aux thérapies traditionnelles a augmenté, mais elle n'est pas incluse dans la liste car d'autres programmes spéciaux sont dédiés à son traitement. D'autres bactéries non incluses, telles que *Chlamydia* et *Streptocoques A et B*, ne constituent actuellement pas une menace sérieuse pour la santé publique puisqu'ils ont une très faible résistance aux thérapies existantes.

La liste a été établie en coopération avec le Département des maladies infectieuses de l'Université de Tübingen (Allemagne) à l'aide de techniques d'analyse décisionnelle validées par un groupe d'experts international.

Les critères de sélection des agents pathogènes dans la liste sont les suivants:

- La mortalité due aux infections causées par ces bactéries,
- La longue durée d'hospitalisation pour les traiter,
- La fréquence de résistance aux antibiotiques quand la population locale est touchée,
- La facilité de transmission interhumaine, entre les animaux et de l'animal à l'homme,
- La présence d'une possibilité de prévention soit par la vaccination ou par une bonne hygiène,
- Les pistes de traitement restantes et finalement le développement de nouvelles options de recherche d'antibiotiques pour les traiter. [53]

## **2. Variabilité géographique :**

A partir de ces données, le premier constat est que la prévalence de la résistance aux antibiotiques est géographiquement variable et dépend surtout des habitudes de la population locale, telles que l'automédication, la consommation excessive d'antibiotiques, la prévention des infections nosocomiales, la gestion des déchets hospitaliers, l'utilisation d'antibiotiques dans l'élevage, etc.

Une adaptation géographique d'une antibiothérapie justifiée s'avère nécessaire compte tenu de cette fluctuation des résistances bactériennes selon les régions [54].

### **2.1. Dans le monde**

Depuis des décennies, la résistance bactérienne ne cesse d'augmenter à travers le monde.

Selon les premiers chiffres de surveillance de la résistance bactérienne, l'OMS a constaté que dans tous les pays, quel que soit leurs revenus, la résistance à plusieurs infections bactériennes graves est élevée. La résistance aux antibiotiques est un problème fréquent affectant presque 500000 personnes atteintes d'infections bactériennes dans plus de 20 pays. Ce constat est révélé par le nouveau dispositif mondial OMS de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (GLASS).



**Figure 8 :** Bactéries résistantes les plus fréquentes

Le système GLASS ne donne pas d'information concernant la résistance du *Mycobacterium tuberculosis*, vu que l'organisation mondiale de la santé le

surveillance depuis les années 90 et fournit, dans son rapport, des mises à jour annuelles sur la lutte contre la tuberculose dans le monde. [55]

#### 1.1.1. Premier rapport de l’OMS sur la résistance aux antibiotiques :

Ce rapport exploite les informations émanant d’une centaine de pays pour établir un bilan détaillé de la résistance existante aux antibiotiques. Il signale l’existence de la résistance aux antibiotiques partout dans le monde. Le rapport, intitulé « Antimicrobial Resistance : Global Surveillance Report », affirme qu’il y a une résistance à plusieurs micro-organismes, mais que le choix est basé sur la résistance aux antibiotiques de sept types de bactéries qui provoquent des maladies graves courantes telles que les infections du sang (septicémie), la diarrhée, la pneumonie, les infections urinaires et la gonorrhée.

Les conclusions sont très inquiétantes, révélant que l’antibio-résistance, notamment aux antibiotiques dits de dernier ressort, est présente partout dans le monde. [56]

On note essentiellement les résultats suivants :

- La résistance aux carbapénèmes : qui est la dernière piste de prise en charge des pneumonies potentiellement mortelles dû à *Klebsiella pneumoniae* qui s'est répandue dans le monde entier. *Klebsiella pneumoniae* est le germe le plus souvent impliqué dans les infections hématologiques, les infections hospitalières comme la pneumonie ou les infections néonatales et chez les patients en réanimation. Dans certaines régions les carbapénèmes, en raison d'une résistance, sont devenus sans effets parmi les deux tiers environ des patients suivis pour des maladies infectieuses liées à *Klebsiella pneumoniae*.

▪ La large résistance aux fluoroquinolones : qui sont des antibiotiques fréquemment employés pour traiter les maladies infectieuses de l'arbre urinaire causées par *E. coli*. Actuellement, une trentaine d'années après le début du lancement de ces médicaments, on commence à constater que ces derniers sont devenus pratiquement sans effet, chez la plupart des malades traités, dans de nombreuses régions à travers le monde,

▪ L'échec des céphalosporines de troisième génération, le traitement de dernier ressort contre la gonorrhée, a été confirmé dans plusieurs pays. On estime qu'environ 100 millions de personnes sont infectées par le gonocoque chaque année (statistiques de 2008).

▪ Suite à la résistance aux antimicrobiens, la durée des maladies se prolonge avec une recrudescence de la probabilité de décès. à titre d'exemple, ce risque est estimé à 64% plus élevé chez les personnes touchées par le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) que celles atteintes d'une forme non résistante. La résistance accentue aussi les dépenses des services médicaux en raison de séjours hospitaliers et de soins intensifs nécessaires plus longs. [56]

#### 1.1.2. Rapport Jim O'Neill -2014 :

Le contexte de l'antibio-résistance est devenu inquiétant, même si les gouvernements ont fournis de gros efforts pour y faire face. En 2014, Jim O'Neill, le secrétaire d'état britannique au commerce, a diffusé des suggestions pour contrôler la résistance aux antibiotiques.

Le rapport final, publié en mai 2016, a eu un impact réel car il estimait que sans mesures appropriées, l'antibio-résistance pourrait causer 10 millions de décès chaque année à l'horizon 2050.

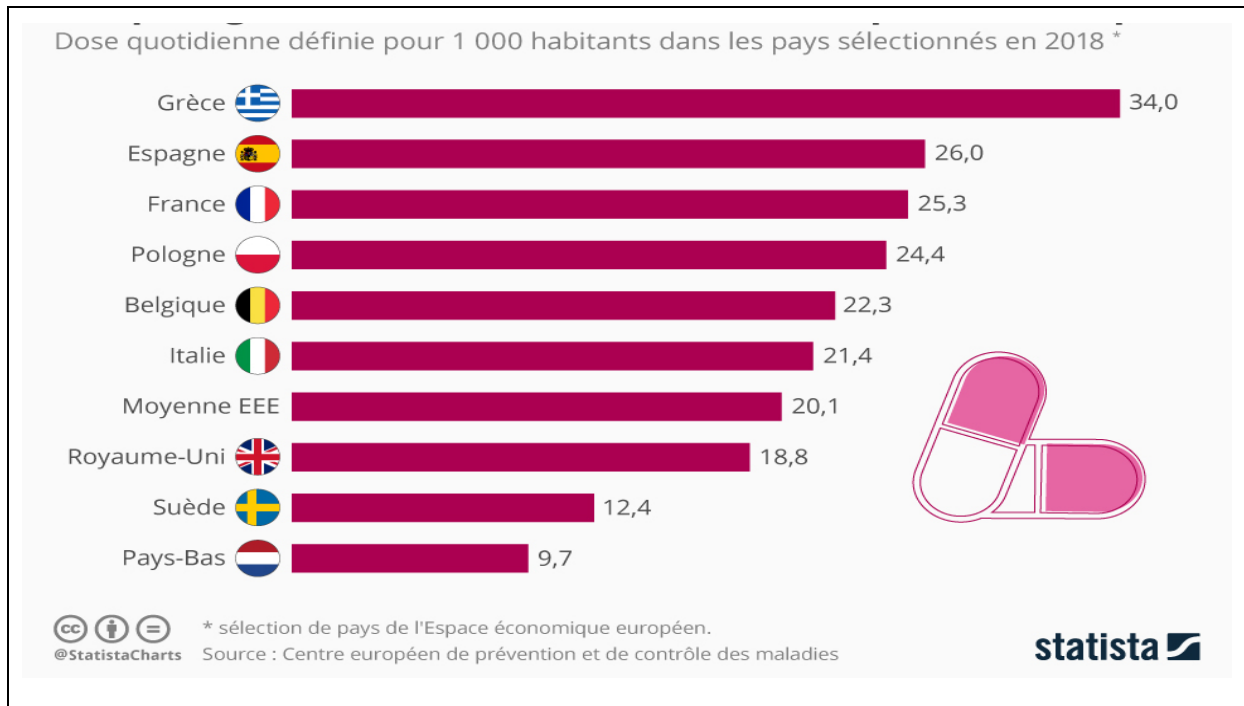
Elle serait alors le motif principal de mortalité dans le monde, devant les néoplasies, le diabète et les accidents de la circulation. [57]



**Figure 9** : Nombre de décès liés à l'antibio-résistance par an d'ici 2050 [57]

## 2.2. En France

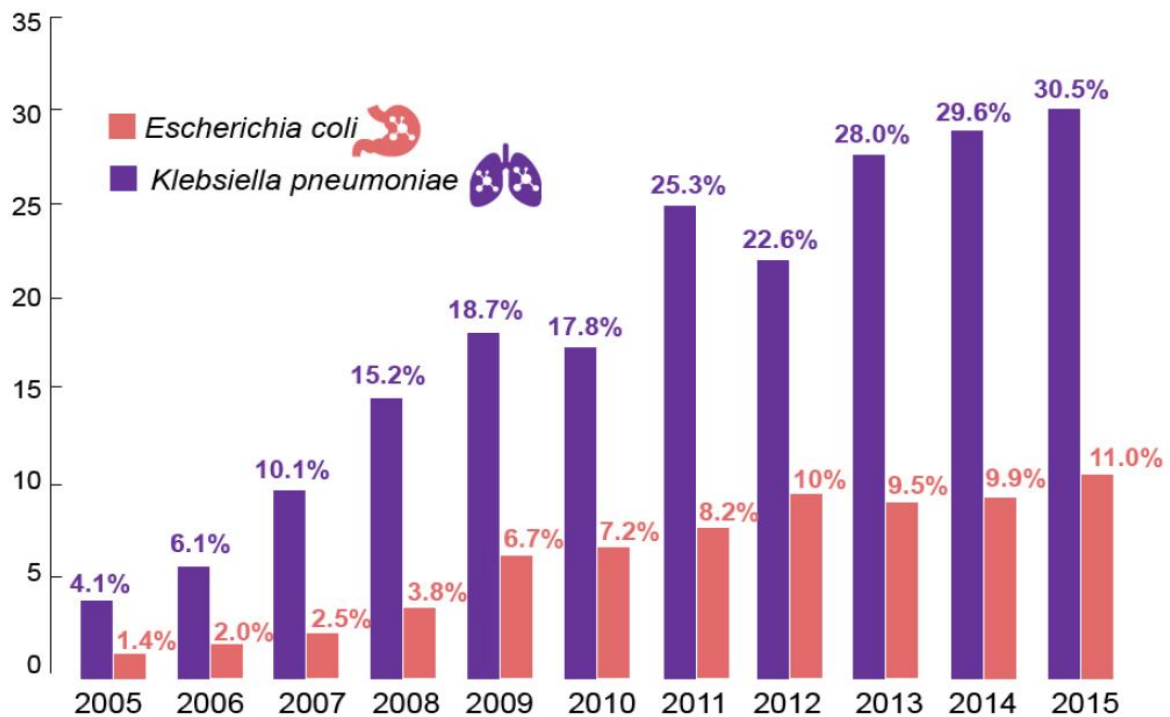
En effet, en Europe la France est le quatrième consommateur d'antibiotiques, après la Grèce (34,0), la république de Chypre (28,9) et l'Espagne (26,0). Comme le montre notre infographie, ce niveau de consommation est bien supérieur à la moyenne européenne (20,1) et trois fois supérieur à celui des Pays-Bas. La dose quotidienne moyenne aux Pays-Bas est de 9,7 pour mille habitants. [58]



**Figure 10** : Pays les plus consommateurs d'antibiotiques en Europe [58]

Une consommation importante d'antibiotiques affecte directement les espèces de bactéries qui constituent la flore digestive humaine. En France, la proportion de souches tenaces d'*Escherichia coli* responsables d'infections des voies urinaires a considérablement augmenté. En 2005, seulement 1,4% étaient résistantes aux céphalosporines de troisième génération. Dix ans plus tard, ce traitement est inefficace contre 11% des souches.

L'augmentation de la résistance est plus marquée pour *Klebsiella pneumoniae*, agent responsable des infections pulmonaires hivernales, avec une augmentation de 16 points entre 2005 et 2015. Le traitement de dernier recours ne permet parfois plus d'éliminer ces bactéries tenaces. En 2015, 3319 déclarations d'entérobactéries devenues résistantes aux carbapénèmes, antibiotique de remplacement des céphalosporines, ont été transmises à Santé publique France. [59]



**Figure 11** : Souches résistantes aux céphalosporines de 3e génération en France entre 2005-2015. [59]

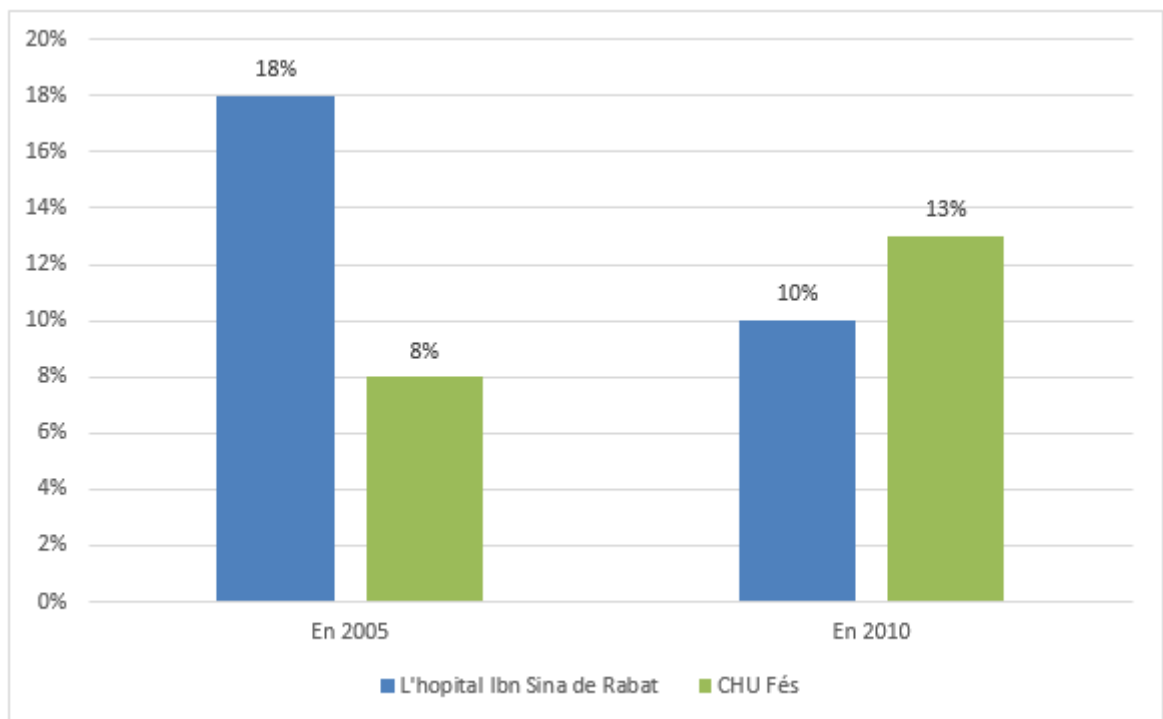
L'évolution des autres bactéries est encore plus encourageante. Ces dernières années, les souches résistantes de *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* et d'autres pneumonies streptococciques ont montré une tendance à la baisse. Par conséquent, les antibiotiques à base de pénicilline et macrolides ont gagné en efficacité. [60]

### 2.3. Au Maroc

Dans notre pays, il y a défaut de législation pour contrôler l'utilisation des antibiotiques. Cela, sans aucun doute, nous fait réfléchir sur ce problème de développement de la résistance bactérienne. Il s'agit principalement lorsque ces médicaments sont abusivement délivrés sans ordonnance, d'où la nécessité de faire un inventaire de l'utilisation des antibiotiques au Maroc.

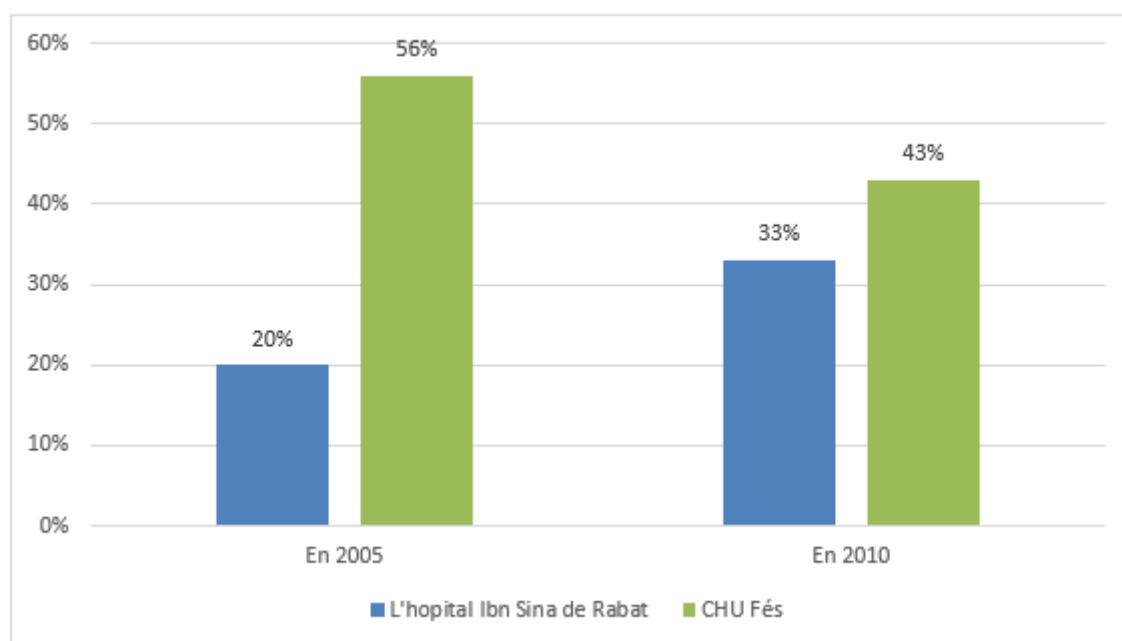
Il existe de nombreuses données sur l'état des résistances bactériennes au Maroc. Elles sont dispersées et concernent principalement la pratique hospitalière.

Des enquêtes sur les infections nosocomiales (IN) dans différents Centres hospitaliers universitaires entre 2005 et 2010 ont montré que la prévalence des IN était élevée :



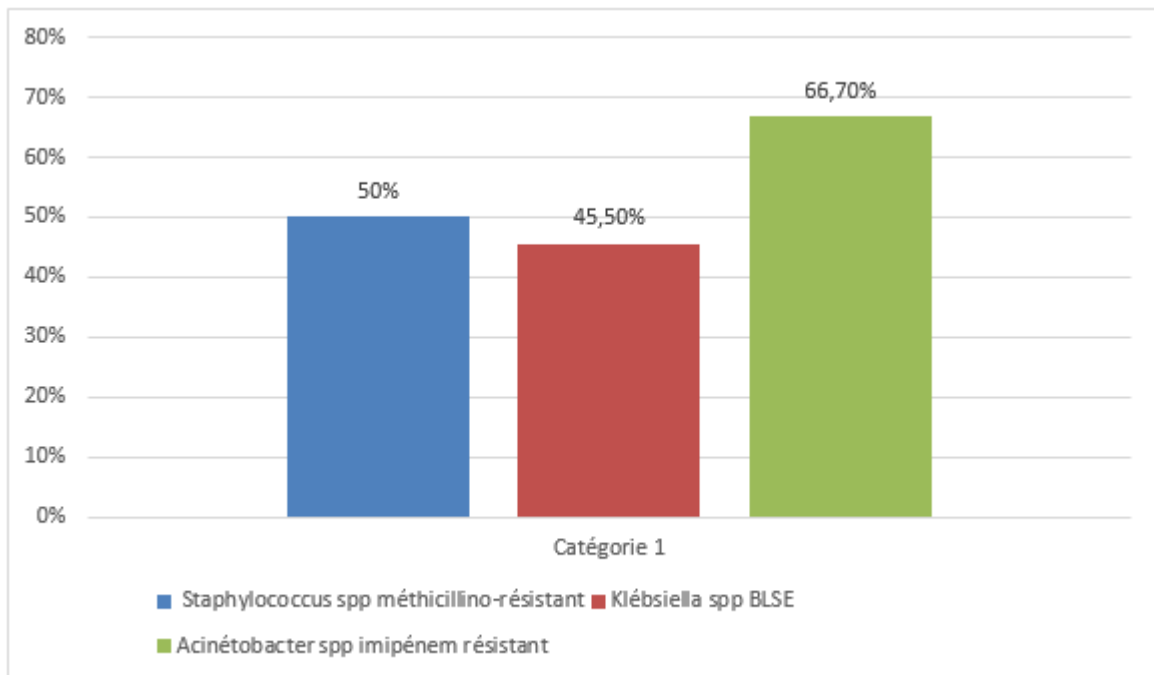
**Figure 12** : Prévalence des infections nosocomiales au niveau du CHIS et CHU Fès entre 2005 et 2010

Avec un très large usage d'antibiotiques :



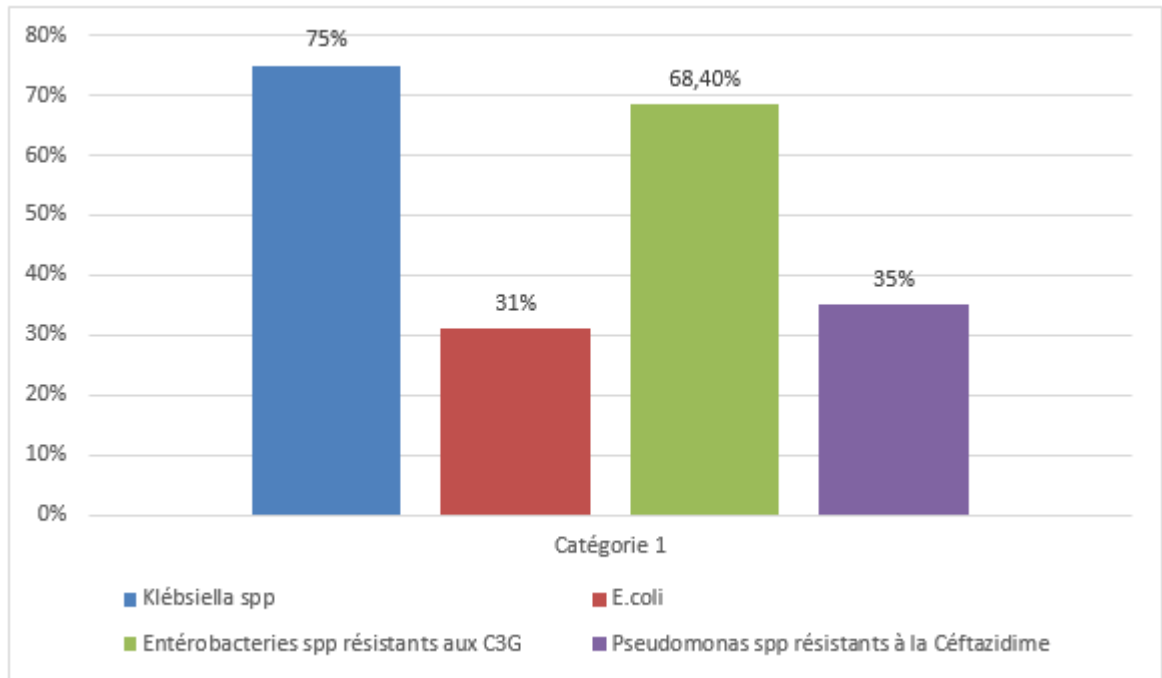
**Figure 13** : Prévalence de l'usage d'antibiotiques au niveau du CHIS et CHU Fès entre 2005-2010

Des taux très élevés de résistances bactériennes ont été noté dans ces diverses enquêtes:



**Figure 14** : Résistances élevées des différentes espèces bactériennes [61]

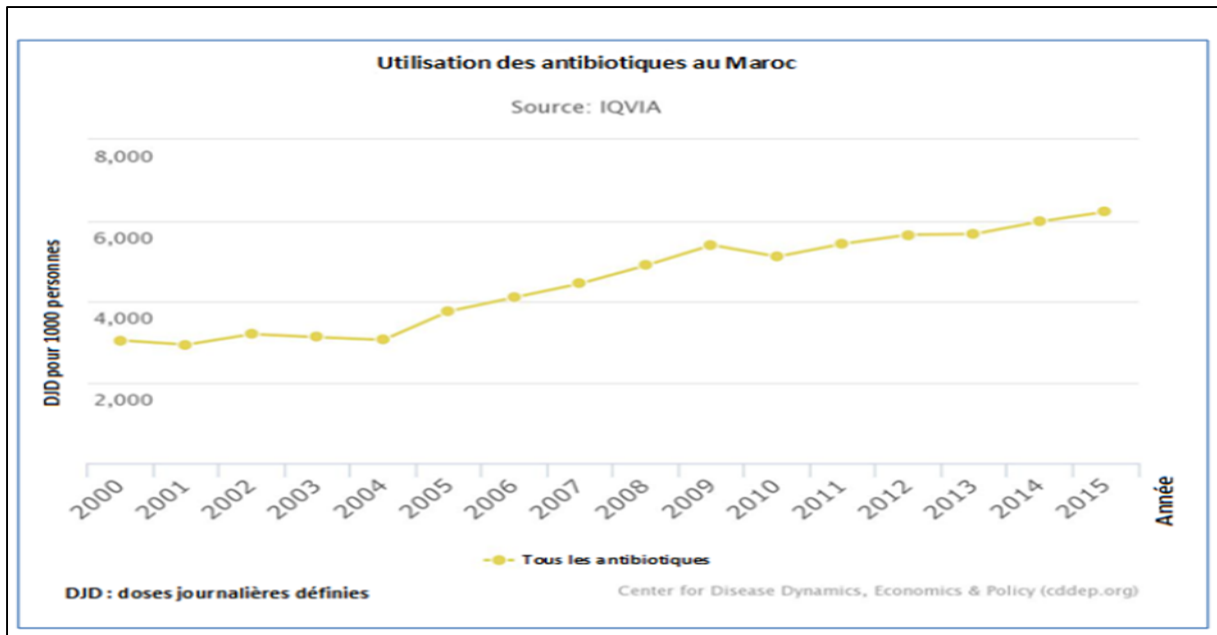
Une autre enquête menée sur trois ans, sur l'incidence de l'IN dans une unité de réanimation médicale au CHU Ibn Sina à Rabat a souligné des taux encore plus élevés :



**Figure 15** : L'incidence de l'IN dans une unité de réanimation médicale au CHU Ibn Sina à Rabat [62].

Les données sur les pratiques communautaires sont tout aussi préoccupantes, bien que rares. Une nouvelle enquête a notamment trouvé un pourcentage de PSDP de 40% et une résistance d'Escherichia Coli à 20% aux fluoroquinolones. [63]

La consommation d'antibiotiques au Maroc a fortement augmenté ces dernières années, comme illustré sur la (Figure 16). [64]



**Figure 16 :** Evolution de consommation des antibiotiques au Maroc entre 2000 et 2015. [64]

### 3. Bactéries multi résistantes :

#### 3.1. Définition

Lorsque les bactéries ne sont sensibles qu'à quelques antibiotiques qui peuvent être utilisés en thérapeutiques, en raison de l'accumulation d'une résistance acquise à plusieurs familles d'antibiotiques, on dit alors que les bactéries sont multi-résistantes aux antibiotiques (BMR) [65].

Une synthèse de la bibliographie médicale et scientifique nous amène à la conclusion qu'il n'y a pas de définition universelle ou consensuelle du concept de multi-résistance aux antibiotiques.

Des expressions récentes ont été introduites pour décrire le degré de la multirésistance : "Multirésistance" (MDR), "Ultra-résistance" (XDR) et "pan-résistance"(PDR). Ces expressions représentent les différents niveaux de la multi-résistance aux antibiotiques qui vont d'un niveau minimal (la résistance à au moins trois grandes familles d'antibiotiques) en passant par un niveau intermédiaire (notion d'ultra-résistance, résistance à toutes les classes d'antibiotiques sauf une ou deux classes) jusqu'à un niveau maximal (la résistance à toutes les classes d'antibiotiques) [66].

Degrés	Nombre de classes d'antibiotiques usuellement utilisés pour cette espèce auxquelles la bactérie est résistante
Multirésistance (MDR: «multidrug-resistant»)	≥ 3 classes
Ultra-résistance (XDR: «extensively drug-resistant»)	Toutes les classes sauf une ou deux
Pan-résistance (PDR: «pandrug-resistant»)	Toutes les classes

**Figure 17 :** Degrés de résistance des bactéries aux antibiotiques [67]

Le problème des définitions incohérentes des BMR apparaît en particulier chez *Acinetobacter baumannii* et *Pseudomonas aeruginosa* [68,69]. En fait, cela compromet l'analyse comparative de ces BMR dans diverses zones du monde. Les experts appellent à une harmonisation des définitions de ces termes, en particulier pour le terme « pan-résistant » ou « toto-résistant » « (qui désigne la résistance à tous les antibiotiques, plus ou moins la colistine en fonction des auteurs).

De nos jours, à propos de ces deux microorganismes, la définition la plus couramment employée de l'expression « multi résistant » répond à la résistance à au moins trois des cinq familles d'antibiotiques suivantes :

- Céphalosporines anti-pyocyaniques (ceftazidime ou céfépime)
- Carbapénèmes antipyocyaniques (imipénème ou méropénème)
- (Pipéracilline-tazobactam ou ticarcilline-acide clavulanique ou pour *A. baumannii* ampicilline-sulbactam)
- Fluoroquinolones (ciprofloxacine ou lévofloxacine),
- Aminoglycosides (gentamicine ou tobramycine ou amikacine)

Néanmoins, avec l'accroissement de l'usage des polymyxines (colistine) et sans doute de la tigécycline, il va falloir incorporer d'autres molécules dans cette définition.

Pour les autres bactéries avec des «marqueurs» BMR (SARM, EBLSE et ERG), qui ont déjà acquis une résistance aux molécules considérées comme repères, il n'y aura pas de problème de définition.

### **3.2. Principales bactéries multi résistantes :**

A cause de leur fréquence importante, de la sévérité de l'infection dont elles sont responsables et de leur potentiel à se propager, les bactéries multi-résistantes suivantes doivent être ciblées par des programmes de surveillance et de prévention afin de limiter leur propagation :

#### **3.2.1. Entérobactéries résistantes aux C3G par production de bêtalactamase à spectre étendu :**

Les Entérobactéries constituent une grande classe de bactéries. C'est une famille de bacilles (bactéries en forme de bâtonnet) à Gram négatif, regroupant un ensemble d'espèces (*Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, etc). Cette classe inclut des bactéries commensales qui occupent essentiellement le tube digestif.

La majorité de la flore bactérienne aérobie de l'intestin est constituée par *Escherichia coli* présent à l'état normal dans le tube digestif humain, mais il peut agir comme agent pathogène opportuniste. Un certain nombre d'Entérobactéries sont des agents pathogènes stricts, c'est l'exemple de *Salmonella typhi* (*S. enterica*) ou *Shigella dysenteriae*, dues à un défaut d'hygiène. D'autres sont à l'origine d'infections opportunistes nosocomiales chez des malades dont l'état de santé est détérioré.

Quant au traitement de ces infections à entérobactéries, les  $\beta$ -lactamines sont aujourd'hui indiquées en première intention. Cet énorme éventail d'utilisations est essentiellement dû à leur pouvoir bactéricide et leur faible toxicité. Cependant, les entérobactéries hébergent naturellement et ont acquis une résistance qui limite leur activité. Ces résistances sont principalement liées à la production d'une enzyme inactivée appelée  $\beta$ -lactamase, mais elles peuvent aussi être dues à

l'imperméabilité ou à l'efflux de l'antibiotique ou à la modification du PLP conduisant à un manque d'accumulation au contact de la cible.

La constitution de bêta-lactamases représente le processus essentiel de résistance aux bêta-lactamines chez les Enterobactéries. Cette enzyme inhibitrice est constatée de façon naturelle dans la majeure partie des espèces.

Parmi les évènements importants, en ce qui concerne l'antibio-résistance au cours des vingt dernières années, réside dans l'extension de la résistance des Entérobactéries aux Céphalosporines C3G et C4G. Cette résistance est essentiellement due à la formation des BLSE et dans une moindre mesure de céphalosporinases plasmidiques (Amp C). Ces enzymes offrent une large résistance à la majorité des Bêtalactamines thérapeutiques, hormis les Carbapénèmes. Leurs gènes, situés surtout sur les plasmides, se propagent aisément entre les bactéries.

### **3.2.2. Entérobactéries sécrétrices des carbapénémases :**

Parmi la famille des bêta-lactamines on distingue les carbapénèmes, dont le chef de file est l'imipénème, qui sont des antibiotiques à spectre très large. Ils sont actifs contre la plupart des bacilles à Gram négatif, y compris les Entérobactéries,

Les carbapénèmes sont à usage hospitalier exclusif et sont surtout utilisés pour traiter les infections bactériennes multi-résistantes nosocomiales.

Les carbapénémases sont des bêta-lactamases ayant un effet hydrolytique sur les carbapénèmes [70]. L'apparition de ces enzymes est de plus en plus déclarée sur le plan mondial, devenant ainsi un véritable enjeu de santé publique, car les carbapénèmes sont fréquemment les substances de dernier ressort de la panoplie des traitements pour lutter contre les bactéries multirésistantes.

### 3.2.3. Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline (SARM) :

Couramment appelé *staphylocoque doré*, le *Staphylococcus aureus* est responsable de plusieurs infections humaines surtout cutanées et pulmonaires. Il s'agit d'une bactérie à Gram positif caractérisée par une sensibilité naturelle aux Bêta-lactamines, et qui a une grande capacité d'adaptation à l'antibiotique en acquérant une résistance.

En fait, à la fin des années 1940 avec le début de l'usage de la pénicilline G, les premières souches résistantes, d'abord hospitalières avant de se propager dans la communauté, sont apparues par la production de pénicillinase, conférant, entre autres, une résistance à l'amoxicilline. Les premières souches résistantes à la méthicilline (SARM) ont été identifiées quelques années après l'avènement de la pénicilline M, c'est à dire vers la fin des années 1950,

En fait, c'est un remaniement de la cible de l'antibiotique qui est à l'origine de la résistance du *Staphylococcus aureus* à la méthicilline. Ce changement abouti à une protéine membranaire additionnelle PLP 2a marquée par une faible affinité pour la pénicilline M et d'autres Bêta-lactamines. Le gène de résistance « mec A » codant pour cette protéine est porté par une fraction chromosomique amovible dite cassette staphylococcique (SCC mec) [71].

La résistance à la méthicilline donne une résistance croisée à toutes les Bêtalactamines. Généralement, cette résistance à la méthicilline est liée à la résistance à d'autres antibiotiques tels qu'aux aminosides, fluoroquinolones, synergistines et aux macrolides.

### **3.2.4. *Acinetobacter baumannii* résistant à l'Imipénème :**

Les infections dues à *A. baumannii* sont apparues vers la fin des années 1960 et début des années 1970, en même temps que l'augmentation des hospitalisations. Ce bacille à Gram négatif immobile, non fermentant et qui peut prendre la forme de cocci, est un pathogène opportuniste habituellement résistant à plusieurs antibiotiques, et qui peut persister longtemps à l'hôpital avec une diffusion manuportée, conduisant à des épidémies d'infections nosocomiales, souvent dans les unités de soins intensifs, chez des patients fragiles atteints de traumatismes graves ou brûlures, et qui subissent des actes et gestes invasifs.

La multi-résistance aux antibiotiques chez *Acinetobacter baumannii*, en particulier les carbapénèmes (reconnus comme le traitement de préférence des infections par ce germe) réduit les options thérapeutiques.

Un certain nombre de mécanismes seraient impliqués dans cette résistance aux carbapénèmes ; le mécanisme le plus courant de cette résistance est l'inactivation enzymatique des carbapénèmes chez l'*Acinetobacter baumannii* [72]. Elle est fréquemment associée à l'acquisition d'enzymes aux propriétés carbapénémases.

La multi-résistance d'*Acinetobacter baumannii* aux antibiotiques par des systèmes d'efflux naturels ou acquis a été de plus en plus étudiée et décrite [75, 76].

Souvent, les carbapénémases impliquées dans la résistance aux carbapénèmes sont des enzymes spécifiques d'espèce, oxacillinase OXA58 par exemple, combinées avec une imperméabilité membranaire [73, 74].

### **3.2.5. Pseudomonas aeruginosa multi-résistant :**

Ce bacille à Gram négatif ubiquitaire est probablement l'espèce bactérienne pathogène présentant la diversité la plus large en termes de  $\beta$ -lactamases acquises. L'acquisition de l'agent pathogène, fréquente dans les établissements de santé, est due à sa présence dans les sources d'eau, mais aussi dans les solutions aqueuses, les dispositifs de ventilation mécanique, les nébuliseurs réutilisables, etc..., la transmission entre patients ou manu-portée par le biais des soins qu'ils reçoivent reste un facteur non négligeable [77,78].

La gravité de l'infection nosocomiale à *P. aeruginosa* dépend du pouvoir de cette bactérie à développer une résistance à presque tous les antibiotiques existants et sans oublier les comorbidités des malades hospitalisés. La multi-résistance est très complexe, principalement basée sur la réunion de nombreux mécanismes [79,80]. Les souches de PAMR réunissent fréquemment plusieurs mécanismes de résistance par mutations et acquisitions de gènes. L'étude moléculaire de souches responsables d'épidémies dans des services de réanimation a par exemple montré l'association d'une dé répression d'ampC avec la perte de la porine D2, l'acquisition d'une carbapénèmase (blaVIM, blaIMP) et d'enzymes inactivant les aminosides [81,82].

Il résiste donc aux aminopénicillines, aux céphalosporines de première, deuxième ou troisième génération (Céfotaxime, Ceftriaxone), et aux fluoroquinolones plus anciennes (Péfloxacine, Norfloxacine), mais aussi résistant aux Tétracyclines, au Cotrimoxazole, et aux Phénicolés.

### **3.3. Mode de transmission des bactéries multi résistantes :**

De nombreuses bactéries sont des réservoirs de gènes de résistance aux antibiotiques car elles sont capables d'acquérir des gènes portés sur des transposons, des plasmides ou d'autres éléments génétiques mobiles et de les transmettre de l'animal à l'homme par contact direct ou indirectement à travers la chaîne alimentaire. [83]

Le principal mode de transmission du SARM, de l'ERV et de l'EBLSE est le manu portage. La contamination des gants ou des mains se fait au contact des patients colonisés ou infectés et des supports inertes contaminés (stéthoscopes, etc...). Le risque de transmission est proportionnel à la fréquence et à la durée de ces contacts. La charge de soins excessive et l'interruption des soins favorisent la transmission des BMR, et constituent la principale raison de l'interruption des mesures d'isolement. [84]

Il existe deux modes d'acquisition d'une BMR. Premièrement, l'acquisition peut être « verticale » : endogène, par sélection d'un mutant résistant dans la flore bactérienne commensale. Cette sélection se fait par le biais d'un facteur favorisant, principalement des antibiotiques, qui sélectionnent les souches résistantes au sein de cette flore sous une pression dite de « sélection ». Le deuxième mode d'acquisition "horizontale" : exogène, c'est-à-dire par transmission croisée entre un réservoir et un hôte, soit directement, soit via un vecteur (manu porté, aéroporté ...). Le concept de réservoir est important et dépend du type de l'agent pathogène. Le réservoir peut être humain, fait de porteurs connus ou inconnus, animal ou environnemental. [85]

Les bactéries multi résistantes d'élevage peuvent être transmises à l'homme soit directement, soit via la chaîne alimentaire. De plus, les excréments favorisent

la croissance de bactéries résistantes dans les voies d'eau, et même dans les eaux souterraines. Le contrôle de l'emploi d'antibiotiques en agriculture est un point essentiel pour diminuer l'impact sur la santé humaine.

### **3.4. Caractérisation des bactéries multi résistantes :**

Les BMR concernées sont énumérées dans le tableau ci-dessous, liste non exhaustive... [86]

**Tableau VIII : Caractérisations des bactéries multi-résistantes [86]**

BMR	Réservoirs	Mode de Transmission	Survie dans l'environnement
<p><b>SARM</b> : <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la pénicilline</p> <p><b>GISA</b> : <i>Staphylococcus aureus</i> résistant aux glycopeptides</p>	<p>Cocci à gram positif dont le réservoir est essentiellement humain (prioritairement les patients en deuxième lieu le personnel) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nez (portage intermittent ou chronique parfois plusieurs mois),</li> <li>▪ peau (aisselles, aines, périnée, ....)</li> <li>▪ plaies chroniques,</li> <li>▪ environnement,</li> <li>▪ responsables d'infections nosocomiales cutanées, du site opératoire, respiratoires, urinaires, bactériémiques, ...</li> </ul>	<p><b>Transmission croisée +++</b>, surtout par contact direct :</p> <p><b>manuportage +++</b>, la transmission par les objets ou l'environnement est beaucoup moins fréquente</p>	<p>Bonne capacité de survie dans l'environnement : plusieurs semaines même sur surfaces sèches</p>
<p><b>ERC</b> : Entérobactéries résistantes aux céphalosporines de 3<sup>o</sup> génération.</p> <p>par <b>BLSE</b> (Bétalactamase à spectre étendu)</p> <p>par <b>HCASE</b> (hypersécrétion de céphalosporinase)</p>	<p>-Bacilles à gram négatif, hôtes habituels du tube digestif de l'homme et des animaux</p> <p>-environnement (eaux, aliments, surfaces, plantes, ...)</p> <p>-responsable d'infections nosocomiales respiratoires, urinaires, bactériémiques, du site opératoire, ...</p> <p>(Entérobactéries le plus souvent responsables d'infections nosocomiales : <i>Escherichia</i>, <i>Serratia</i>, <i>Enterobacter</i>, <i>Proteus</i>, <i>Klebsiella</i>, <i>Citrobacter</i>, <i>Morganella</i>, <i>Providencia</i>)</p>	<p>Transmission croisée à partir d'un foyer digestif où transmission indirecte à partir de l'environnement</p>	<p>Survie de quelques jours dans l'environnement</p>

<p><b>PARC</b> : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> résistant à la ceftazidim</p>	<p>-Bacille à Gram négatif qui vit dans l'eau (robinets, réseaux d'eau, humidificateurs, nébuliseurs...), les sols humides, où sur les végétaux. -Parfois retrouvé dans le tube digestif ou l'oropharynx de l'homme ou d'animaux. -responsable d'infections nosocomiales pulmonaires, urogénitales, ostéoarticulaires, cutanées, oculaires, ...</p>	<p><b>Transmission à partir de l'environnement +++ :</b> nébulisateurs, humidificateurs, siphons, endoscopes, respirateurs, antiseptiques (ammoniums quaternaires), ... transmission croisée à partir de patients colonisés ou infectés (urines, plaies, ...) affecte surtout les patients fragiles</p>	<p>Survie et multiplication +++ sur des supports et matériaux humides  Survie de quelques heures sur les surfaces sèches.</p>
<p><b>ERV</b> : <i>E. faecium</i> et <i>E. faecalis</i> intermédiaires ou résistants à la vancomycine</p>	<p>Cocci à Gram positif, hôte habituel du tube digestif de l'homme et des animaux, retrouvé aussi dans l'eau, les végétaux Responsable d'infections urogénitales, pulmonaires, ...</p>	<p>Transmission croisée, environnement proche du patient</p>	<p>Survie prolongée dans le milieu extérieur (plus d'une semaine)</p>

### 3.5. Problématiques des infections à Bactéries Multi Résistantes :

❖ Les antibiotiques :

- Choix restreint ⇒ recours à des antibiotiques de réserve
- Spectre large ⇒ déséquilibre de flore et risque de colonisation par d'autres BMR
- Coût ⇒ antibiotiques onéreux : une bactériémie à SARM coûte 4 fois plus cher qu'une bactériémie à SASM
- Démarrage retardé d'une antibiothérapie appropriée ⇒ détériore le pronostic

❖ La durée de séjour est prolongée en moyenne de 4 jours

❖ Augmentation de la morbi-mortalité

❖ Le surcoût :

- En heures de service consacrées au patient porteur d'un SARM en Réanimation :
  - ✓ Pour une infirmière 15 minutes supplémentaires / j / patient
  - ✓ Pour un médecin 10 minutes supplémentaires / j / patient
- En ce qui concerne le nettoyage de la chambre et les entretiens techniques.
- Relatif à la consommation de matériel à usage unique et en matière de sécurité individuelle... [86]

❖ Problème médico-légal :

Ce qui précède a prouvé que l'infection à BMR est liée à une morbidité et mortalité élevée, et qu'il est difficile d'évaluer les autres dépenses non médicales ; ce sont des déterminants des infections nosocomiales et peut-être de la qualité des soins. Par conséquent, elles représentent le principal préjudice des patients et peuvent avoir des conséquences médico-légales pour les services qui n'ont pas encore mis en œuvre de politique de contrôle et de prévention.

#### 4. Facteurs favorisants :

Les gènes de résistance aux antibiotiques se propagent dans le monde de deux manières principales : par la diffusion clonale de bactéries résistantes et grâce à un transfert horizontal, car une bonne partie des gènes de résistance ont été repérés sur des composants génétiques mobiles (transposons, séquences de gènes, plasmides, etc.). Cependant, plusieurs facteurs déterminants, humains ou environnementaux, contribuent à cette propagation [87].



**Figure 18 :** Infographie réalisé par l'OMS reprenant les causes à la base de la résistance aux antibiotiques en médecine et en médecine vétérinaire.[88]

#### ❖ Prescription inadaptée des antibiotiques :

A l'hôpital, la majorité des patients souffrant d'infections sont admis dans des services d'urgence où les prescriptions sont nombreuses et variées, d'habitude par des médecins en formation qui manquent d'expérience et qui sont vulnérables aux erreurs de prescription ; par exemple, des indications erronées, une posologie inadéquate, une voie d'administration et une durée de traitements inappropriés. Des études ont révélé que les antibiotiques absorbent plus que 25% de la consommation totale des médicaments dans les établissements hospitaliers marocains.

De ce fait, en 2009 un manuel d'antibiothérapie des infections communautaires et d'antibioprophylaxie en chirurgie, a été diffusé par le CHU Ibn Sina. L'objectif de ce manuel de bonnes pratiques est de fixer et de diffuser des normes de prescription et de délivrance d'antibiotiques, en particulier ceux à haut pouvoir sélectif, tel que les antibiotiques à large spectre. Il contribue, en outre, à développer des protocoles d'antibiothérapie et à définir les situations prioritaires pour leurs instaurations.

Au Maroc, à l'instar des autres pays, il y a un excès dans la prescription des antibiotiques. Dans ce sens, une étude réalisée en 2007 par le Centre Marocain de Pharmacovigilance, au niveau de 270 cabinets de médecine générale du secteur libéral, a montré que devant chaque tableau d'angine de l'enfant une antibiothérapie est prescrite systématiquement par plus des trois quarts des médecins interrogés. Une autre étude épidémiologique a été réalisée, en officine, sur le profil de consommation des antibiotiques au Maroc pour le traitement des infections broncho-pulmonaires et ORL. Elle a montré, en l'espace d'une décennie, entre 2003 et 2013, que la consommation des antibiotiques

augmentait avec une moyenne annuelle de l'ordre de 6,5% environ. Une autre enquête a été menée, en 2008, sur le nombre de prescriptions dans six villes du royaume avec 114 visites de pharmacies. Sur les 1768 prescriptions testées, presque 32 % contenaient au moins un antibiotique [89].

❖ L'automédication antibiotique :

C'est un phénomène très fréquent qui se distingue par un traitement abusif, un mauvais choix d'antibiotique, l'utilisation de doses insuffisantes et une durée de traitement inappropriée. Une mauvaise utilisation des antibiotiques accentue le risque de sélection de bactéries résistantes contribuant au développement de résistance bactérienne. Ces souches résistantes se diffusent entre personnes, d'une façon rapide, dans des environnements où les conditions d'hygiène sont défaillantes.

L'automédication « responsable » est décrite par l'OMS comme une pratique par laquelle les individus utilisent des médicaments approuvés et sans ordonnance pour traiter des maladies selon des instructions spécifiques. De toute évidence, cette pratique n'est pas possible avec les antibiotiques car ils sont obtenus uniquement sur ordonnance du fait de la nécessité d'un diagnostic médical exact [90].

Dans notre pays, les citoyens se précipitent sur les antibiotiques au moindre contexte grippal. A cause de cela, ils participent à l'émergence de la résistance bactérienne. Par contre, la sous-consommation en l'absence d'accès aux soins, ou par mauvaise observance ou faible posologie, s'avère aussi importante que la surconsommation.

Un autre phénomène qui existe dans notre pays et dans la majorité des pays en voie de développement et qui peut aussi expliquer l'utilisation abusive des ATB : c'est la vente libre dans les officines sans ordonnance ni diagnostic. Ceci est aussi derrière la hausse de la fréquence des résistances bactériennes [89].

En ce qui concerne la durée du traitement soit trop court ou trop long, il n'est pas aussi facile d'en conceptualiser le retentissement sur la résistance : une antibiothérapie courte peut être moins sélectionnant, mais elle est corrélée à un plus grand risque d'échecs thérapeutiques ; une antibiothérapie longue qui peut rassurer le médecin et le patient mais dont l'observation est moins bonne [91].

#### ❖ La mondialisation et l'augmentation des voyages

L'augmentation des voyages, du fait de la mondialisation, aurait également attribué à la dissémination de la résistance aux antibiotiques. Dans les pays en voie de développement, faute de moyens économiques, le traitement antibiotique des maladies infectieuses n'est pas toujours respecté, ce qui peut aboutir à l'émergence de souches résistantes. En parallèle, l'augmentation des déplacements des gens de ces régions faciliterait la propagation des bactéries résistantes vers d'autres parties du monde.

Au Royaume-Uni, des patients qui avaient séjourné en Inde quelque temps auparavant ont été hospitalisés à cause de souches d'*Escherichia coli* résistantes aux bêta-lactamines à large spectre. En même temps ils ont détecté, au niveau de la même structure hospitalière, un nouveau cas d'infection lié à cet *Escherichia coli* même si le patient n'a pas fait le voyage.

En outre, la mondialisation économique a aussi conduit à un mouvement de marchandises pouvant être une source de propagation de résistances vu que des

volailles importées du Brésil vers le Royaume-Uni ont été contaminés par une variété d'Escherichia coli avec un type de bêta- lactamases CTX-M-2, qui était absent du Royaume-Uni.

Par conséquent, ces illustrations démontrent clairement l'éventualité de propagation intercontinentale des gènes et des bactéries résistantes, et le potentiel de colonisation de ces derniers dans de nouveaux environnements [92-95].

❖ L'utilisation vétérinaire des antibiotiques :

Plus de la moitié de l'utilisation d'antibiotiques n'a rien à voir avec la médecine humaine [96].

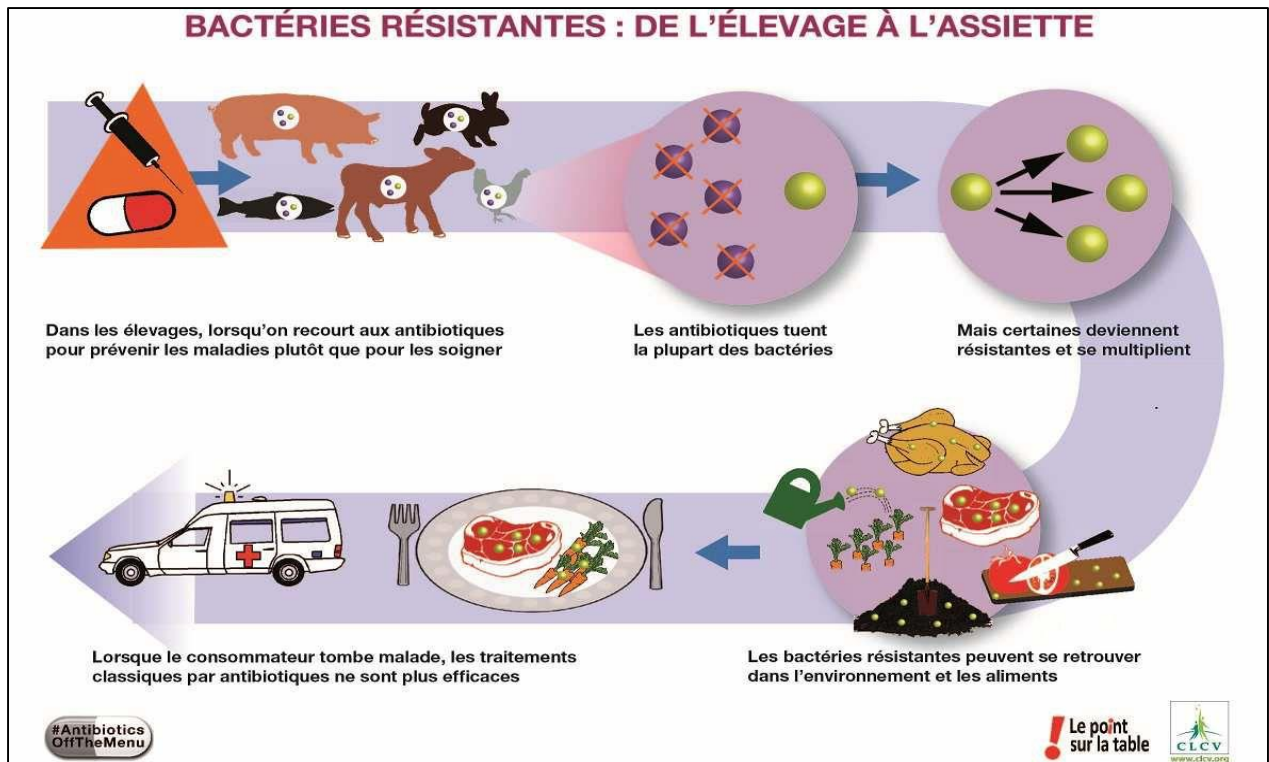
Certaines fermes n'accordent pas de traitement spécial aux animaux malades et des antibiotiques sont additionnés à la nourriture ou à l'eau consommée par les animaux sains et malades. Il ne fait aucun doute que l'utilisation massive des antibiotiques comme facteurs de croissance ont participé à sélectionner un nombre considérable de bactéries résistantes par le biais de substances pouvant par la suite être consommées par l'homme [97].

En médecine vétérinaire, les antibiotiques sont utilisés dans trois situations :

- Pour traiter une maladie donnée.
- Pour prévenir une possible pathologie chez des jeunes animaux stressés (comme pendant un transport). Dans ces deux situations, l'antibiotique est prescrit par le vétérinaire.
- Pour améliorer la croissance, comme additif alimentaire.

Chez les patients traités avec des antibiotiques, la résistance bactérienne entraîne un risque accru d'infections d'origine alimentaire dues à des souches résistantes.

Il est donc nécessaire, dans le cadre d'une approche de santé publique globale, de surveiller le développement d'une résistance chez les bactéries des animaux susceptible d'engendrer des infections alimentaires (ex : *Salmonella*) ou opportunistes (ex : *Escherichia coli*) [98].



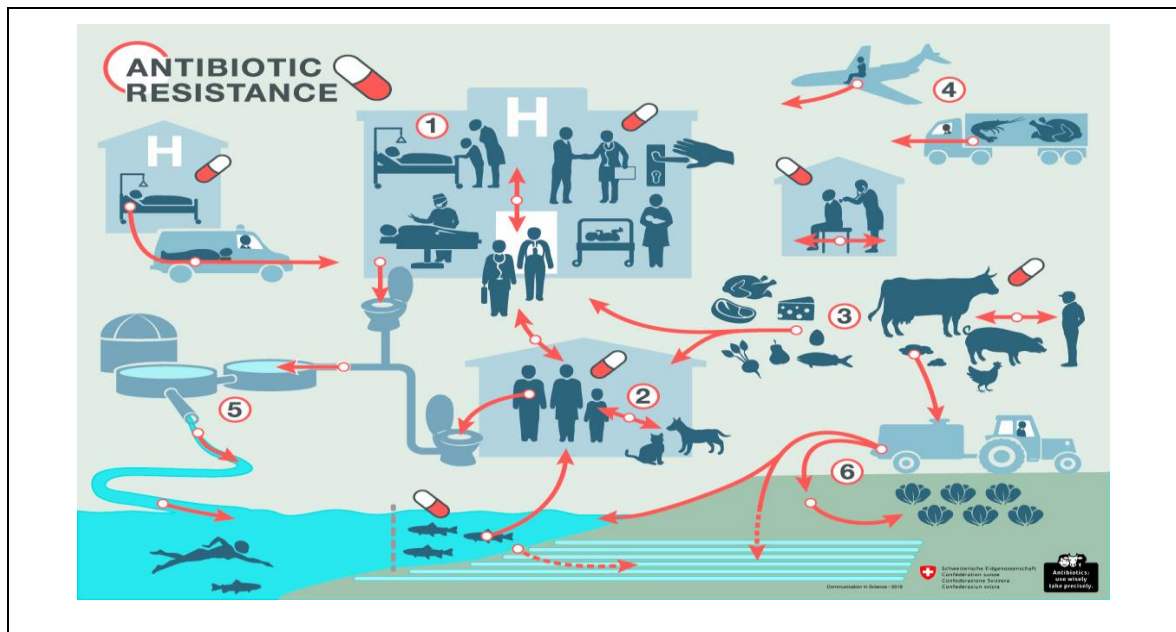
**Figure 19 :** Transmission des bactéries résistantes de l'animal à l'homme [99]

## **5. La propagation des bactéries résistantes :**

La propagation de bactéries résistantes est un phénomène complexe, qui repose sur un écosystème caractérisé par un contact et un échange constants entre les êtres humains, les animaux et l'environnement.

Les bactéries peuvent se propager de différentes manières : • De personne à personne • De l'animal à l'animal • De l'être humain à l'animal et vice versa • Par l'environnement, la nourriture, les véhicules, les voyages, le transport de marchandises ou par des structures sanitaires à haut risque, ce qui favorise la propagation des bactéries, ainsi que la propagation de souches antibiorésistantes. Par conséquent, la résistance aux antibiotiques ne connaît pas de frontières et peut se propager partout. [100]

La figure 15 montre une représentation simplifiée des multiples voies de transmission :



**Figure 20 :** Voies de transmission des bactéries résistantes aux antibiotiques. [100]

(1) : Au niveau des structures sanitaires (hôpitaux), les bactéries résistantes peuvent se propager entre les patients, entre les patients et les visiteurs, à travers le personnel soignant, les surfaces et matériels médicaux contaminés (comme lors d'une chirurgie).

(2) : Les bactéries antibio-résistantes peuvent être transmises des humains aux animaux, et vice versa.

(3) : Les bactéries résistantes peuvent provoquer des infections alimentaires en infectant les légumes et fruits, les viandes crues, ainsi que les produits laitiers et les œufs.

(4) : La propagation de ces bactéries est accélérée par les voyages et le commerce international, et les importations des denrées alimentaires constituent la voie facile de dissémination des souches de bactéries résistantes à travers les frontières nationales.

(5) Les bactéries résistantes peuvent se retrouver dans les rivières, les lacs et les nappes phréatiques, bien que les stations d'épuration des eaux usées en éliminent une quantité considérable.

(6) L'utilisation de fumier animal (engrais) dans les terres cultivées peut également conduire à la propagation de bactéries résistantes, qui les déposent sur les fruits et légumes, s'infiltrer dans les nappes phréatiques ou s'écouler vers les rivières et les lacs. [100]



# *Physiopathologie*

La résistance bactérienne aux antibiotiques est un mécanisme intrinsèque d'adaptation de la bactérie à son environnement. Il existe plusieurs systèmes génétiques et de mécanismes biochimiques utilisés par les bactéries pour échapper à l'activité des antibiotiques. Ce qui explique la tendance à la hausse, constatée ces dernières années, des résistances bactériennes. [36]

## **1. Définition de l'antibio-résistance**

Cette antibio-résistance, qui est à la base un événement naturel, est exacerbée par le mésusage des antibiotiques. L'usage abusif de ces derniers peut favoriser l'évolution vers la résistance bactérienne entraînant souvent des échecs thérapeutiques. [101]

### **1.1. Résistance génétique :**

Elle peut être définie comme une modification dans le matériel génétique de la bactérie, qui code par conséquent un gène modifié.

### **1.2. Résistance microbiologique :**

Elle comporte un défaut de développement d'une souche de bactérie en présence d'un antibiotique. Ce type de résistance est en relation avec le taux plasmatique de l'antibiotique.

### **1.3. Résistance clinique :**

Dans la plupart des infections, l'échec clinique d'une antibiothérapie est marqué par la non-amélioration des symptômes cliniques après 72 heures de traitement bien conduit et la nécessité de prescrire un deuxième antibiotique. De ce fait, l'échec clinique d'une antibiothérapie est le reflet d'une résistance clinique qui est la plus importante en pratique médicale courante. [102]

## 2. Mécanismes génétiques de l'antibio-résistance :

Les gènes de l'antibio-résistance sont soutenus par des fractions géniques amovibles situés sur le chromosome bactérien, ils sont nécessaires aux bactéries sont aisément transposables.

On distingue deux principales formes de résistance aux antibiotiques, la résistance naturelle et la résistance acquise [103] (Figure18).

### 2.1. Résistance naturelle :

Dénommée également résistance intrinsèque, elle caractérise les bactéries de la même espèce ; cette résistance détermine le champ d'action des antibiotiques. A titre d'exemple : les bacilles à Gram négatif deviennent résistants à de nombreuses substances grâce à l'existence d'une membrane externe (glycopeptides, macrolides, lincosamide, streptomycine, etc.) [103,104]

**Tableau IX :** quelques exemples de résistance naturelle : [36]

Famille ou espèces	Bactéries à Gram Positif	Bactéries à Gram négatif	Anaérobie	Genre Klebsiella	Entérocoque faecalis
<b>Antibiotiques Présentant une résistance naturelle</b>	Colistine Acide nalidixique	Vancomycine	Aminosides	Amoxicilline Ticarcilline Pipéracilline	Céphalosporines Lincomycine Clindamycine

## 2.2. Résistance acquise

Elle se produit exclusivement chez quelques souches de la même espèce. Parfois, la plupart de ces souches peuvent être intéressées, par exemple 90 % des souches du *staphylococcus aureus* produisent la pénicillinase.

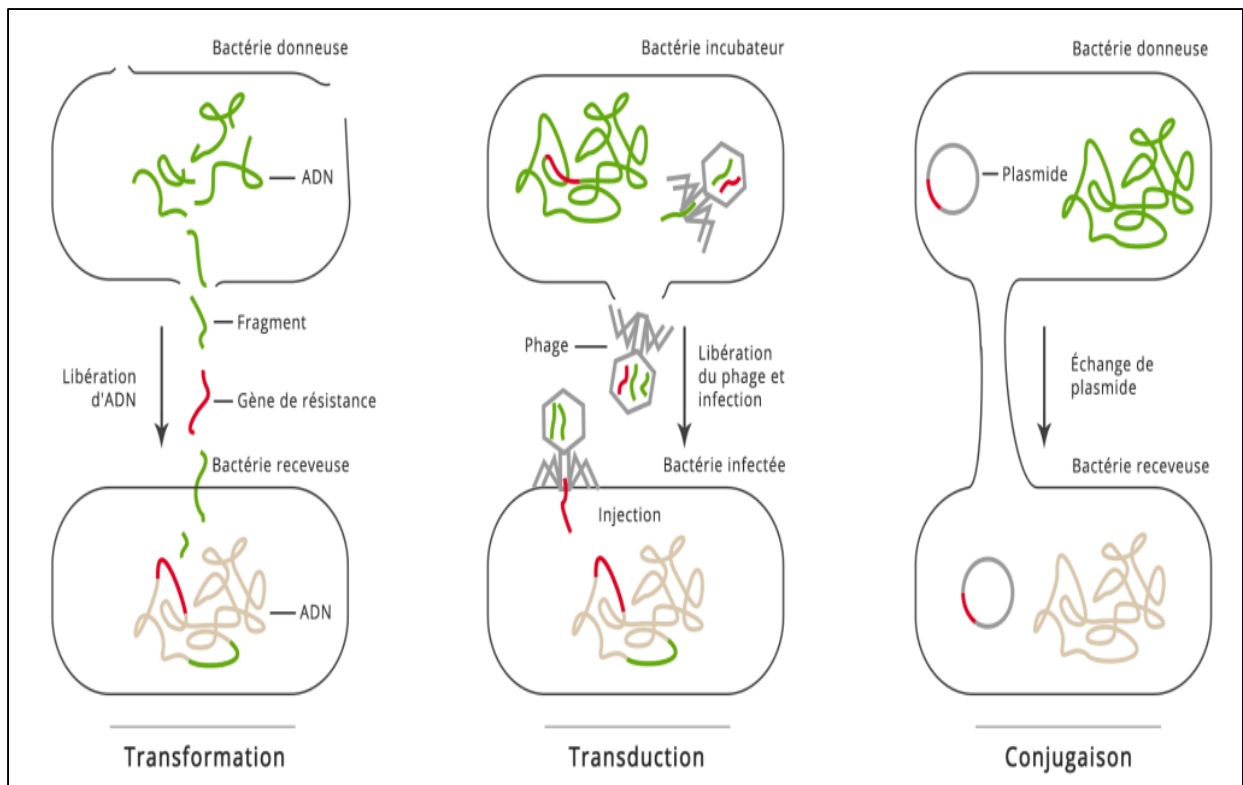
La résistance acquise résulte d'une modification génétique qui peut être de deux types :

▪ **Chromosomique** : par une mutation génétique qui affecte un gène structurel ou régulateur. C'est un phénomène qui est rare (10 à 20%), spontané et stable dans le temps, la transmission est verticale, ce qui explique qu'elle est spécifique à un antibiotique ou à une famille.

▪ **Extra-chromosomique** : grâce à l'élaboration de gènes de résistance. Cet événement demeure très fréquent (80 à 90%) ; les composants génétiques sont dotés d'une mobilité et se concentrent sur les plasmides, intégrons ou transposons, et qui peuvent être transmis horizontalement à d'autres bactéries par contact direct ou bactériophagie, ce qui explique qu'ils peuvent affecter plusieurs familles d'antibiotiques et provoquer une multi résistance (15).

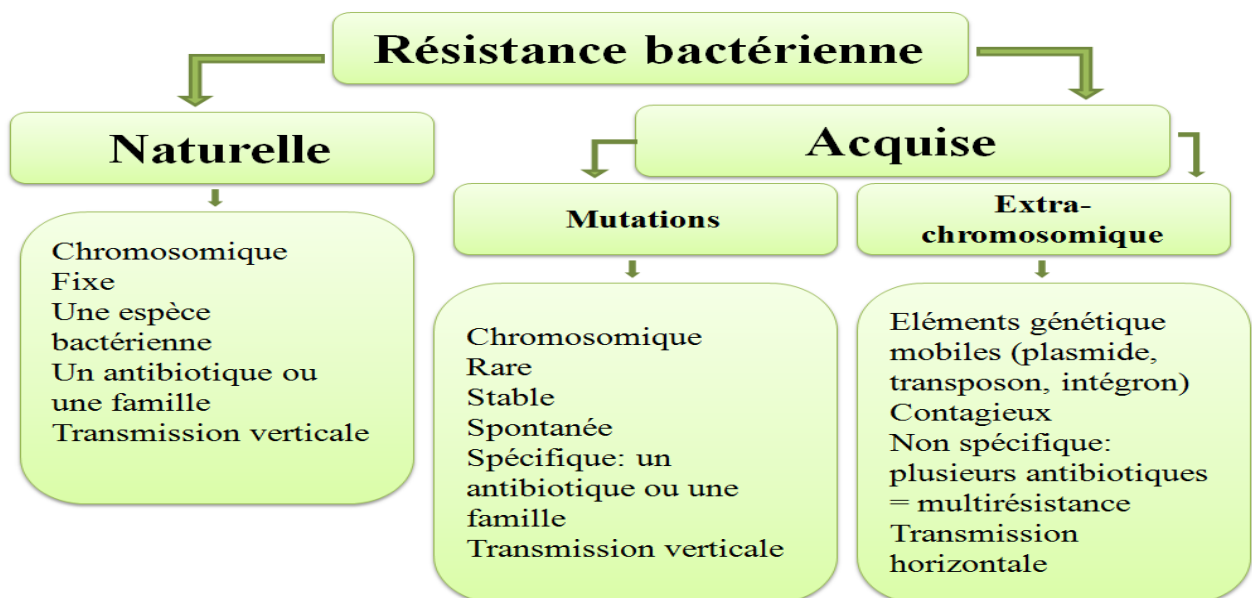
Cette transmission horizontale de résistance peut se produire entre des bactéries appartenant à une espèce identique ou à divers espèces ; par le biais de processus distincts :

- La transduction (le vecteur est un bactériophage),
- La transformation (capture d'ADN nu par une bactérie) et
- La conjugaison (transfert de plasmide d'une bactérie à une autre de la même espèce ou d'espèce différente). [105]



**Figure 21 :** Différents transfert horizontaux de gènes [106]

En résumé :



**Figure 22 :** Deux types de résistance bactérienne aux antibiotiques [103]

### **2.3. La Résistance croisée :**

Il s'agit d'une résistance à l'ensemble des membres d'une famille d'antibiotique, elle est due à un mécanisme de résistance unique, et son niveau varie d'un antibiotique à l'autre. On peut mentionner, dans le cas de cette résistance, les mutations dans les topoisomérases de type II et type IV, qui confèrent une résistance aux Fluoroquinolones.

Le principal résultat de ce type de résistance est la sélection croisée, c'est-à-dire tout antibiotique de la même famille détermine des bactéries résistantes à tous les autres membres.

### **2.4. La Co-résistance :**

Dans ce cas, il existe une variété de mécanismes de résistance chez une même bactérie. Chaque mécanisme donne résistance à une famille d'antibiotiques, ce qui produit un vaste éventail de phénotypes résistants de la bactérie hôte.

Une fois de plus, le résultat de ce modèle génétique est la co-sélection : c'est-à-dire, quand une bactérie est résistante à une famille d'antibiotiques, cette dernière pourra sélectionner la résistance à d'autres familles d'antibiotiques non rattachées. C'est le cas du pneumocoque, où les souches résistantes à la Pénicilline G sont le plus souvent résistantes à d'autres classes d'antibiotiques. [103]

## **3. Mécanismes biochimiques de l'antibio-résistance**

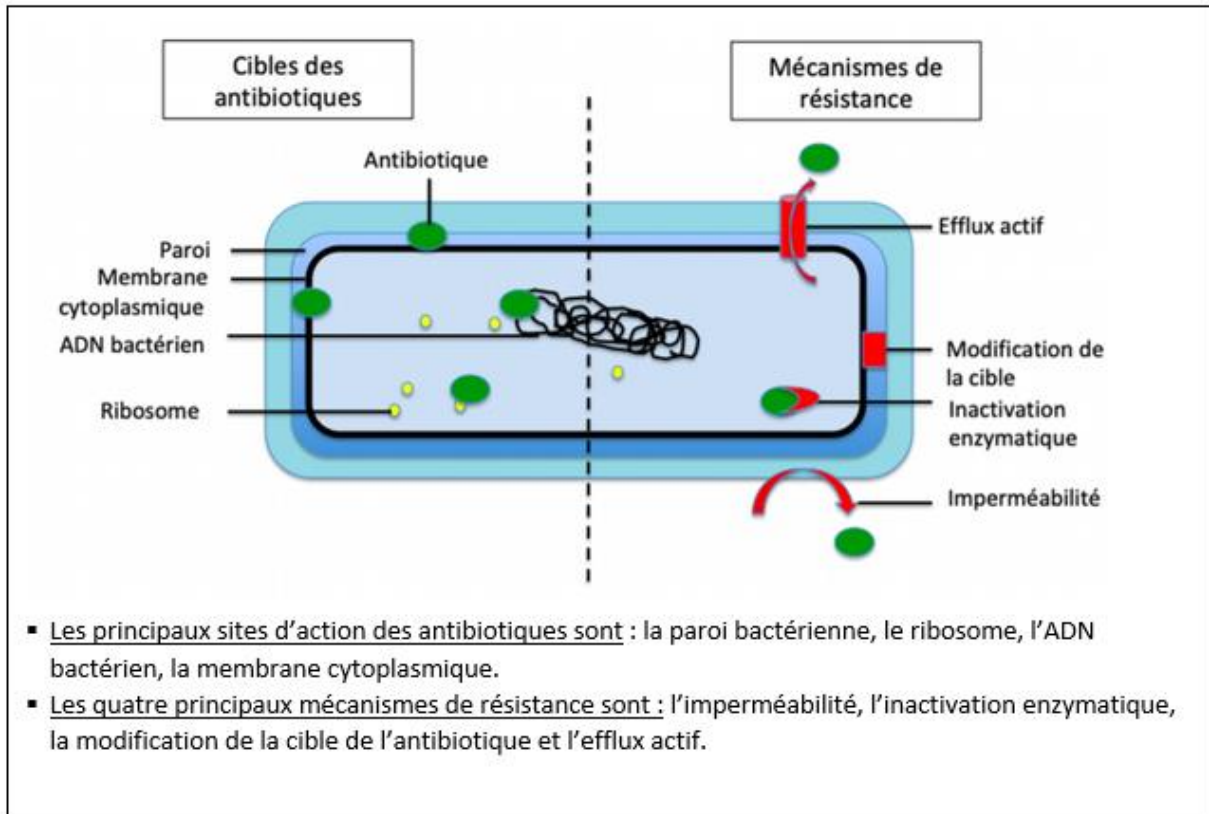
Les antibiotiques exercent leur action sur les bactéries par le blocage d'un certain nombre d'actions physiologiques spécifiques notamment la synthèse de la paroi cellulaire, la réplication et la transcription de l'ADN ainsi que la synthèse

des protéines. Afin d'agir, il faut qu'ils fassent le lien avec des cibles précises, généralement intracellulaires.

Face à la pression de la sélection d'antibiotiques, les bactéries ont développé de nombreux mécanismes biochimiques et génétiques qui confèrent une résistance aux bactéries hôtes et la capacité de se propager à plusieurs bactéries.

Ces dernières fusionnent plusieurs mécanismes leur offrant la capacité de résister à différentes familles d'antibiotiques en même temps, et donc se transformer en bactéries multi résistantes, ce qui reflète l'adaptation de l'univers bactérien à l'égard des antibiotiques.

Les mécanismes de résistance les plus importants sont : le remaniement des cibles antibiotiques, la production d'enzymes et l'efflux. Il y en a d'autres, néanmoins, ils n'ont pas d'intérêt en pratique courante. [102, 107] (Figure18)



**Figure 23:** Cibles des antibiotiques et mécanisme de résistance aux antibiotiques [108]

### 3.1. Modification de la cible de l'antibiotique :

Cela survient quand tel ou tel antibiotique perd le pouvoir de se fixer à sa cible habituelle

#### 3.1.1. Enzymatique :

C'est un processus souvent utilisé par les bactéries pour esquiver l'action des antibiotiques, grâce à la production d'enzymes altérant les cibles cellulaires de telle sorte qu'elles perdent leur synergie avec les antibiotiques.

La méthylation de l'ARN 16 S, par exemple, a été identifiée dernièrement chez des bactéries résistantes aux Aminosides. C'est un mécanisme de

remaniement enzymatique du ribosome grâce à des enzymes codées par des gènes plasmiques situés dans des transposons, qui s'est montré empêcher la liaison des antibiotiques à leur cible, et annuler entièrement leur action antibiotique. Le futur des Aminosides devrait faire face à cette résistance occasionnée par ce remaniement, puisqu'elle touche la majeure partie des membres de cette classe d'intérêt thérapeutique considérable, et cherche à se répandre entre les espèces à Gram négatif [109-113].

### **3.1.2. Mutationnelle :**

Plusieurs illustrations pour diverses classes d'antibiotiques, ont été mentionnées dans la littérature, de cette antibio-résistance qui découle spontanément de mutations par l'insertion de remplacements d'acides aminés, ou de bases nucléiques dans les cibles moléculaires, faisant disparaître leur affinité pour les antibiotiques.

L'obtention d'une PLP additionnelle, désignée PLP 2a, parmi les staphylocoques résistants à la Mécicilline représente le principal mécanisme de résistance de ces bactéries aux bêtalactamines.

Une diminution de la sensibilité aux bêtalactamines est possible par des mutations concernant les PLP ou les PBP (Penicillin Binding Protein). Ce type d'antibo-résistance a été significativement enregistrée chez *le Pneumocoque*, *Haemophilus influenzae* et *Neisseria meningitidis* [114,115].

### **3.2. Inactivation enzymatique de l'antibiotique :**

C'est l'un des mécanismes de résistance bactérienne, les plus courants, il consiste à modifier la structure de l'antibiotique de telle sorte qu'il perd le pouvoir de se fixer à sa cible cellulaire, et donc à le bloquer. Il dépend de la fabrication

d'enzymes qui peuvent émaner soit extrinsèquement par transmission de gènes par des plasmides. Soit intrinsèquement par gène chromosomique caractérisant l'espèce.

Ces enzymes ciblent les familles d'antibiotiques suivantes : les Bêta-lactamines, les Macrolides- Lincosamides- Streptogramines (MLS), les Aminosides et les Phénicolés [102, 116,117].

### **3.2.1. Bêta-lactamases :**

Les bêta-lactamases, dont les substrats sont des bêtalactamines, sont des enzymes d'inactivation de type sérine (classes A, C et D) ou métallo-enzymes (classe B).

La conception de bêta-lactamase est un processus commun entre les bactéries à Gram positif et à Gram négatif, et elle représente la méthode de résistance la plus fréquente.

L'inactivation enzymatique survient quand la structure de base à savoir le cycle bêta-lactame s'ouvre. Par conséquent, l'hydrolyse de ce cycle bloque la liaison des bêtalactamines sur le site actif des enzymes concernées par la synthèse des protéines liant les pénicillines (PLP) ainsi que par la synthèse de la paroi.

En pratique courante, les bêta-lactamases sont classifiées selon leur spectre d'activité ou leur enchainement en acides aminés, c'est la classification d'Ambler [118-122]. Des centaines de ces enzymes ont été détectées chez plusieurs espèces bactériennes.

### **3.2.2. Inactivation enzymatique des aminosides :**

En tant que mode de résistance habituellement constaté pour les Aminosides, ce mécanisme permet d'élucider la résistance de la plupart des souches d'Entérobactéries résistantes aux aminosides, des souches d'*Acinetobacter spp*, et des souches de bactéries à Gram positif, en plus de la moitié des souches de *Pseudomonas aeruginosa* [122,123].

Quelques enzymes bactériennes spécifiques ont une origine intrinsèque. D'autres, par contre, sont acquises par les bactéries pathogènes à l'issue d'interactions avec des espèces ambiantes [116,117].

De ce fait les Aminosides peuvent être privé de leur pouvoir de liaison sur leur site préféré : le ribosome, une fois qu'un certain nombre de leurs propriétés sont remaniées par ces enzymes spécifiques [124,125].

### **3.3. Efflux actif :**

Ce mécanisme de transport membranaire consiste à expulser activement les éléments nocifs dans l'environnement extérieur. Il est fréquent chez les organismes vivants pour conserver l'homéostasie cellulaire.

Certains de ces systèmes d'efflux dénommés « pompes » sont intrinsèques, d'autres amenés par des fractions génétiques amovibles ont été identifiés chez presque toutes les espèces bactériennes, depuis les années 1980 date des premiers transporteurs identifiés chez des souches d'*Escherichia coli* résistants à la Tétracycline [125,126].

### 3.4. Diminution de la perméabilité membranaire :

Les antibiotiques qui ont une action sur les bactéries à Gram négatif franchissent d'une manière passive la membrane cellulaire, et ce par le biais des porines, excepté les Polymixines et les Aminosides. La diminution de la quantité ou de la qualité de ces porines permet de ralentir le passage intracellulaire des substances antibactériennes, entraînant ainsi un faible degré de résistance à de nombreuses classes d'antibiotiques [127].

L'exemple type et très classique de la résistance par imperméabilité membranaire est illustré par la résistance du *Pseudomonas aeruginosa* aux Carbapénèmes [128].

## 4. Tableaux de synthèse

### 4.1. Comparaison entre les mécanismes de résistance des bactéries Gram + et Gram –

**Tableau X** : Comparaison des mécanismes de résistance des bactéries Gram + et Gram – [129]

	<b>Perméabilité</b>	<b>Modification cible</b>	<b>Efflux</b>	<b>Inactivation ATB</b>
<b>Gram +</b>		++	+	+
<b>Gram -</b>	++	+	+	+++

## 4.2. Les différentes résistances selon la classe d'antibiotique

Tableau XI : Exemples des différentes résistances selon la classe d'antibiotique [43] [130-132]

Classe	Type	Bactéries naturellement R	Bactéries avec R acquise
BETALACTAMINES	-B-lactamases	Beaucoup d'espèces de Bacilles à GN : - <i>P. aeruginosa</i> - <i>A. baumannii</i> - Entérobactéries - ex. <i>K. pneumoniae</i> : pénicillinase	Très répandue parmi les bactéries, notamment chez les Bacilles à G négatif
	-Modification des PLP	- <i>L. monocytogenes</i> céphalosporine - Enterococcus spp - Bactéries à GP : R à aztréonam et céftazidime	- Streptococcus pneumoniae - SARM
	-Imperméabilité	Certaines bactéries à G négatif (ex. <i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i> ) : R à pénicilline G, V et M	- Entérobactéries - <i>P. aeruginosa</i>
	-Efflux	Nombreux Bacilles à GN comme les entérobactéries	
AMINOSIDES	-Inactivation enzymatique	- <i>Providencia stuartii</i> (entérobactéries)	- Streptocoques - Beaucoup d'entérobactéries - <i>P. aeruginosa</i>
	-Imperméabilité membranaire	- Bactéries anaérobies	<i>P. aeruginosa</i>
	-Modification de la cible (mutation ou plasmide)		- <i>E. coli</i> - <i>H. influenzae</i> - <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MACROLIDES	-Modification enzymatique de la cible		- Staphylocoques - Streptocoques - Entérocoques
	-Imperméabilité	- Bactéries à GN (membrane externe)	- <i>Haemophilus influenzae</i>
	-Efflux		- Staphylocoques (rare) - Streptocoques

<b>QUINOLONES</b>	-Imperméabilité	- Cocci G+ : 1ère génération des quinolones - <i>A. baumannii</i> (norfloxacin)	- <i>E. coli</i>
	-Inactivation enzymatique		- Entérobactéries
	-Efflux		- Bactéries à GP (Streptocoques, Staphylocoques) - Bacilles à GN (efflux multiple)
	-Modification de la Cible (défaut d'affinité ou protection de la cible)		Le plus fréquent <i>S. aureus</i> et Bacilles à GN
<b>GLYCOPEPTIDES</b>	-Modification de la cible	-certaines bactéries GP (précurseurs de peptidoglycane)	- certains entérocoques (modifications enzymatiques) - <i>S. aureus</i>
	-Imperméabilité	- Bactéries à GN	
<b>TÉTRACYCLINES</b>		- SARM - <i>P. aeruginosa</i> - <i>A. baumannii</i>	- Staphylocoques - Streptocoques - Bacilles à GN - Anaérobies } Efflux ou modification des ribosomes
<b>FOSFOMYCINE</b>	-Imperméabilité	- <i>Listeria monocytogenes</i> - <i>S. saprophyticus</i>	- Staphylocoques -Entérobactéries
<b>SULFAMIDES</b>	-Modification cible		- <i>E. coli</i> - <i>S. aureus</i> - <i>S. pneumoniae</i>
	-Perméabilité	- <i>P. aeruginosa</i> - <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	
<b>LINÉZOLIDE</b>	-Modification de la cible		-Staphylocoques - Entérocoques



Les médecins devront, de plus en plus, lutter contre des infections à traitement laborieux devant l'évolution négative des résistances bactériennes aux antibiotiques, qui constitue de ce fait un réel problème de santé publique. L'infection nosocomiale est considérée comme étant la principale conséquence des bactéries résistantes. Ces infections hospitalières aggravent le pronostic des patients, prolongent leur durée de séjour hospitalier et accentuent les dépenses en matière de traitements.

À mesure que les résistances bactériennes se développent, des tests de sensibilité aux antibiotiques sont nécessaires pour orienter la prise en charge. Les résultats de ces tests phénotypiques de résistance sont généralement présentés sous la forme qualitative : sensible, intermédiaire ou résistant. Ils sont obtenus par la méthode des disques de diffusion, qui permet la vérification de toutes les résistances (exemple : souches résistantes à la méthicilline) et la détection d'activations enzymatiques (bétalactamase). Les résultats peuvent également être rapportés quantitativement à travers la concentration minimale inhibitrice (CMI) qui représente le plus faible taux d'antibiotique bloquant la multiplication bactérienne *in vitro*. Tout d'abord, ces tests classiques nécessitent une culture bactérienne, avec un délai minimum de 2 à 3 jours. La précision des résultats est affectée par plusieurs facteurs qui doivent être strictement contrôlés.

Il a été décrit, pour de nombreuses combinaisons microbes-antibiotiques, que des gènes de résistance ou de mutations intrinsèques sont responsables de résistances bactériennes. Ce qui fait que la détection des déterminants génétiques devrait aider à contourner la nécessité d'isolement bactérien et à éviter de dépendre des conditions de culture.

Cela réduit les risques associés à la culture de bactéries hautement virulentes. L'autre avantage c'est qu'il est plus facile d'obtenir des résultats de génotypage pour des microorganismes non cultivables, difficiles à cultiver ou à croissance lente (*Mycobacterium tuberculosis*).

Eventuellement, certaines approches seront proposées, allant de l'étude phénotypique à l'étude biochimique, en passant par l'étude moléculaire. Ces techniques ont des degrés très variés de spécificité, sensibilité, de rapidité et de coût. [133]

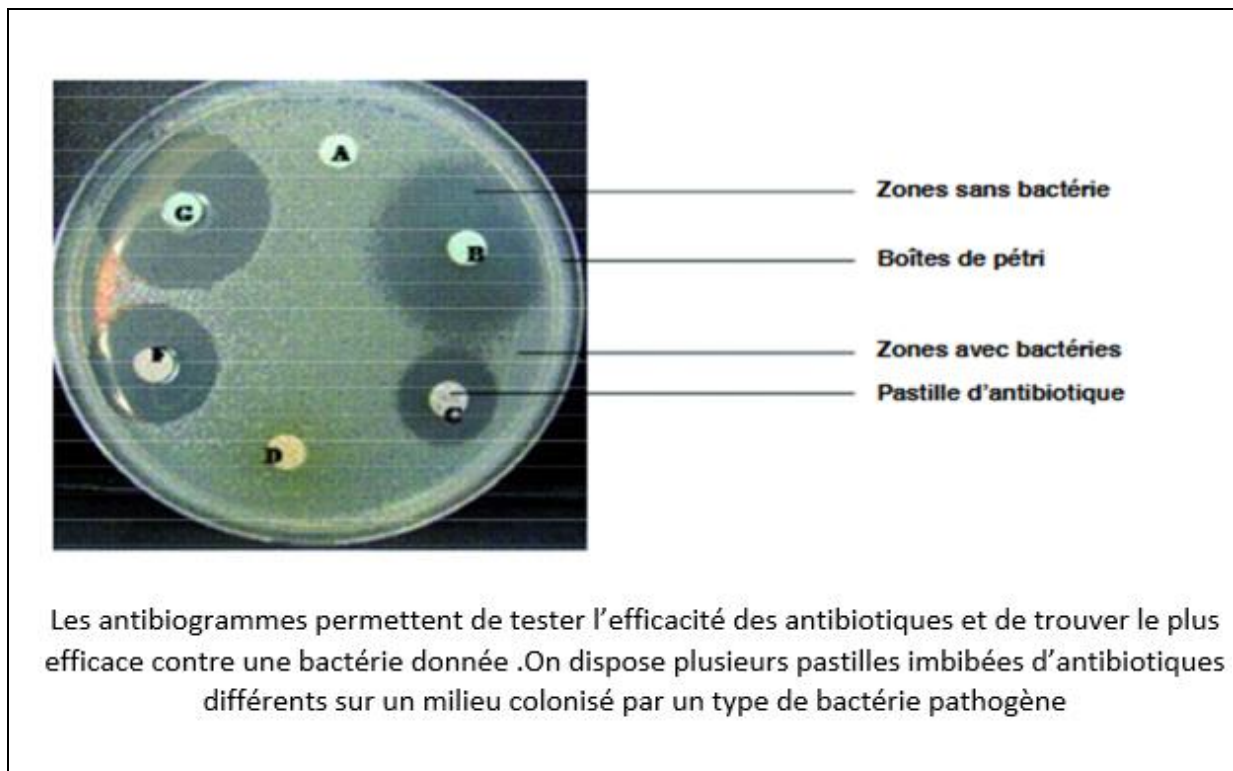
## **1. Antibiogramme**

L'antibiogramme est un examen routinier qui a un intérêt thérapeutique (oriente le médecin dans le choix de l'antibiotique) et aussi un moyen d'aide dans les études épidémiologiques (surveiller l'évolution des résistances bactériennes, et adaptation de l'antibiothérapie probabiliste).

Afin de réaliser l'antibiogramme, les bactéries pathologiques sont extraites du patient (pus, crachats, mucus, etc.), isolées puis cultivées sur un milieu adapté. Ensuite, elles sont mises en contact avec quelques antibiotiques généralement efficaces (contenus dans de petits disques imbibés).

Après incubation, l'efficacité de chaque antibiotique peut être évaluée en considérant le diamètre de la zone d'action de chaque antibiotique (la zone sans bactéries). Plus le diamètre est considérable et plus l'effet des antibiotiques est fort.

Les nouvelles connaissances sur la concordance entre les avancées cliniques et les données de l'antibiogramme a conduit à améliorer les techniques et l'interprétation des résultats.



**Figure 24 :** Antibiogramme standard

Actuellement un ensemble de logiciels d'intelligence artificielle sont conçus pour faciliter l'élaboration des résultats de l'antibiogramme. Par conséquent, cela permet la détermination des mécanismes et les phénotypes de résistance des bactéries, afin de mieux prédire le résultat clinique, facilitant ainsi la sélection et le choix des antibiotiques à utiliser.

En bactériologie, la culture des microbes reste une technique de référence, à partir de laquelle des bactéries peuvent être identifiées, un antibiogramme peut être réalisé pour déterminer leur sensibilité ou leur résistance aux antibiotiques, par conséquent leur origine peut être définie par un typage précis. Ces informations constituent un apport important au diagnostic et permettent d'obtenir des antibiotiques appropriés.

Les méthodes couramment utilisées sont de nature phénotypique, les résultats sont basés sur une combinaison de caractères observables. D'une part des tests biochimiques d'identification et de typage, d'autre part des tests de croissance pour l'antibiogramme.

L'automatisation et la miniaturisation apportent une facilité d'utilisation et des résultats rapides. Le programme informatique permet des interprétations sophistiquées basées sur des calculs et une communication rapide des résultats validés par le biologiste.

Le principal inconvénient de ce processus est que l'intervention n'est effectuée qu'environ 48 heures après le prélèvement.

Le fait d'obtenir, le plus tôt possible, des informations sur les maladies infectieuses aiguës peut améliorer la qualité des choix de traitement initiaux, ou du moins de les ajuster plus rapidement. [133]

## **2. Test de diagnostic rapide : TDR**

Il s'agit d'une technique biochimique qui permet de détecter des enzymes de résistance, en particulier les BLSE et les carbapénèmases, c'est un test rapide sensible et spécifique, et qui se base sur la notion de l'acidification du milieu après hydrolyse de l'antibiotique testé par l'enzyme. Quand le milieu devient acide, l'indicateur de pH modifie sa couleur du rouge au jaune marquant l'existence d'une BLSE ou d'une carbapénémase.

Cette méthode, peu coûteuse, peut être appliquée directement sur des échantillons de prélèvements biologiques.

Les nouvelles techniques biochimiques sont préconisées, en particulier l'utilisation de la méthode de spectrométrie de masse, qui est une technique

exigent une conception délicate avec un dispositif très coûteux dans le laboratoire, le spectromètre de masse, ce dernier doit être manipulé par un personnel particulièrement entraîné, permettant ainsi de dépister une variation de spectre d'une molécule sous l'action de l'enzyme. [133]

### **3. Biologie moléculaire**

La biologie moléculaire a prouvé son utilité pour confirmer les résistances des bactéries isolées *in vitro* et pour repérer des résistances sur différents échantillons dans plusieurs contextes (clinique, environnemental ou animal).

Le grand intérêt des tests de sensibilité par étude génétique est qu'ils peuvent être effectués directement sur des échantillons biologiques sans isolement préalable des bactéries en culture.

Le terme de biologie moléculaire fait référence à l'ensemble des techniques de génie génétique ou techniques de manipulation des acides nucléiques. De ce fait, la plupart des tests de sensibilité génotypique sont basés sur des processus d'amplification d'une partie d'ADN intéressant un gène de résistance. Il peut être question aussi d'un segment inhérent du gène bactérien dans lequel des mutations de résistance peuvent être repérées. Par conséquent, la première étape consiste à amplifier l'acide nucléique recherché ou l'acide nucléique cible.

Habituellement, ce processus utilise la technique de réaction en chaîne par polymérase, *polymerase chain reaction* (PCR), mais également l'amplification par sonde (exemple de la réaction en chaîne par ligase ou *ligase chain reaction*) et l'amplification de signal (exemple de la technique *bdNA*, ADN branché).

Le produit de cette réaction est appelé un amplicon. Ensuite vient l'étape pour confirmer que cet amplicon est l'ADN cible recherché correspondant à tout ou

partie du gène de résistance, en utilisant des techniques d'électrophorèse, soit analyse par sonde d'hybridation (Southern blot, Elisa ou enzyme linked immunosorbent assay), ou analyse du polymorphisme de restriction (RFLP = restriction fragment length polymorphism) ou de séquençage d'ADN.

Il existe une nouvelle méthode comprenant une technique d'hybridation sur un panel de séquences d'oligonucléotides d'ADN, ces dernières correspondent à des micropuces biologiques (microchips) incluant des dizaines de milliers d'oligo-nucléotidiques spécifiques, qui sont capables de détecter de nombreux gènes ou mutations de résistance dans le matériel génétique d'un prélèvement.

Dans la plupart des laboratoires, la PCR reste la technique la plus utilisée. La grande partie des tests de sensibilité génotypiques sont conçus sur des associations bactéries-antibiotiques pour lesquelles les bases génétiques de la résistance sont limitées à une ou quelques anomalies génétiques bien définies.

Le Tableau XII donne des exemples de certaines caractéristiques génétiques déterminantes les plus courantes associées à une résistance. Ces tests sont plus intéressants quand les tests de sensibilité phénotypiques manquent de précision et que les délais d'obtention des résultats par les cultures conventionnelles sont longs.

Ces techniques permettent un diagnostic rapide mais elles sont encore très coûteuses et ne permettent pas la détection de nouveaux mécanismes inconnus, elles ne sont donc pas utiles pour le diagnostic de routine de la résistance bactérienne. [133]

**Tableau XII** : principaux Gènes de résistance cibles pour l'identification de l'antibio-résistance par test génotypique [133]

<b>Bactéries</b>	<b>Gènes cibles</b>	<b>Antibiotiques</b>
Staphylocoque doré et staphylocoques coagulase négative	<i>mecA</i>	Méthicilline
résistants à la méthicilline	<i>ileS-2</i>	Mupirocine
Entérocoques	<i>vanA, vanB, vanC</i>	Vancomycine
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>pbp1A</i>	Pénicilline
Entérobactéries ( <i>Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli</i> )	<i>ermB, mefE</i>	Macrolides
<i>Haemophilus influenzae</i>	BLSE	Céphalosporines et pénicillines à spectre élargi,
<i>E. coli</i>	<i>bla Rob</i>	Ampicilline
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>bla Tem</i>	Ampicilline
	<i>katG</i>	Isoniazide
	<i>inhA</i>	
	<i>ahpC</i>	
	<i>rpoB</i>	Rifampicine
	<i>embB</i>	Éthambutol
	<i>rrs, rpsL</i>	Streptomycine
	<i>pncA</i>	Pyrazinamide
	<i>gyrA, gyrB</i>	Fluoroquinolones

## 4. Séquençage

Moyennant les dernières méthodes technologiques, tout le génome bactérien peut être séquencé. Néanmoins, des protocoles pour le séquençage directement à partir de l'échantillon du patient sont de plus en plus élaborés. Ce séquençage est certes très prometteur comme pour la détection des résistances aux antibiotiques de *Mycobacterium tuberculosis*, par ailleurs, il est plutôt dans le cadre expérimental.

De plus, la méthode WGS (whole genome sequencing) permet une classification et un typage de haute résolution des isolats dans le contexte épidémiologique et moléculaire. En outre, tous les gènes séquencés peuvent être comparés à des bases de données plus importantes (par exemple ARG-ANNOT, ResFinder, CARD), ce qui permet aussi la détection de gènes de résistance plus rares [134].

Le séquençage de la totalité du génome bactérien permet de différencier les souches avec une haute précision, de déterminer l'origine de l'infection, d'identifier les gènes de résistance ou de virulence...

Actuellement, ces analyses par séquençage ne sont pas réalisées en pratique courante, mais les avancées techniques permettront d'établir, dans un proche avenir, des profils de résistance très rapidement. [134]

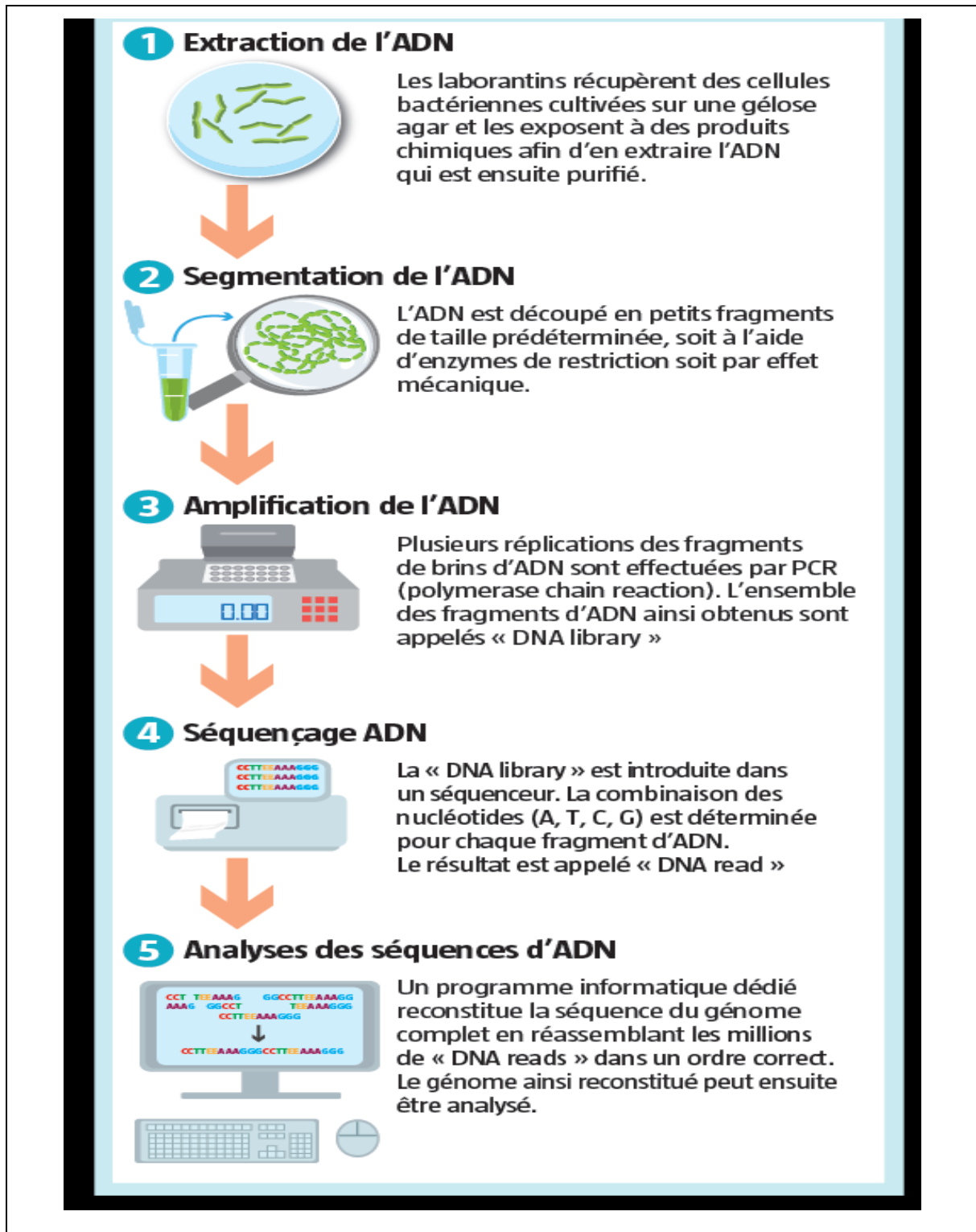


Figure 25 : Principe de fonctionnement de whole genome sequencing [135]

En termes d'impact clinique, le choix de la méthode la plus appropriée n'est pas toujours facile à déterminer. Cependant, il semble raisonnable que la méthode la moins risquée pour le patient est de déterminer le génotype.

Cette approche reste judicieuse face aux endocardites et ostéites qui requièrent un traitement antibiotique prolongé, et face aux méningites et bactériémies qui engagent le pronostic vital.

Cependant, les génotypes ont la capacité d'assurer une détermination dans des délais plus rapides que les identifications de phénotype, c'est le cas des bactéries qui se développent lentement ; non cultivables ou difficilement cultivables, où seuls les génotypes peuvent être discriminants.

Il existe plusieurs exemples qui montrent que les tests génétiques ont une meilleure précision que les tests phénotypiques conventionnels, c'est le cas de la recherche de la résistance à la méthicilline pour les staphylocoques à coagulase négative, de la résistance à la vancomycine des entérocoques ou de la résistance par bêtalactamase à spectre élargi des bactéries à Gram négative telles qu'*E.coli* et *K. pneumoniae*.

Dans de nombreux cas les tests génotypiques sont moins pertinents que les tests de sensibilité phénotypique conventionnels. Ils peuvent manquer de sensibilité quand une variété de germes existe dans le prélèvement. Plusieurs études sont indispensables pour chacun des antibiotiques testés puisque ces différents antibiotiques peuvent être combinés à un nombre de gènes cibles ou à une vaste gamme de mutations. D'autre part, certains antibiotiques ne possèdent pas de tests génétiques de résistance correspondants.



*Lutte contre les bactéries  
multi-résistantes*

Le contrôle de la diffusion des Bactéries Multirésistantes (BMR) aux antibiotiques est une priorité de santé publique. Les conséquences de leur propagation sont à la fois cliniques, écologiques et financières. Les piliers de cette lutte contre les BMR sont : le bon usage des antibiotiques (réduction de la pression de sélection) et la prévention de la transmission croisée. Elle repose donc, principalement, sur l'application rigoureuse des précautions standard quels que soient le patient et le traitement mis en œuvre.

Chaque personne en contact avec le patient ou résident porteur de BMR est concernée par la maîtrise de la diffusion des BMR (quel que soit le type de prise en charge) :

Patients ou résidents, médecins, infirmières, aides-soignants, agent d'entretien des locaux et techniciens de surface, rééducateurs, manipulateurs en radiologie, diététiciennes, ambulanciers, ... [86]

Il est primordial de préciser que les établissements de santé ont des activités différentes : hôpitaux locaux (HL), établissements de rééducation (SSR), unités de soins de longue durée (USLD), maisons d'accueil spécialisées (MAS), établissements hébergeant des personnes âgées dépendantes (EHPAD). De ce fait, les pratiques de lutte décrites, ci-dessous, sont des pratiques de base et il appartient à chaque établissement de les adapter à son type d'activité.

**Tableau XIII** : Services concernés par la maîtrise des BMR [86]

SERVICES	PARTICULARITES	ACTIONS SPECIFIQUES MISES EN PLACE
<b>Réanimation, soins intensifs</b>	Forte incidence en BMR car : - prescription importante d'antibiotiques - technicité développée, procédures invasives, charge en soins importante	- dépistage systématique pour connaître les réservoirs et appliquer précocement les précautions complémentaires d'hygiène
<b>Services de court séjour : médecine, chirurgie, obstétrique</b>	- transferts internes - transferts entre établissements de santé médicaux et sociaux - technicité développée, procédures invasives	- dépistage ponctuel ou en situation épidémique - mise en place des précautions complémentaires d'hygiène pour les patients porteurs de BMR
<b>Services de soins de suite et de rééducation</b>	- nécessité de rééducation collective (repas, activités) - polypathologies	<b>- pas de dépistage systématique</b> - dépistage ponctuel ou en situation épidémique - mise en place des précautions complémentaires d'hygiène adaptées au projet de soins et à la rééducation
<b>Long séjour, MAS, EHPAD, Psychiatrie, ...</b>	- charge en soins élevée - polypathologies des patients et troubles du comportement - faible ratio personnel / malade - nécessité de rééducation	<b>- pas de dépistage systématique</b> - mise en place des précautions complémentaires d'hygiène adaptées à la nécessité d'une vie sociale et aux nécessités architecturales

## 1. Précautions standards d'hygiène

Les Précautions « standard » doivent être respectées pour tout patient, tout soin, par tout soignant. Circulaire DGS/DH - N° 98/249 du 20 avril 1998 relative à la prévention de la transmission d'agents infectieux véhiculés par le sang ou les liquides biologiques lors des soins dans les établissements de santé.

❖ **Le lavage des mains régulier** : en entrant et en sortant de la chambre du malade ; il se réalise dans la chambre qui doit être dotée d'un équipement réservé à cette pratique (distributeurs de savon, alcool et essuie-mains à usage unique...). On dispose de deux techniques pour décontaminer les mains : la première avec un savon antiseptique (chlorhexidine ou polyvidone iodée), la seconde, mieux tolérée pour la peau, se fait à l'aide d'un savon doux liquide ; dans ce dernier cas, après séchage, il est nécessaire d'appliquer sur les mains une solution d'isopropyl-alcoolique à 60 %. Dans tous les cas, ce lavage doit durer au moins une minute et intéresser les mains et les poignets avec des ongles courts et sans vernis. Le port de tenues de travail à manches courtes est indispensable. [86]

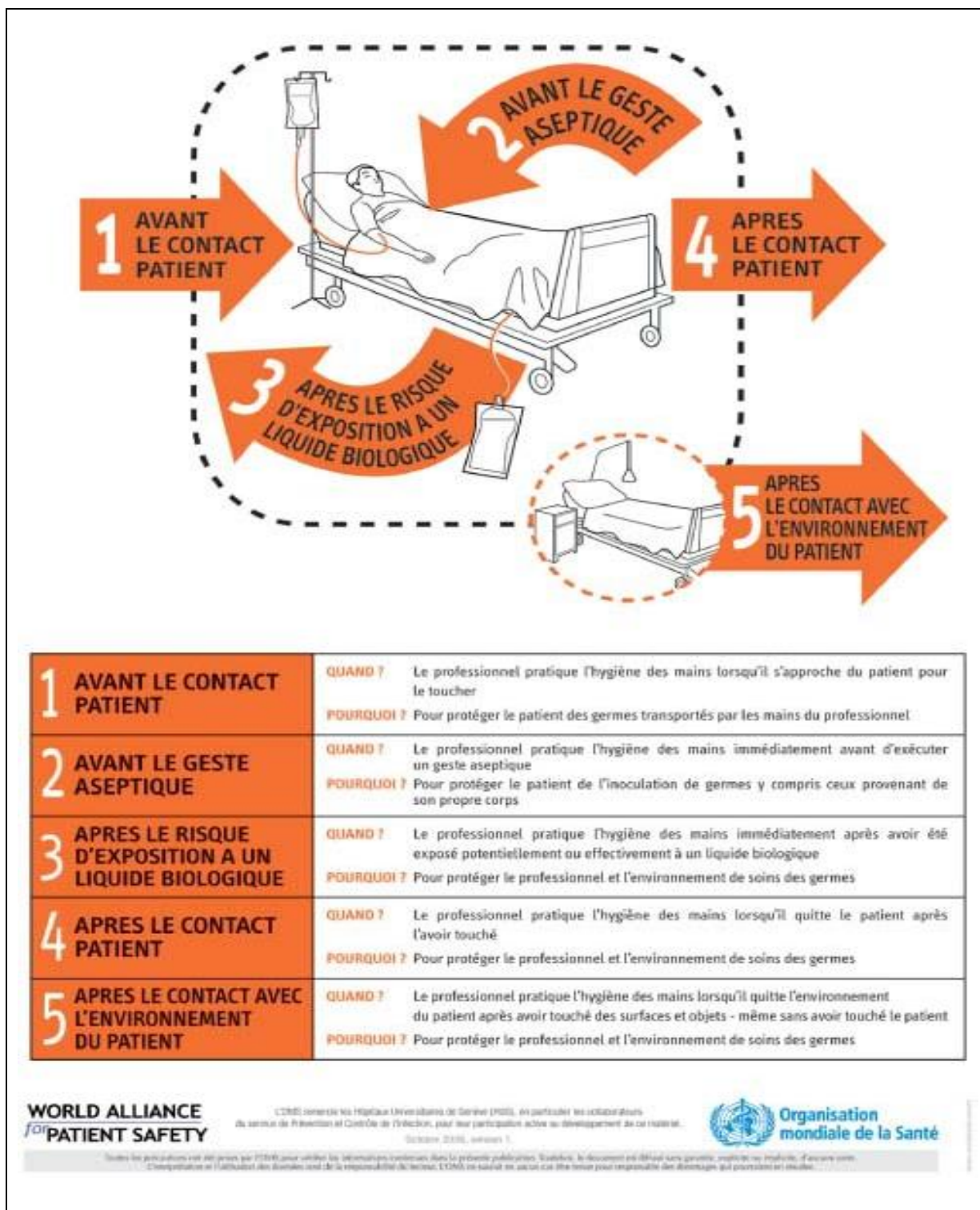


Figure 26 : Indications de l'hygiène des mains de l'organisation mondiale de la santé [136]

❖ **Le port de gants non stériles à usage unique** : vise à réduire la contamination massive des mains lors des soins. Ces gants doivent être retirés et jetés dans la chambre dès l'accomplissement du soin contaminant (un soin = une paire de gants) ; ils ne dispensent évidemment pas du lavage antiseptique des mains.

❖ **Le port de tabliers ou de sur blouses à usage unique** : vise à diminuer la contamination des tenues de travail, lors des contacts rapprochés avec le malade. Les sur blouses en coton, rapidement perméables et surtout réutilisables, ne sont pas recommandées et constituent une fausse sécurité. Seuls sont efficaces les tabliers plastiques ou les sur blouses non tissées à usage unique.

❖ **Le port de masque** : est indispensable pour les soins réalisés chez les malades fortement disséminateurs de BMR à partir des voies aériennes supérieures.

❖ **Le port de lunettes de protection** : est recommandé lors des aspirations trachéales ou en cas de risque de projection liquidienne ; il s'agit là d'une mesure consacrée à protéger le personnel plutôt qu'à interrompre la transmission croisée.

❖ **L'utilisation de matériel individuel** : pour chaque patient concerne : thermomètres, stéthoscopes, brassards à tension, oxymètre, bassin, urinoir. Ce matériel doit être minutieusement lavé et décontaminé lorsqu'il sort de la chambre (eau savonneuse puis eau de Javel et/ou décontaminant de surface).

❖ **Matériel souillé** : le matériel piquant ou tranchant à usage unique est posé immédiatement après usage dans un réservoir adapté, situé au plus près du soin et dont le niveau de remplissage est vérifié.

Ne pas re-capuchonner les aiguilles, le matériel réutilisable souillé est manipulé avec précaution et il doit subir un processus, de stérilisation ou désinfection, adapté pour être réemployer.

❖ **Surfaces souillées** : doivent être nettoyé et désinfecté avec du matériel adéquat.

❖ **Si contact avec du sang ou liquide biologique** : en cas de piqûre ou de blessure : laver et pratiquer une antiseptie au niveau de la plaie. En cas de projection sur les muqueuses (conjonctive, bouche...) : rincer soigneusement à l'eau.

❖ **La hiérarchisation des soins** : les soins médicaux et paramédicaux doivent être réalisés d'abord pour les patients indemnes avant les patients porteurs de BMR. Pour ces derniers, ils doivent bénéficier de soins non contaminants avant les soins contaminants en utilisant une paire de gants et en pratiquant un lavage antiseptique des mains, après avoir retiré la paire de gants. [86]

NB : Ne pas oublier **la déclaration d'AES** (accident d'exposition au sang)

## 2. Précautions complémentaires d'hygiène

Il existe trois types de mesures additionnelles, basées sur le mode de transmission du germe en cause : contact, gouttelettes (particules > 5 microns de diamètre) et aérosol (particules < 5 microns de diamètre). Les mesures additionnelles s'ajoutent aux Précautions Standards.

**Tableau XIV :** Précautions complémentaires d'hygiène en complément des précautions "standard" en fonction du mode de transmission de l'infection.[86]

	<b>Transmission par contact interhumain</b>	<b>Transmission par les Sécrétions oro-trachéo-bronchiques</b>	<b>Transmission Aérienne</b>
	<b>Précautions « Contact » PC</b>	<b>Précautions « Gouttelettes » PG</b>	<b>Précautions « Air » PA</b>
<b>Hygiène des mains</b>	Solution hydroalcoolique (SHA)	SHA	SHA
<b>Chambre individuelle</b>	Recommandée (Ou regroupement)	Recommandée (Ou regroupement)	Chambre individuelle obligatoire
<b>Masque Lunettes</b>	Précautions Standard	<b>Masque type chirurgical</b> Dans l'environnement immédiat du patient (<1,5m)	<b>Masque obligatoire Type FFP1</b>
<b>Gants</b>	Si contact avec patient ou environnement	Précautions Standard	Précautions Standard
<b>Surblouse</b>	Si contact avec patient ou environnement	Précautions Standard	Précautions Standard
<b>Matériel et linge</b>	Précautions Standard	Précautions Standard	Précautions Standard
<b>Transport du patient</b>	A limiter	A limiter	<b>A limiter +++</b>

### 3. Maîtrise de la diffusion des Bactéries Multi résistantes (BMR)

- ❖ Respect des précautions "standard"
- ❖ Identification des patients infectés ou colonisés :

C'est une étape indispensable pour connaître les réservoirs et appliquer précocement les mesures d'isolement. En effet, parmi les porteurs de BMR, seuls 30 à 50 % vont s'infecter, si bien que, si le dépistage est uniquement réalisé à partir des patients infectés, plus de la moitié des patients porteurs et donc réservoirs ne sera pas identifiée, ce qui contribue à la pérennité de l'épidémie. Par ailleurs, le délai entre colonisation et infection est en moyenne de 11 jours, stable quelle que soit la BMR en cause. La détection des porteurs sains de BMR permet ainsi d'identifier précocement tous les patients réservoirs [137].

Le dépistage suppose bien entendu de connaître les sites réservoirs, qui diffèrent selon les BMR. Le *Staphylococcus aureus* méthicillino-résistant est trouvé principalement au niveau des cavités nasales, de la peau et des plaies. C'est donc à ce niveau qu'il faut le rechercher. La sensibilité de l'écouvillonnage nasal est de 80 % ; elle passe à 90 % en cas d'écouvillonnage nasal et périnéal [138]. Les EBLSE et particulièrement *Klebsiella pneumoniae* multirésistante, sont observées au niveau du tube digestif et sont détectées par écouvillonnage rectal [139]. Pour les autres BMR (*Acinetobacter*, *Pseudomonas*), les réservoirs varient : oropharynx, bronches, peau, suivant les pathologies des patients.

De plus, ces germes sont capables de survivre dans l'environnement du patient (surfaces sèches ou humides). Pour les SDMR et les *Klebsiella pneumoniae* multirésistante KMR, un écouvillonnage à l'admission est indispensable pour détecter les cas importés ; ensuite, une surveillance hebdomadaire est recommandée [140]. Ce dépistage doit être systématique pour

tout patient dans un contexte épidémique. Mis à part ce contexte (cas sporadiques), il est possible de le limiter soit aux patients hospitalisés en même temps qu'un patient colonisé ou infecté, pour détecter une éventuelle transmission croisée ; soit aux patients à risque à l'admission : transfert d'un autre service ou d'un autre hôpital, hospitalisation antérieure (trois dernières années), hospitalisation en long et moyen séjour [137].

Ce dépistage des porteurs n'a d'intérêt que si la réponse du laboratoire est rapide (en général 48 heures) et largement divulguée dans le service.

- ❖ Identification des patients en fonction de leurs facteurs de risques, antécédents, comorbidités
- ❖ Transmission de l'information au sein des équipes, au patient, à sa famille, aux intervenants externes.

« Elle doit être attentionnée envers le patient et facilement reconnue par l'ensemble du personnel du service » (texte des experts du jury de la Conférence de consensus [140]).

Elle s'effectue à l'aide d'un insigne, implicite pour le patient et sa famille. Ce signal est préconisé à l'entrée de la salle du patient, sur le dossier médical et infirmier. Le portage de BMR doit être noté explicitement dans les rapports d'hospitalisation et pendant le transfert des patients vers d'autres services ; ces derniers doivent être avisés avant l'arrivée du malade, afin de l'accueillir en prenant les mesures d'isolement nécessaires.

- ❖ Mise en œuvre des mesures complémentaires d'hygiène dès la détection d'une BMR (qu'elle soit en situation de colonisation ou d'infection)

NB :

- Infection : présence de BMR responsables de signes cliniques ou biologiques d'infection (ex : infection du site opératoire, bactériémie...)[86]
- Colonisation : présence de BMR sans signes cliniques ou biologiques d'infection (ex : *Pseudomonas aeruginosa* et voies aériennes supérieures) [86]

Seules les infections peuvent relever d'un traitement antibiotique.

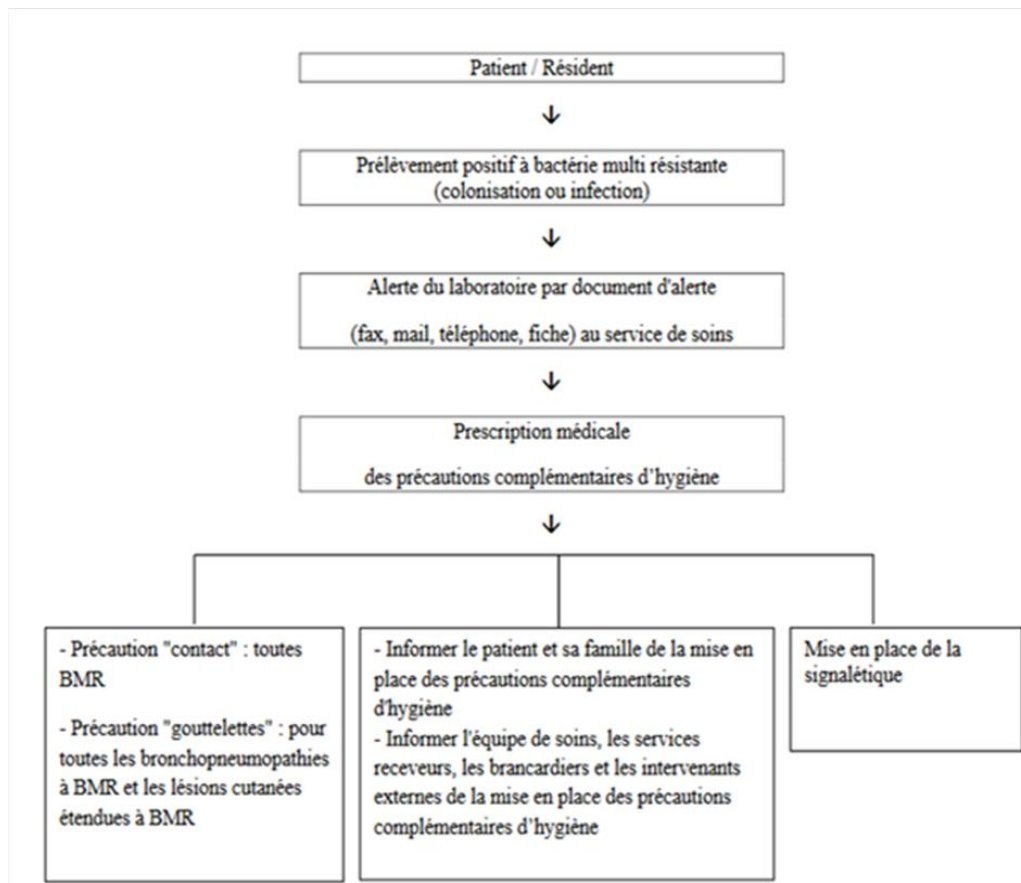
- ❖ Bon usage des antibiotiques
- ❖ suivi et évaluation des mesures mises en place par :
  - Isolement géographique :

L'isolement géographique du patient est une mesure qui soutient cette maîtrise de la diffusion des BMR, c'est une mesure favorisante. Il facilite largement l'application des mesures d'isolement technique. Il s'appuie sur l'hospitalisation en salle individuelle des malades hautement propagateurs de BMR. L'ensemble du matériel requis pour les soins du patient doit être disponible dans la chambre et destiné à ce malade uniquement, et chaque matériel ou déchet sortant de la chambre doit être soigneusement conditionné en vue d'une décontamination dans la chambre elle-même. De préférence, un personnel spécifique s'en occupe pour limiter au maximum les entrées et sorties dans cette salle

À la sortie du patient, la chambre doit faire l'objet d'un ménage et d'une décontamination renforcée, chaque surface étant soigneusement nettoyée, puis décontaminée. Lorsque plusieurs cas sont présents dans l'unité, et que le nombre de chambres individuelles est insuffisant, on peut regrouper les malades porteurs de BMR dans une même chambre ou dans une partie de l'unité (sectorisation). Il est alors plus facile d'affecter un personnel spécifique pour les soins de ces patients. [141]

▪ Isolement technique :

L'isolement technique est indispensable. Il s'agit d'une série de mesures (précautions standards et complémentaires) qui visent à interrompre la transmission croisée entre les patients et limiter l'auto-infection du porteur lors des soins.



**Figure 27 :** Prise en charge d'un patient porteur BMR en établissement hospitalier [86]

## 4. Hiérarchisation des mesures à mettre en œuvre [86]

### 1. Informer / Signaler

- Informer l'équipe de soins, les brancardiers, les kinés, les manip radio, les diététiciennes, les visiteurs, la famille, le service ou l'établissement de transfert, ...
- Signaler par un pictogramme ou une affichette à l'entrée de la chambre et dans le dossier patient / résident

### 2. Renforcer l'hygiène des mains (SHA)

- Pour tout le monde : personnel, visiteurs, famille, brancardiers, ...
- A l'entrée et à la sortie de la chambre, au plus près du soin, après tout contact avec le patient ou son environnement

### 3. Planifier en fin de programme : les soins, la visite médicale, l'entretien de la chambre insister sur le bionettoyage

### 4. Utiliser du matériel de protection

- Gants non stériles à usage unique, surblouse, masque, lunettes à utiliser dans le respect des précautions standard

NB : port de masque lors de plaies ou de brûlures étendues à BMR, d'infections respiratoires à BMR

NB : coiffe et surchaussures à proscrire

### **5. Transférer / Déplacer le patient / résident**

#### **Patient**

- Réaliser une hygiène des mains (SHA +++)
- Mettre un Pansement occlusif sur plaies, escarres
- Vidanger le collecteur à urine et respect du système clos, si incontinence, renouveler le change
- Port du masque si nécessaire
- Si incontinence, renouveler le change

#### **Ambulanciers / brancardiers**

- réaliser une hygiène des mains (SHA)
- Entretenir soigneusement le brancard

### **6. Limiter le matériel dans la chambre**

- Ne garder que le petit matériel réutilisable (stéthoscope, brassard à tension) éventuellement antiseptique en petit conditionnement
- Individualiser le nécessaire de toilette (peigne, gant, rasoir, ...)

### **7. Envisager une chambre individuelle**

Chaque fois que cela est possible

### **8. Eliminer les excréta, liquides biologiques, déchets et linge**

le plus , rapidement possible, ne pas stocker dans la chambre, manipuler avec, des gants à usage unique non stériles.

## **5. Durée de maintien des précautions complémentaires d'hygiène**

- l'arrêt des précautions complémentaires d'hygiène relève d'une prescription médicale
- En unité de soins de courte durée : maintenir les précautions complémentaires d'hygiène jusqu'à la sortie du patient porteur de BMR ou après traitement efficace (prélèvement négatif)
- En unité de soins de suite et réadaptation, et de longue durée : jusqu'à l'éradication du portage

Pour en savoir plus sur la durée de l'isolement :

A la suite d'une infection ou lors d'un simple portage, la colonisation du patient par une BMR peut persister pendant une période indéterminée. Le portage peut être intermittent et peut réapparaître à la faveur d'une nouvelle hospitalisation ou antibiothérapie. La détection de la BMR peut être prise en défaut (méthode de prélèvement insuffisamment sensible). Pour toutes ces raisons, la sagesse recommande que les précautions complémentaires d'hygiène soient maintenues pendant toute la durée de l'hospitalisation du patient ayant été au moins une fois porteur de BMR. En pratique, cette attitude est difficilement applicable dans les services de moyen et long séjour.

Pour les patients en court séjour, les précautions complémentaires d'hygiène doivent être maintenues jusqu'à la sortie du patient, voire au-delà (dans le service d'aval) en cas de portage positif persistant. Lors d'une nouvelle hospitalisation de patient connu comme ayant été porteur, la mise en place des précautions complémentaires d'hygiène à priori et la réalisation d'un dépistage s'imposent dès l'admission. Les mesures pourront être levées si le dépistage est négatif.

Dans les services de longs séjours et les EHPAD, le résident peut être longtemps porteur de SARM, dans les fosses nasales, au niveau des aisselles, des plis inguinaux, de la peau. Le résident et le personnel soignant doit continuer à utiliser les SHA. (Précautions Standard).

Il est important de signaler le portage en cas d'hospitalisation ou de consultation dans un autre établissement de santé. (Fiche de liaison inter établissement). [86]



*Prévention et stratégie  
de lutte*

## I. Stratégies de prévention selon une approche multidisciplinaire :

La prévention de la résistance devrait se réaliser en suivant une démarche pluridisciplinaire :

### 1. Rôle du Médecin généraliste

En tant que médecin de premier recours le médecin généraliste est un intervenant essentiel dans la lutte contre l'antibio-résistance.

Ses rôles sont résumés en quatre points principaux présentés au tableau XV :

**Tableau XV :** Les points clé pour la prévention des résistances bactériennes aux antibiotiques

[142]

<b>Objectif</b>	<b>Moyens</b>
Prévenir les infections	Vaccination, prévention des facteurs de risque, contrôle des procédures à risque, antibioprophylaxie
Utiliser rationnellement les antibiotiques	Recensement de l'utilisation au niveau local, reconnaissance des situations qui ne nécessitent pas de traitement (par exemple : colonisation, contamination), durées adéquates de traitement ou prophylaxie
Prévenir la transmission des micro-organismes	Identification des porteurs de micro-organismes résistants, isolements et autres mesures de barrière, hygiène des mains
Etablir un diagnostic sûr et traiter efficacement	Examens microbiologiques, consultation d'experts en cas de doute

**Tableau 1. Points clés pour la prévention des résistances microbiennes.**

Adapté de: Twelve steps to prevent antimicrobial resistance, CDC campaign to prevent antimicrobial resistance in healthcare setting, [www.cdc.gov/drugresistance](http://www.cdc.gov/drugresistance)

## 1.1. Prévenir les infections :

### 1.1.1. Prévention des maladies liées à l'hygiène, assainissement, l'eau :

Le médecin généraliste contribue à l'éducation de la communauté (femme, homme, élève (école), mamans) en prodiguant les explications nécessaires sur les mesures préventives de base.

Par conséquent, le respect des conditions d'hygiène par le lavage des mains, la sécurité alimentaire et hydrique ainsi que de meilleurs moyens d'assainissement constituent des aspects fondamentaux de la prévention des maladies infectieuses. [143]

**Tableau XVI :** Mesures préventives simples pour lutter contre l'apparition des maladies infectieuses [143]

	<b>Maladies infectieuses</b>	<b>Prévention</b>
<b>Maladies transmises à travers l'eau</b>	-le choléra - l'hépatite - la fièvre typhoïde - la poliomyélite - la dysenterie - les vers intestinaux	-Mesures liées à l'hygiène alimentaire : se laver les mains avant de préparer les aliments, faire bouillir l'eau de boisson, protéger la nourriture des mouches, rats et autres vecteurs dangereux. -Mesures pour isoler les matières fécales (latrines)
<b>Maladies transmises par contact avec de l'eau contaminée</b>	-bilharzioses -conjonctivites - infections du nez, des yeux, des oreilles	- Ne pas se baigner dans une eau contaminée par des animaux (ex : les escargots aquatiques qui propagent les bilharzioses) - Eviter la contamination de l'eau par des matières fécales
<b>Maladies transmises par contact avec le sol</b>	-Vers intestinaux : Ces maladies attaquent les personnes qui marchent pieds nus (contact direct de la peau avec le sol contaminé par des matières fécales humaines ou contenant des vers	-Porter des chaussures - Ne pas déféquer en brousse, ou sinon enterrer les matières fécales
<b>Maladies liées au gîte des vecteurs</b>	- la malaria - la maladie du sommeil - la fièvre jaune - la dengue - infections du nez, des yeux et des oreilles	- Eliminer les endroits de reproduction des moustiques et des mouches - Avoir les sources d'eau propres, protégées et bien aménagées - Eviter que l'eau stagne dans les parcelles (créer des rigoles / drains) - Protéger l'eau avec des couvercles - Utiliser des moustiquaires

<b>Maladies de la peau et des yeux</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- la gale</li> <li>- Conjonctivites</li> <li>- Mycoses</li> <li>- Teigne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- se laver le corps chaque jour avec de l'eau propre et du savon (pour les enfants aussi)</li> <li>- se laver les mains fréquemment</li> <li>- laver régulièrement les vêtements et linge de lit avec du savon.</li> </ul>
<b>Les parasitoses</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Schistosomes,</li> <li>-ankylostomes</li> <li>- Amibes, ascarides, oxyures</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- lavage des mains</li> <li>- coupe des ongles</li> <li>- port des chaussures</li> <li>- cuisson des aliments</li> <li>- ébullition de l'eau</li> <li>- pas de baignade en eau stagnante</li> </ul>
<b>Le tétanos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Plaies, blessures, brûlures, morsures</li> <li>- Pratiques rituelles : scarifications, circoncision, excision, perçage d'oreilles...</li> <li>- Lésions cutanées : ulcères, pansements à base de boue...</li> <li>- Actes chirurgicaux pratiqués sans hygiène ni antisepsie (accouchement, injection intramusculaire, interventions chirurgicales, vaccinations)</li> <li>- Avortements</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Bonne hygiène pour éviter la contamination de la plaie</li> <li>- Vaccination</li> </ul>
<b>Maladies respiratoires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-La tuberculose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-l'isolement respiratoire est à appliquer dès que le diagnostic est suspecté ou posé.</li> </ul>

### **1.1.2. Prévention des infections associées aux soins :**

La prévention des infections associées aux soins ainsi que la prévention de la propagation des résistances bactériennes représentent des piliers importants de la qualité des soins. Un grand nombre d'infections résistantes aux antibiotiques parmi les plus graves se produisent dans les établissements de soins, non seulement parce que les patients atteints d'infections graves y sont admis, mais aussi en raison de l'usage intense d'antibiotiques dans ces institutions.

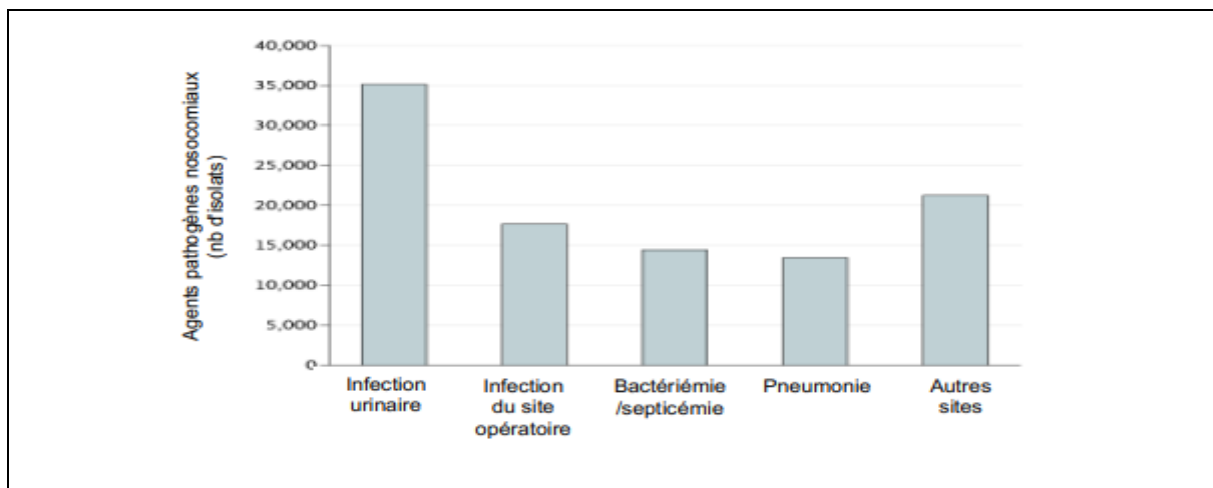
Bien que le développement de la résistance dans de telles conditions soit certainement un résultat naturel de l'utilisation nécessaire des antibiotiques, les mesures inappropriées qui sont adoptées contre les infections peuvent participer à la dissémination de micro-organismes résistants aux médicaments antimicrobiens. [144]

Ces infections, liées aux soins, ne sont pas négligeables en médecine ambulatoire :

- En effet, le médecin généraliste est de plus en plus sollicité pour voir des patients plus fragiles, immunodéprimés (VIH, transplantés, sous immunosuppresseurs), donc plus sensibles aux infections.

- Le médecin généraliste effectue des actes éventuellement contaminants (vaccins, sutures) ; il consulte dans un endroit fermé, où se croisent de multiples pathologies infectieuses, ce qui accroît leur risque de transmission.

La figure 28 montre les quatre types d'infection représentant la majorité des infections associées aux soins :



**Figure 28** : Types d'infections associées aux soins [145]

Dans ce sens, le médecin traitant doit :

- Respecter les précautions standards, y compris l'hygiène des mains
- Être vacciné contre l'hépatite B ;
- Savoir la conduite à tenir face à une blessure avec un objet piquant ou tranchant, en cas d'exposition au sang, à d'autres liquides biologiques ou à un agent pathogène potentiel ;
- Utiliser du matériel médical « à usage unique » : kit de suture, abaisse langue, spéculum, seringue... bien entendu l'utilisation de gants jetables est obligatoire en cas de plaie ou pour les examens gynécologiques et proctologiques.
- Lorsqu'il est lui-même malade, le médecin doit prendre des mesures de précaution pour éviter d'infecter les patients et/ou de contaminer l'environnement de travail ;
- Encourager les autres à prendre les précautions appropriées et servir de modèle de bonne pratique clinique et en matière de sécurité des patients.

Le respect des recommandations en matière de prévention et de lutte contre les infections et une durée d'hospitalisation des patients réduite au minimum peuvent faire baisser les taux d'infections. [145]

### **1.1.3. Prévention des infections sexuellement transmissibles (IST)**

Le médecin généraliste contribue à une prévention efficace des infections transmissibles sexuellement par :

- L'éducation sexuelle des patients et des conseils prodigués avant et après le dépistage des IST et notamment du VIH ;

- Le dépistage et le traitement de la syphilis, surtout chez la femme enceinte
- Des conseils sur la réduction des risques par la promotion des rapports protégés notamment l'utilisation du préservatif ;
- Des interventions ciblant les populations vulnérables et les plus concernées, comme les adolescents, les travailleurs du sexe et les consommateurs de drogues injectables ; et
- Les actions éducatives et les conseils sont adaptés aux besoins des adolescents. [146]

#### **1.1.4. Vaccination**

La vaccination est considérée comme un pilier essentiel dans la lutte contre la résistance aux antibiotiques. Elle permet d'éviter des maladies infectieuses tant chez l'Homme que chez l'animal. Elle permet, par ailleurs, de réduire le nombre d'hospitalisations liés à des maladies à prévention vaccinale et ainsi de diminuer les dépenses de santé en améliorant la santé de la population.

La vaccination préventive cherche à renforcer les défenses naturelles en vue d'empêcher l'apparition d'une maladie. Il ne faut pas oublier que la vaccination est d'une grande importance car elle permet de réduire la morbidité chez toute la population quel que soit son statut vaccinal (vaccinée ou non), car le réservoir humain du germe a été bien réduit. [57]

Des vaccins sont actuellement administrés par voie orale, d'autres administrés par spray nasal sont en cours de développement.

La promotion de la vaccination demeure une mesure préventive efficace. De nouveaux vaccins doivent être élaborés pour mieux prévenir les infections bactériennes (diarrhée, infections respiratoires), et surtout diminuer le risque de développer des infections à des bactéries résistantes [57], en ciblant spécifiquement les patients hospitalisés suivant un traitement antibiotique.

Il faut accentuer la recherche pour développer de nouveaux antibiotiques ou de nouvelles modalités thérapeutiques (par exemple phagothérapie...).

## **1.2. Utilisation rationnelle des antibiotiques.**

Dans la lutte contre l'émergence des micro-organismes résistants, l'utilisation rationnelle des antibiotiques constitue un point primordial. Elle permet d'éviter des traitements qui ont des risques non négligeables, d'effets indésirables potentiellement graves et de réduire les coûts liés aux médicaments. [147]

L'usage excessif ou inadéquat des antibiotiques a des conséquences négatives pour la santé publique. D'une part, il peut accentuer la sélection de bactéries résistantes et d'autre part, il contribue de façon significative à l'augmentation des coûts de la santé. [147]

Selon des études, la prescription injustifiée ou inadéquate d'antibiotiques était de l'ordre de 20 à 50 % des cas. Plusieurs causes peuvent expliquer ce constat, telles que le manque de temps pour réaliser un interrogatoire approfondi, la difficulté de procéder à des examens complémentaires ou les pressions exercées par les patients ou l'industrie pharmaceutique. En outre, l'utilisation d'antibiotiques en automédication ou le recours à des contrefaçons de mauvaise

qualité jouent également un rôle dans l'apparition de résistances, surtout dans les pays les plus pauvres. [147]

Il existe des tests de diagnostic rapides qui participent au diagnostic d'une infection bactérienne et permettent d'esquiver le piège d'un traitement antibiotique inutile. [148]

Certaines règles pour le bon usage des antibiotiques viennent à l'aide du médecin généraliste, dans sa démarche pour réduire l'émergence de bactéries résistantes : **une bonne molécule, à une bonne dose, et pour une bonne durée.**

### Bonne indication

Les antibiotiques sont efficaces uniquement pour traiter les infections causées par des bactéries. Ils ne doivent pas être prescrits pour une infection causée par un virus.

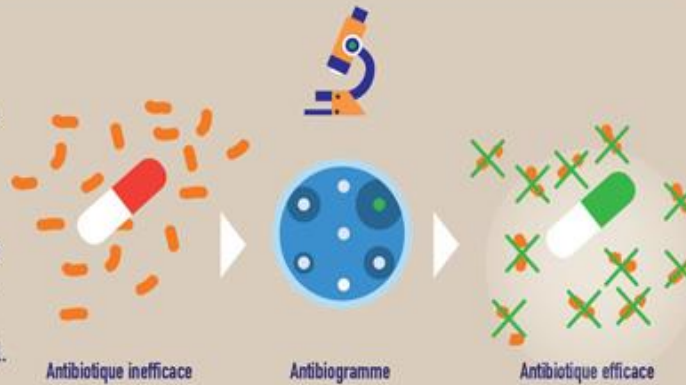


### Bonne molécule

Une bactérie peut être naturellement résistante ou devenir résistante à certains antibiotiques. Ces antibiotiques seront alors sans effet sur ces bactéries.

Pour savoir si un antibiotique sera efficace, une analyse bactériologique avec un antibiogramme peut être nécessaire. Son résultat permet d'adapter le traitement. Une molécule dont l'effet cible au mieux la bactérie en cause sera alors prescrite.

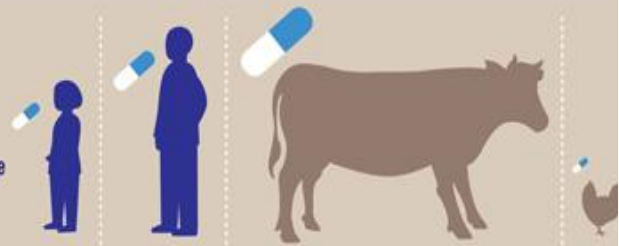
Depuis 2016, une analyse bactériologique avec antibiogramme est obligatoire pour prescrire certains antibiotiques à un animal.



### Bonne dose

La dose d'antibiotique prescrite doit être adaptée au type d'infection mais aussi à la personne ou à l'animal (âge, poids...).

- Si la dose est insuffisante → risque de ne pas guérir de l'infection et risque d'apparition de résistance bactérienne.
- Si la dose est excessive → risque majoré d'effet indésirable.



### Bonne durée

- La durée de prescription doit toujours être respectée.
- Il existe aujourd'hui des traitements courts (dose unique, 3, 5 ou 7 jours) qui sont efficaces et réduisent le risque que les bactéries développent une résistance.



- Un traitement antibiotique ne doit jamais être pris ni réutilisé (même pour une infection du même type) sans avis médical.
- En cas de doute, en ville comme à l'hôpital ou en santé animale, le prescripteur peut prendre l'avis d'un référent en antibiothérapie.

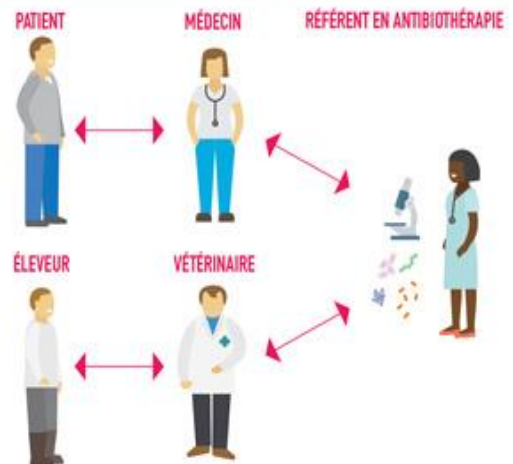


Figure 29 : conseils pour un bon usage d'une antibiothérapie [148]

### **1.2.1. Les interventions visant à garantir l'utilisation appropriée des antibiotiques :**

Quelques actions sont performantes pour limiter l'usage d'antibiotiques ou élargir leur utilisation appropriée, mais leurs effets sur les taux de résistance aux antibiotiques sont difficiles à évaluer compte tenu 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 à 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 : [149]

- ❖ **Réduire et éventuellement éliminer l'utilisation des antibiotiques en agriculture.**

Un assainissement et une hygiène renforcés au niveau de la ferme pourraient réduire 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 dans l'élimination progressive de l'utilisation de facteurs de croissance et d'aliments pré-mélangés pour animaux.

- ❖ **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.

❖ **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.

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

La prévention des maladies accomplit un double objectif : préserver la santé des personnes et économiser les doses d'antibiotiques. L'eau, l'assainissement, l'hygiène et la vaccination devraient être des pièces maîtresses de toute action, avec un financement provenant des secteurs de l'infrastructure et de la santé.

❖ **Garantir l'engagement politique face à la menace de résistance aux antibiotiques.**

La volonté politique nationale sous la forme de plans d'action mis en place, et la durabilité à long terme visant à réduire la résistance aux antibiotiques.

Même si les actions internationales pour lutter contre la résistance aux antibiotiques soient énormément concentrées sur les efforts nationaux, l'aide internationale est aussi nécessaire.

### **1.3. Prévenir la transmission des micro-organismes :**

Les mesures barrières, telles que l'isolement et la décontamination de patients porteurs de bactéries multi résistantes, ainsi que l'hygiène des mains, sont efficaces pour empêcher la dissémination.

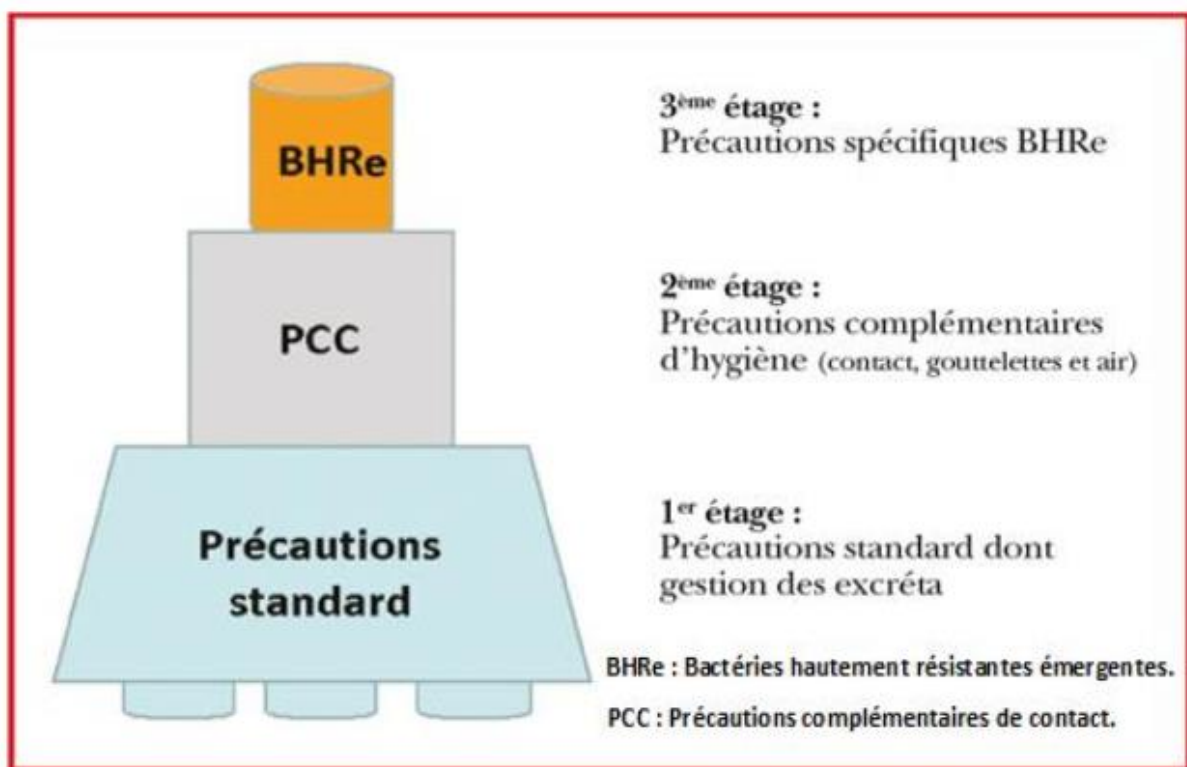
#### **1.3.1. Transmission croisée**

Le « péril fécal » associé à certains types de BMR exige des mesures très énergiques. Dans la vie quotidienne, les bactéries sont transmises entre les personnes principalement par les mains, et l'hygiène des mains doit être améliorée 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 hydro alcooliques doit être encouragée en milieu de soins, et parfois dans la communauté. [150]

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 dépend du type de BMR en cause. Dans l'ensemble, les précautions standard d'hygiène, à appliquer pour tout patient, doivent être strictement 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. [150]

Les précautions standard d'hygiène sont la base de la prévention de la transmission croisée des microorganismes. L'intégration de précautions complémentaires de contact et de précautions spécifiques aux Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRe), telles qu'éditées

respectivement par la Société Française d'Hygiène Hospitalière et par le Haut Conseil de Santé Publique, (Figure 26), ont pour but de réduire le risque de propagation de ces bactéries multi résistantes ou hautement résistantes aux antibiotiques. [151]



**Figure 30 :** Représentation graphique des différents niveaux de mesures à appliquer pour maîtriser la diffusion de la transmission croisée des BMR. [151]

#### **1.4. Diagnostic sûr et traitement efficace des infections.**

En tant que médecin de première ligne, le médecin généraliste a un rôle important dans la précision du diagnostic permettant de cibler d'une façon optimale l'agent pathogène, évitant ainsi des prescriptions d'antibiotiques inutiles ou inefficaces.

### 1.4.1. Choix de l'antibiotique.

Ce choix va reposer particulièrement sur la réalisation d'un antibiogramme. Le but de ce test biologique de laboratoire est d'identifier les Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI) des différents antibiotiques face à une souche bactérienne, dont la sensibilité à leurs égards est évaluée grâce à cet antibiogramme. Ce qui aide le médecin à prescrire l'antibiotique le plus efficace. L'OMS définit la CMI comme étant la concentration d'antibiotique la plus petite qui permet de déclencher une inhibition totale de la croissance d'une bactérie déterminée à la suite d'une période d'incubation donnée. [152,153]

- Indications de l'antibiogramme : [153]
  - Aide à la décision thérapeutique
  - Adaptation d'un traitement probabiliste
  - Contrôle post-traitement
  - Surveillance de la résistance bactérienne
  - Intérêt épidémiologique : suivi des bactéries multi résistantes
  - Comparaison de souches bactériennes
  - Recherche d'une souche épidémique au cours d'infections nosocomiales
  - Identification bactérienne

Afin d'améliorer la prescription des antibiotiques, il est nécessaire : [152]

- D'apporter aux médecins des recommandations
- planifier des formations sur la prescription des ATB
- évaluer régulièrement la prescription des ATB
- prescrire les ATB sur ordonnance nominative
- restreindre la prescription de certains ATB

## **1.4.2. Tests d'orientation diagnostique**

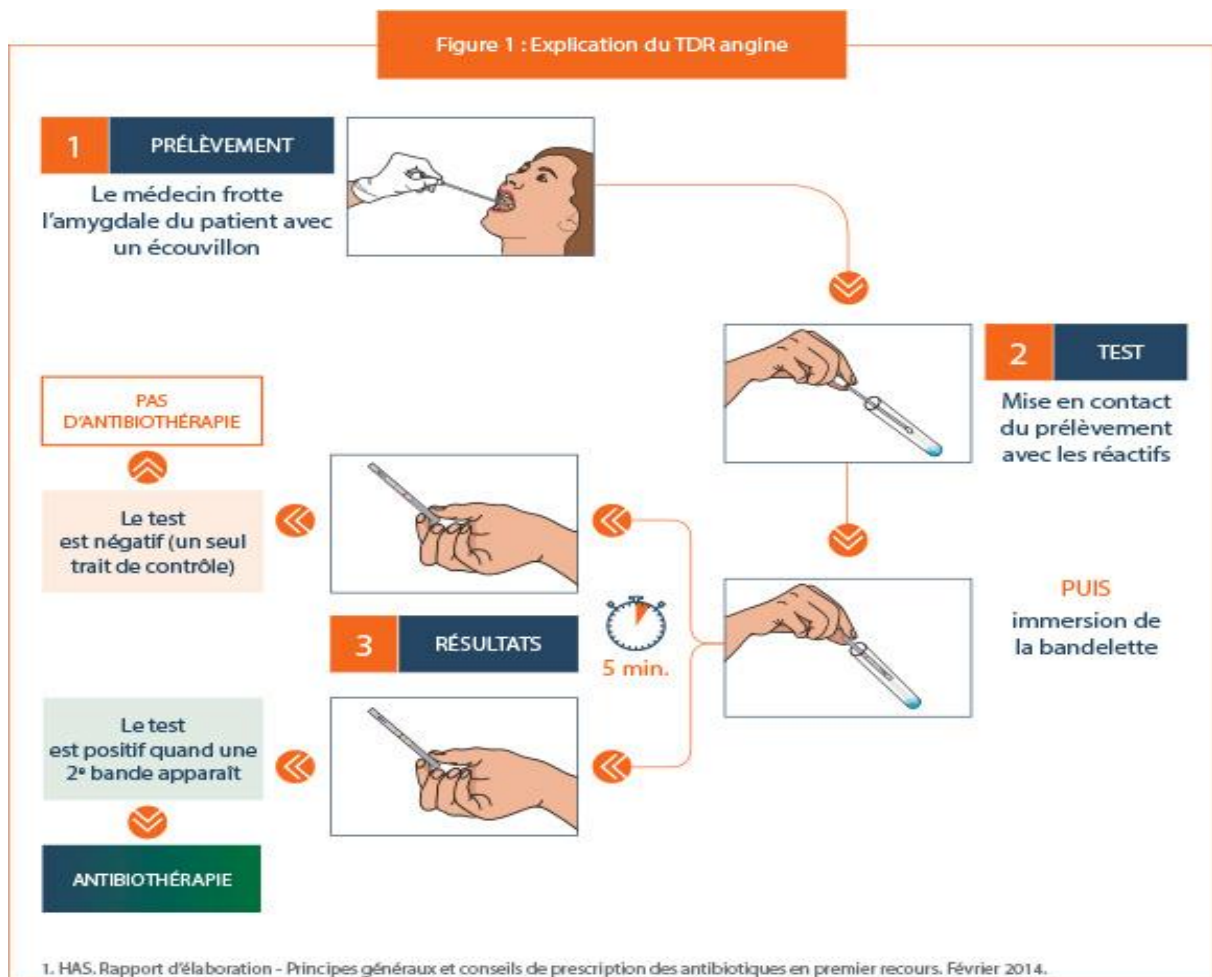
Le développement de l'utilisation des tests d'orientation diagnostique, tels que la bandelette urinaire ou le test de diagnostic rapide pour l'angine, aident le médecin généraliste à adapter l'attitude thérapeutique directement pendant la consultation. Il s'agit d'outils diagnostiques simples, rapides, fiables, pour la pratique quotidienne, pour un juste usage des antibiotiques.

### **1.4.2.1. Tests de diagnostic rapide en bactériologie « TDR » :**

L'utilisation de tests rapides pour le diagnostic microbiologique présente de nombreux avantages. Ils sont simples à réaliser et donnent des résultats rapides, de ce fait, ils favorisent l'accès à une documentation microbiologique précoce et donc une prise en charge adaptée précoce (antibiothérapie ciblée plutôt que probabiliste). [154]

Il en résulte une opportunité d'économie antibiotique, cruciale à l'heure où l'émergence et la dissémination de résistances bactériennes sont de plus en plus préoccupantes. En effet, en plus des 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).[154]

Le TDR des angines streptococciques (non encore disponible au Maroc) rentre dans la politique de réduction du coût du traitement et de la consommation d'antibiotiques. La durée du test est d'environ sept minutes, ce qui est considéré comme un obstacle à sa réalisation par certains médecins. Afin d'accroître le taux d'utilisation de ce test, sa réalisation pourrait être confiée aux pharmaciens.[155]



**Figure 31 :** Test de diagnostic rapide des angines [156]

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. [155]

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. Afin d'atteindre cet objectif, l'usage de ces tests pourrait être rendu obligatoire en cabinet médical. [155]

#### **1.4.2.2. Bandelette urinaire (BU)**

La bandelette urinaire est une méthode simple et riche en information, qui permet l'analyse biologique instantanée des urines qui sont mises en contact avec des réactifs spécifiques. Elle est indiquée dans le cadre du dépistage et/ou de la surveillance biologique des urines pour une prévention plus efficace. [157]

Elle aide à identifier des maladies sévères qui restent longtemps silencieuses telles que :

- **Diabète** : positivité du sucre voire des cétones dans les urines.
- **Néphropathies** diabétiques ou hypertensives : protéines positives dans les urines.
- **Infection urinaire** : existence de leucocytes et /ou de nitrites dans les urines.

## **2. Rôle du pharmacien**

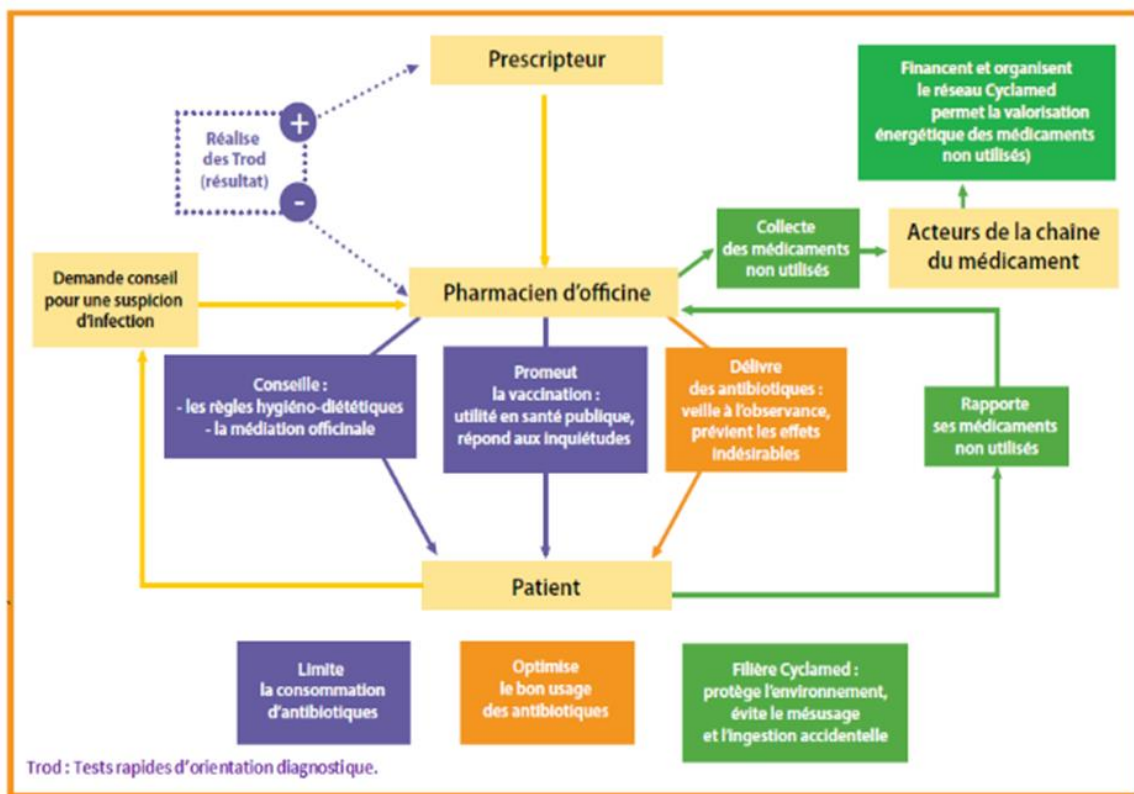
Le pharmacien doit s'assurer que les antibiotiques soient utilisés de façon appropriée. Le bon usage d'un antibiotique passe tout d'abord par le choix optimal de ce médicament, de sa posologie et de sa durée du traitement antibactérien aboutissant à la meilleure évolution clinique, avec la plus faible toxicité et un retentissement minimal sur la résistance.

De ce fait, la valorisation de l'usage de ces médicaments est primordial dans le but de lutter contre l'apparition et la dissémination des résistances.

Le pharmacien doit également être activement impliqué dans les comités multidisciplinaires promouvant le bon usage des médicaments et la prévention des infections [158].

Depuis la généralisation des antibiotiques, les bactéries se sont adaptées et ont développé des gènes de résistance. L'unique stratégie pour lutter contre l'augmentation de l'antibio-résistance est de promouvoir le bon usage de ces médicaments. Dans ce sens, le pharmacien joue un rôle majeur par la mise en place de diverses actions de prévention. [159]

Tous les professionnels de santé se sont engagés à réduire les effets dramatiques de l'antibio-résistance, auxquels on peut désormais s'attendre d'ici 2050. Le pharmacien d'officine, en qualité d'un professionnel de santé, est engagé dans ce processus visant à sauvegarder l'efficacité des antibiotiques (Figure28).



**Figure 32** : les interventions du pharmacien d'officine pour contrôler l'antibio-résistance [159]

Le pharmacien doit veiller à l'observance thérapeutique en insistant sur le respect des schémas posologiques par le patient, car elle peut garantir l'efficacité du médicament et une faible menace de sélection de bactéries résistantes. Entre autres, il peut marquer sur chaque boîte la posologie et la durée du traitement. Il doit également indiquer que les médicaments prescrits ne doivent pas être utilisés en automédication.

Tout en sachant que les antibiotiques sont des polluants, notamment pour l'eau et dans le but de sauvegarder l'environnement, ces médicaments qui restent en fin de traitement, car non utilisés, nécessitent d'être remis à la pharmacie, ce qui participe à limiter aussi le mésusage ultérieur [159].

Les interventions de préventives intéressent simultanément les infections faiblement diagnostiquées telles que les infections sexuellement transmissibles, ou d'autres infections habituelles comme les cystites bactériennes aiguës chez la femme [159]. Le pharmacien reste donc un élément incontournable en santé publique, grâce à son rôle capital concernant la limitation de l'usage des antibiotiques par l'information et l'éducation des malades.

### **3. Rôle du microbiologiste**

Le microbiologiste occupe une place importante dans le cadre du bon usage des antibiotiques. Il joue un rôle primordial dans le diagnostic des maladies infectieuses, dans le choix et le suivi du traitement antibiotique le plus adapté, il est de ce fait le principal protagoniste dans le système d'alerte et de la surveillance épidémiologique.

Par conséquent, il va guider la prise en charge en antibiothérapie au sein des structures sanitaires, en fonction du niveau de l'antibio-résistance et des antibiotiques à préserver en priorité.

Dans ce sens, les antibiogrammes effectués spécifiquement à certains services, la réanimation par exemple, conduirait au repérage des résistances aux antibiotiques spécifiques à l'unité, et donc adopter les bonnes pratiques en matière d'antibiothérapie.

L'annonce rapide des résultats des tests de sensibilité donne une occasion d'opter pour l'antibiotique de choix à savoir efficace et au mieux à spectre étroit, afin de limiter l'usage d'antibiotiques à spectre large.

Une façon de procéder pour inciter les praticiens à prescrire des antibiotiques à spectre plus étroit, c'est que le rendu d'antibiogrammes ne rend pas les résultats

de sensibilité pour les antibiotiques à large spectre, cette sensibilité étant accessible sur demande justifiée du prescripteur, dans des cas particuliers (allergie, toxicité, etc...) [162].

## **II. Politique de gestion de l'antibiothérapie**

### **1. Action de l'Organisation Mondiale de la Santé :**

L'antibio-résistance représente un défi pour la médecine moderne et la pérennité d'une véritable intervention de la santé publique mondiale, à l'encontre du danger persistant des maladies infectieuses. Il est à rappeler que si aucune mesure n'est prise, nous passerons à une phase post-antibiotique où des infections banales pourraient être une nouvelle fois meurtrières à défaut de substances de substitution ou par manque de progrès de thérapies innovantes.

En 2015, l'OMS a établi une stratégie internationale de lutte vis-à-vis des résistances aux antibiotiques. Ce plan mondial comprend cinq objectifs sur la base desquels les pays devront élaborer leur propre plan de lutte.

- mieux sensibiliser sur le problème de la résistance aux antibiotiques à l'aide d'une application efficiente du concept IEC (information, éducation et communication).
- améliorer les compétences en s'appuyant sur la science et la supervision.
- mener des actions performantes d'hygiène et de prévention des infections.
- parfaire l'emploi des traitements antibiotiques dans le domaine de la médecine humaine et vétérinaire.

- parvenir à un argumentaire économique dans le cadre d'un investissement durable, qui envisage les besoins de tous les pays, afin de favoriser le développement de nouveaux médicaments, outils de diagnostic, vaccins et autres interventions.

Même si elles existent de longue date, les interventions en matière de la lutte contre l'antibio-résistance avancent à petits pas, pour deux raisons clés ; premièrement, l'obligation de procéder rapidement n'est pas bien reconnue par tous les états, et deuxièmement, la constatation de défaillances à très grandes échelles des systèmes de notification de l'OMS. [163]

L'objectif du plan d'action mondial est de persévérer à fournir un traitement et une prévention efficaces des infections par le biais de médicaments abordables, fiables, efficaces et employés d'une manière raisonnable.

Par ailleurs, l'Organisation Mondiale de la Santé propose un cadre pour tous les plans d'action nationaux, qui devraient être basés sur cinq concepts :

-Impliquer la société tout entière dans la concrétisation du plan d'action. Effectivement, l'antibio-résistance revêt un caractère universel indépendamment des conditions de vie. Le plan devra également intéresser le secteur de la santé animale, l'agriculture ainsi que le domaine de la sécurité alimentaire. [163]

-Considérer la prévention primaire comme une priorité. En fait, l'éviction des infections, à travers l'hygiène et l'assainissement, permet d'éviter l'usage des antibiotiques, de stopper l'émergence et la propagation des infections résistantes de traitement difficile.

-Garantir l'accès égalitaire aux soins et aux traitements antibiotiques de toutes les générations, et leurs utilisations convenables. En outre, permettre

l'accès aux technologies de prévention, aux outils de diagnostic et aux dernières connaissances.

-Encourager les décideurs politiques et la coopération internationale à investir sur le long terme, techniquement et financièrement, dans la mise en œuvre des plans d'action nationaux. [163]

5-Dernier point, l'O.M.S. suggère d'appliquer graduellement le plan de lutte, en affichant une grande souplesse par rapport aux réglementations régulant le suivi et la notification. L'OMS permet à chaque pays d'établir les mesures prioritaires à prendre pour atteindre chacun les objectifs stratégiques et appliquer graduellement des mesures, d'une manière à satisfaire, en même temps les besoins locaux et les priorités mondiales. De toute évidence, les États membres sont à des stades très différents concernant l'élaboration et la mise en œuvre des plans nationaux. [163]

L'OMS soutien ses pays membres à concevoir des programmes d'action nationaux spécifiques pour combattre l'antibio-résistance. Pour cela, l'organisation mondiale a piloté une multitude de projets et démarches pour contrer cette résistance aux antibiotiques (le 5 février 2018) : [164]

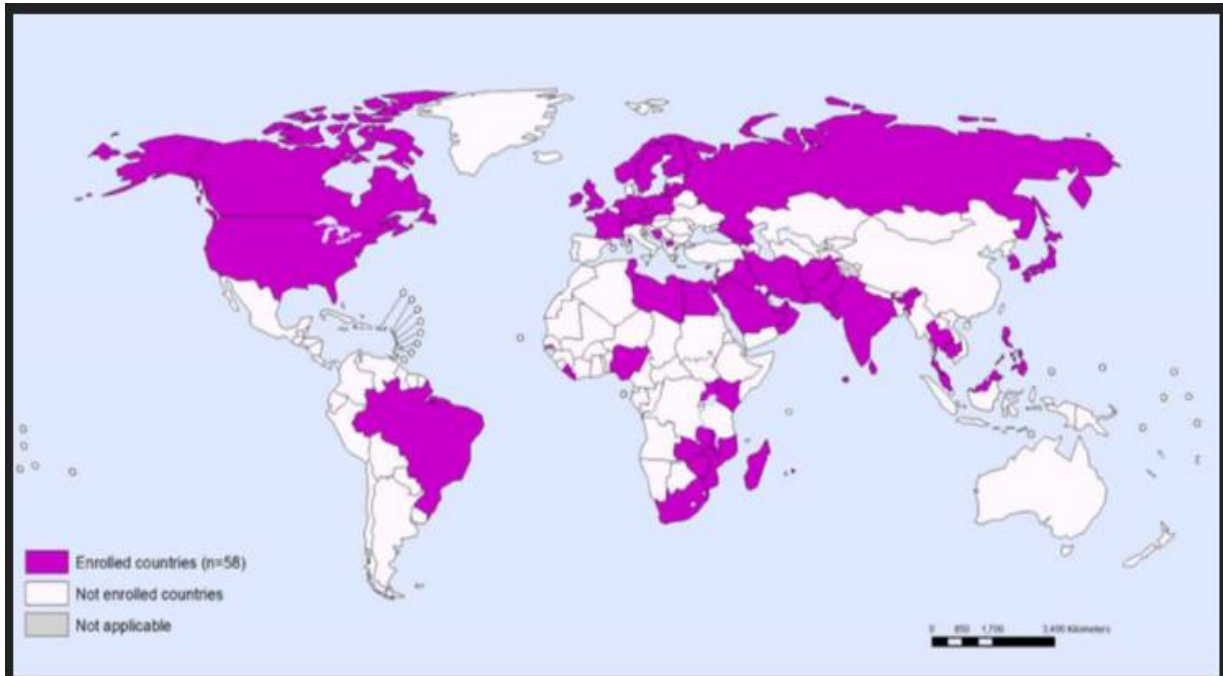
➤ **La semaine mondiale de sensibilisation aux antibiotiques**

Cette campagne mondiale se déroule en novembre de chaque année, c'est une grande opportunité pour planifier plusieurs actions chaque année.

➤ **Le système mondial de surveillance de la résistance aux antibiotiques (GLASS)**

Appuyé par l'OMS, Ce système soutien la mise en place d'une stratégie cohérente du recueil, de l'exploitation et de déclaration des données sur la

résistance aux antibiotiques en particulier, et à l'échelle mondiale, dans le but d'encourager l'élaboration de politiques et de stimuler les actions locales, nationales et régionales.



**Figure 33** : Carte des états engagés dans le système GLASS [57]

➤ **Le partenariat mondial pour la recherche et le développement d'antibiotiques (GARDP)**

Le GARDP est une démarche commune de l'OMS et de l'Initiative « Drugs for Neglected Diseases initiative : DNDi » destinée à favoriser la recherche et le développement dans le cadre de partenariats public-privé. A l'horizon 2023, cette collaboration s'attache à élaborer jusqu'à quatre traitements récents en s'appuyant sur le perfectionnement des antibiotiques actuels et l'accélération de la mise sur le marché de nouveaux traitements. [164]

➤ **Le comité de coordination inter-organisations sur la résistance aux antimicrobiens (IACG)**

Créé par l'ONU, en vue de permettre une coopération efficace et plus étroite entre les différentes organisations internationales concernées et des experts de différents domaines, pour contenir ce risque sanitaire à l'échelle mondiale. [164]

## **2. Politiques nationales et internationales.**

La problématique de la résistance bactérienne et de bactéries multi-résistantes a pris un aspect mondial, à cause de l'augmentation des échanges entre pays et continents.

De ce fait, une ampleur internationale est indispensable pour combattre l'antibio-résistance. La sévérité de ce danger de dimension mondiale a poussé de nombreux organismes de santé, dont le centre européen de la prévention et du contrôle des maladies et l'OMS, à mettre la résistance bactérienne parmi leurs principaux objectifs.

Au début des années 1990, des actions ont été menées dans les structures sanitaires, en ce qui concerne la surveillance et la prévention de la transmission croisée des bactéries multi-résistantes, à savoir la mise en place et la communication d'un ensemble de recommandations.

## 2.1. Le Maroc

Conscient des menaces de la résistance aux antibiotiques, et antimicrobiens en général, sur la santé publique, le Ministère de la Santé au Maroc, le 24/09/2019, a élaboré une stratégie nationale de lutte contre la résistance aux antimicrobiens, et ce pour garantir la prévention contre les maladies contagieuses, préserver l'efficacité des traitements, et réduire ainsi les taux de morbidité et de mortalité, par l'usage de médicaments efficaces, sûrs et garantis. [165]

Cette stratégie se base sur les axes fondamentaux suivants :

- consolider les compétences et l'expertise des professionnels de la santé en ce qui concerne la surveillance et de recherche ;
- intensifier les outils de gouvernance pour lutter contre la résistance aux antimicrobiens ;
- diminuer l'incidence des infections à l'aide de la prévention et du contrôle des facteurs de risques ;
- développer la sensibilisation et l'expérience en la résistance aux antimicrobiens,
- Rationaliser l'usage des antibiotiques chez l'homme.

Dans ce contexte, et étant donné l'importance de la surveillance, de l'évaluation et de l'analyse de la résistance aux antimicrobiens au niveau national pour apporter les informations indispensables à la prise de décision, un système national de surveillance de la résistance aux antimicrobiens est mis en œuvre à travers :

- L'instauration d'une Unité de Coordination Nationale pour la Surveillance de la Résistance aux Antimicrobiens (UNC-SRAM) au

niveau de la Direction de l'Epidémiologie et de Lutte contre les Maladies (DELM).

- La mise en œuvre d'un Comité Technique de la Surveillance de la Résistance aux Antimicrobiens (CT-SRAM).

Il convient de rappeler que ces mesures s'inscrivent dans le cadre de la mise en place du Plan santé 2025, et l'exécution du partenariat entre le Ministère de la Santé et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) portant sur le renforcement des mesures de lutte contre la résistance aux antimicrobiens afin de réaliser les objectifs du développement durable à l'horizon 2030. [165]

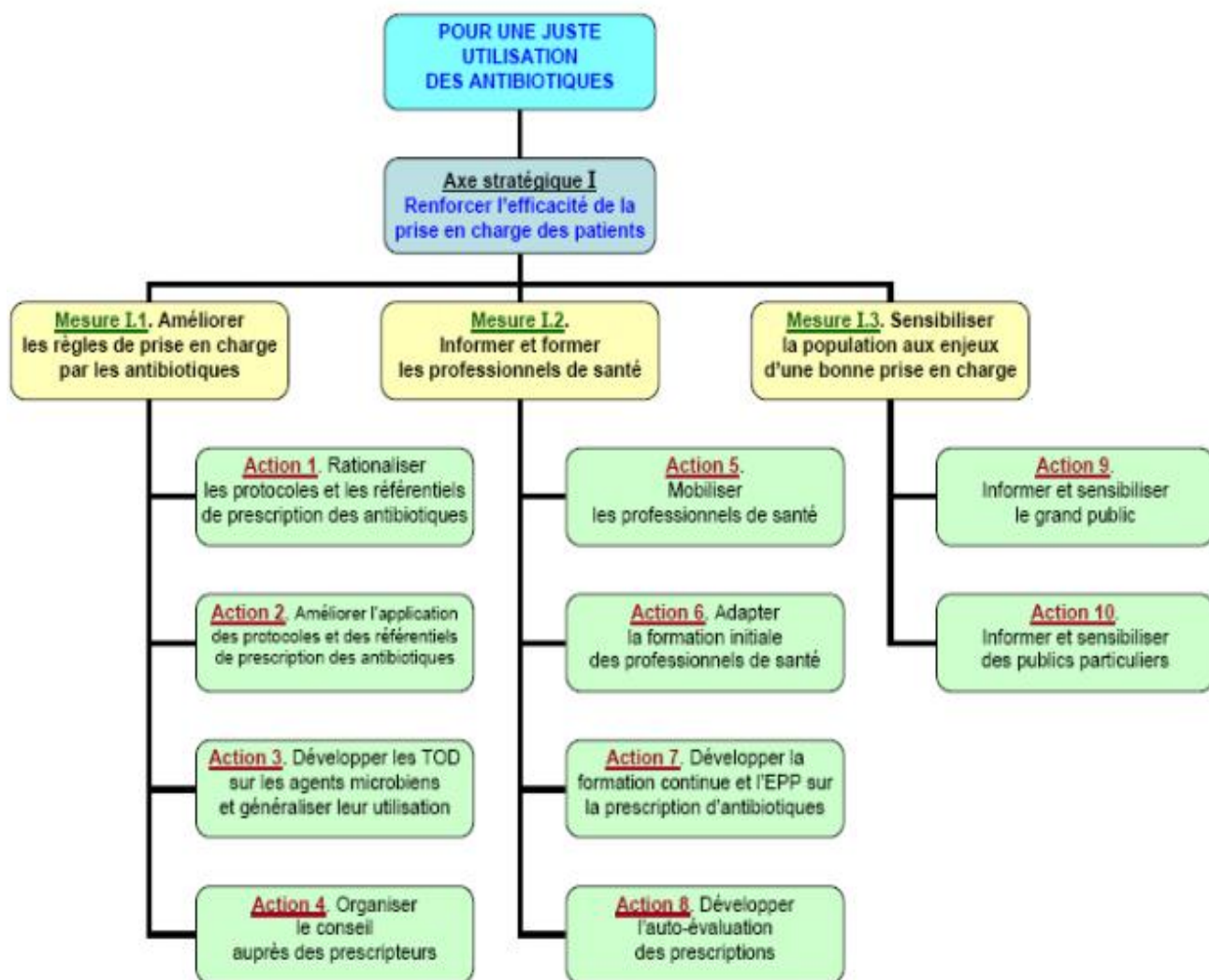
## **2.2. La France**

Dans le but de faire baisser la consommation des antibiotiques, la France a adopté le plan national 2011-2016 d'alerte sur les antibiotiques. [166]

Cette stratégie du bon usage des antibiotiques s'organise autour de trois axes, déclinés en huit mesures et vingt-deux actions.

- Le 1<sup>er</sup> axe a pour but de renforcer l'efficacité de la prise en charge des patients.

En effet, la réussite de cet axe stratégique réside dans l'adhésion à cette approche de santé publique, par les professionnels de santé et les patients. A ce titre, il est primordial que chacun possède les connaissances requises pour une compréhension de ce phénomène de mésusage des antibiotiques et de leur retentissement sur les résistances bactériennes. Cet axe stratégique se repartie donc en trois mesures, elles-mêmes divisées en dix actions décrites dans la figure 30.



**Figure 34** : Actions du 1<sup>er</sup> axe stratégique : Renforcer l'efficacité de la prise en charge des patients [166]

➤ Le 2<sup>ème</sup> axe stratégique pour conserver l'efficacité des antibiotiques.

Dans cet objectif, trois mesures et neuf actions, sont envisagées par le plan indiqué dans la figure 31 :

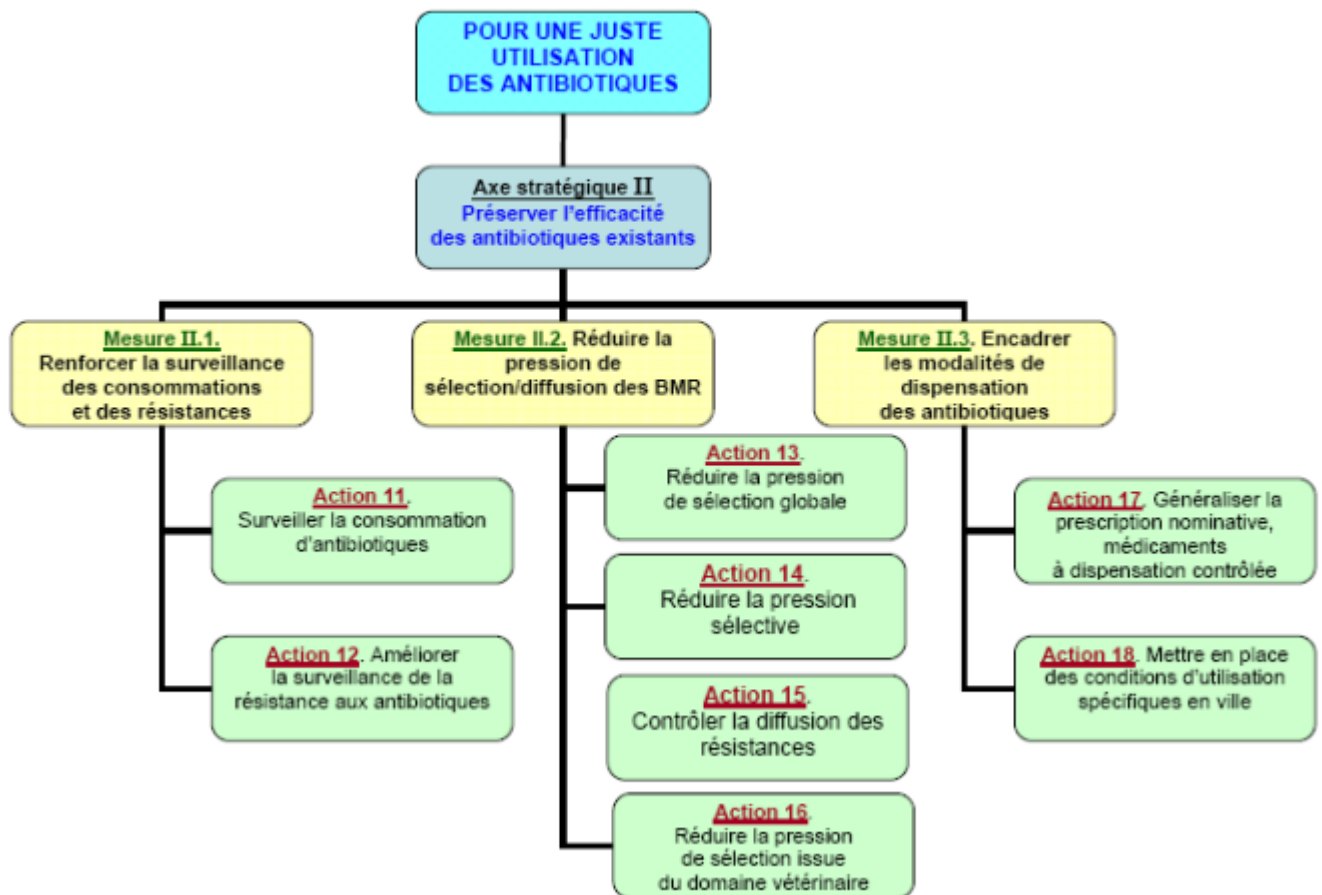


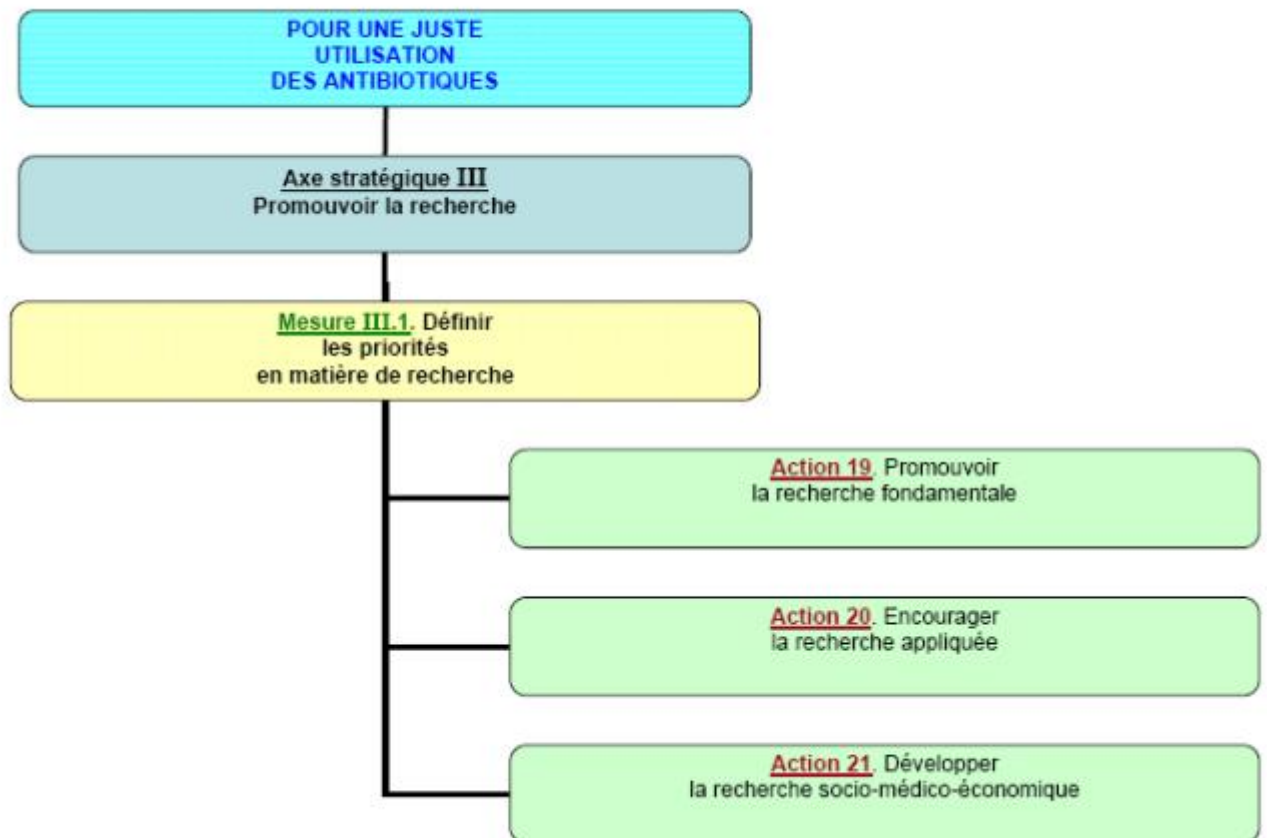
Figure 35 : Actions du 2<sup>ème</sup> axe stratégique : Préserver l'efficacité des antibiotiques existants

[166]

- Le 3<sup>ème</sup> axe stratégique pour promouvoir la recherche.

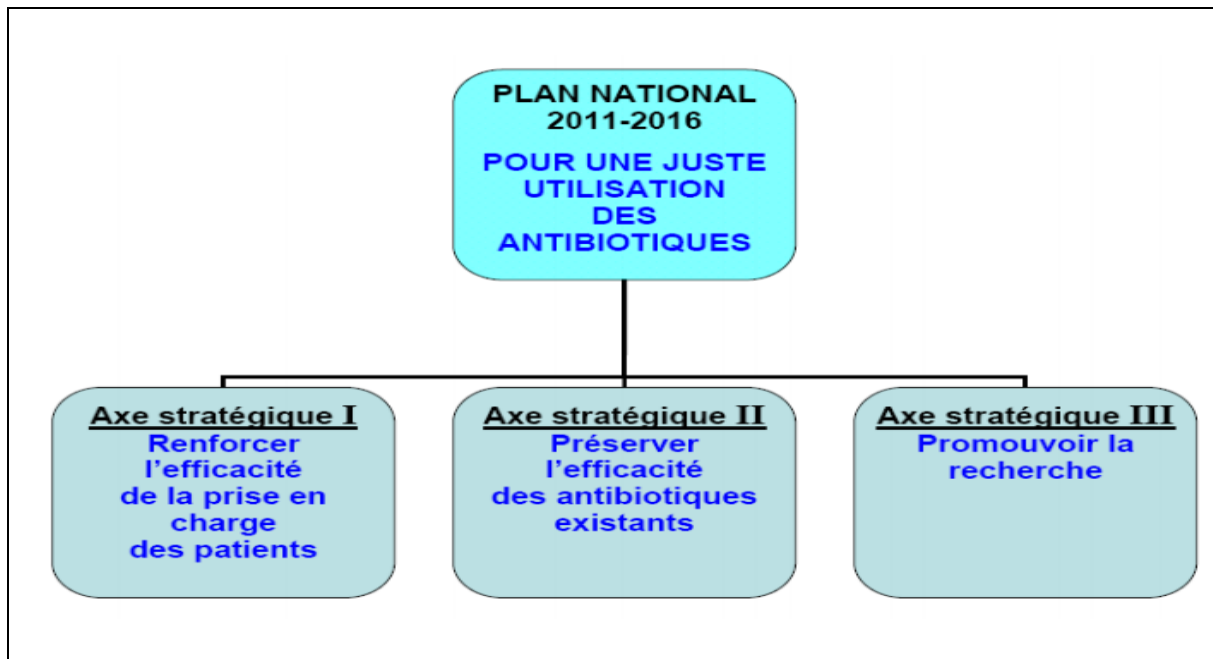
Cet axe cherche à garantir de façon continue l'accès à une gamme d'antibiotiques efficaces, dans le but de réduire au maximum les situations de blocage thérapeutique. Cet axe est décliné en une mesure qui s'attache à établir les priorités au sujet de la recherche dont les enjeux sont décisifs.

Des actions de recherche sont à conduire pour comprendre les mécanismes de résistance, pour ensuite développer des antibiotiques de nouvelles générations. La recherche concerne aussi le domaine socio-médico-économique en vue de mieux connaître les déterminants de la consommation d'antibiotiques.



**Figure 36** : Actions de l'axe stratégique III : promouvoir la recherche [166]

En somme :



**Figure 37 :** Les 3 axes stratégiques du plan national de la France pour une juste utilisation des antibiotiques [166]

### 2.3. En Suisse

L'office fédéral de la santé publique a établi la « Stratégie nationale contre la résistance aux antibiotiques » (STAR) s'inscrivant dans la stratégie «Santé 2020» du Conseil fédéral, qui requiert particulièrement des mesures de surveillance et de lutte contre l'antibio-résistance.

Les mesures de la Stratégie STAR concernent l'être humain, les animaux, l'agriculture et l'environnement. Elles se divisent en huit domaines d'action. Cette stratégie s'appuie sur l'approche One Health. [167]



**Figure 38 :** Domaines d'action de la Stratégie nationale contre la résistance aux antibiotiques en Suisse [167]

❖ **Surveillance :**

L'utilisation des antibiotiques et le contexte de résistance doivent bénéficier d'une surveillance systématique dans tous les domaines. C'est le seul moyen de déterminer des liens entre l'administration, les types d'antibiotiques et le développement de résistances. Cette procédure permet aussi d'apprécier le résultat des mesures entreprises.

### ❖ **Prévention :**

Maitriser davantage l'utilisation d'antibiotiques participe généralement à lutter contre la résistance. Selon le dicton «Mieux vaut prévenir que guérir», plus le nombre de personnes et d'animaux souffrant d'une infection est réduit, moins il est nécessaire d'administrer des antibiotiques. Des mesures préventives comme le renforcement de l'hygiène, les diagnostics ciblés, les vaccinations et l'amélioration des conditions de détention dans les élevages permettent de réduire l'emploi d'antibiotiques au strict minimum.

### ❖ **Utilisation rationnelle des antibiotiques :**

L'emploi abusif et inadéquat d'antibiotiques constitue la cause majeure de l'accroissement des résistances. Des lignes directrices précises portant sur la prescription, la délivrance et l'administration dans la médecine humaine et animale sont nécessaires, spécialement pour les antibiotiques récemment développés ou classés comme critiques.

### ❖ **Lutte contre la résistance :**

Les types de résistance doivent être détectés rapidement pour éviter leur diffusion. En médecine humaine, notamment, il est indispensable de réaliser des examens préalables pour empêcher que des patients importent ce problème à l'admission dans un hôpital. En médecine vétérinaire, l'importance est accordée d'abord pour contenir la propagation de germes résistants au sein des populations animales.

### ❖ **Recherche et développement :**

Pour appliquer des mesures efficaces, il faut d'abord comprendre les causes et les interactions. Les déficits de connaissances sont corrigés à travers une recherche ciblée et interdisciplinaire. Le chemin est grandement ouvert pour la création des substances, grâce aux nouvelles inventions, notamment en ce qui concerne le diagnostic ou les médicaments antimicrobiens.

### ❖ **Coopération :**

La coopération est primordiale pour résoudre le problème de la résistance. Cela nécessite une collaboration professionnelle et intersectorielle efficace. Dans ce sens, un comité d'experts suit la mise en œuvre de la stratégie. Par ailleurs, le travail en réseau international et l'échange de connaissances sont développés.

### ❖ **Information et formation :**

La population a aussi une responsabilité importante. Chaque personne doit être sensibilisée vis-à-vis de ce problème à l'aide d'une information diffusée sur tous les plans, en vue d'adopter un comportement responsable face aux antibiotiques. Les professionnels, quant à eux, doivent élargir leurs connaissances relatives à la résistance aux antibiotiques, les mesures préventives, le diagnostic et l'utilisation adéquate de ces médicaments.

### ❖ **Conditions générales :**

Des mesures adéquates sur le plan politique ou légal, par exemple, devraient promouvoir le développement de nouveaux antibiotiques ainsi qu'un usage judicieux de ces médicaments. En outre, il s'agit de déterminer quels encouragements à mettre en place dans les élevages, pour favoriser la santé animale et réduire l'utilisation d'antibiotiques. [167]

### **III. Mesures pour maîtriser l'antibio-résistance [168]**

#### **1. Sensibilisation et communication auprès du grand public et des professionnels de santé.**

- démarrer des programmes nationaux multisectoriels de sensibilisation à la prévention de l'antibio-résistance.
- Promouvoir l'accessibilité à l'information et la participation citoyenne au service du contrôle de l'antibio-résistance.

#### **2. Formation des professionnels de santé et bon usage des antibiotiques.**

- Contribuer à la prescription pertinente des médicaments par les professionnels de santé humaine et animale.
- Encourager les professionnels de santé à la juste prescription en accentuant son encadrement.
- inciter au bon usage des antibiotiques.
- favoriser l'adoption par les professionnels et par le grand public des précautions de prévention efficaces en santé humaine et animale.

#### **3. Recherche et innovation en matière de maîtrise de l'antibio-résistance.**

- Organiser et combiner les travaux de recherche et d'invention sur la résistance bactérienne et ses répercussions.
- Faire converger l'aide à la recherche et l'innovation en améliorant le partenariat public-privé.

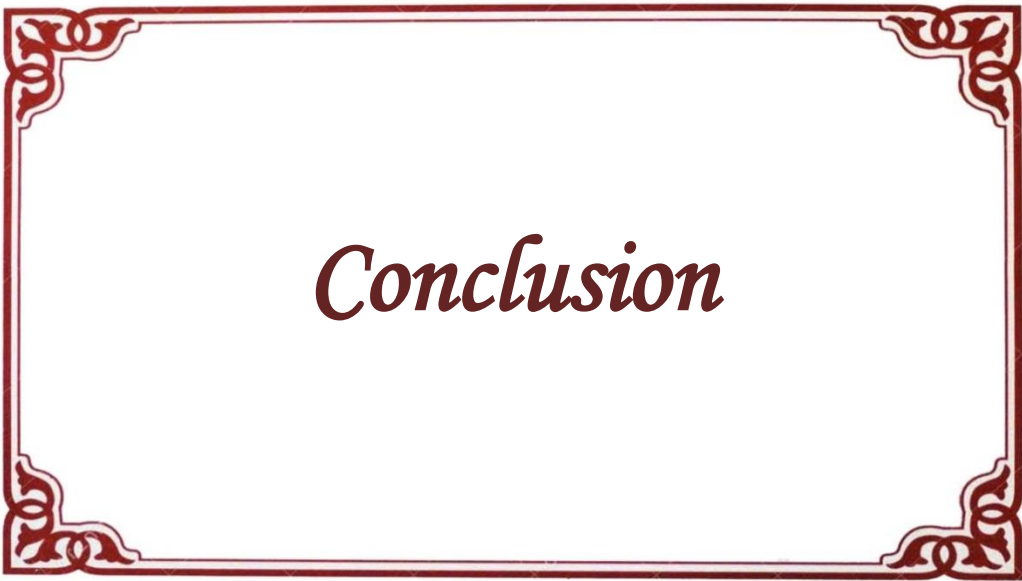
- Valoriser et entretenir les substances contribuant au contrôle de l'antibio-résistance.

#### **4. Mesurer et surveiller l'antibio-résistance.**

- Favoriser la clarté de la politique nationale de surveillance de l'antibio-résistance et de l'utilisation d'antibiotiques et de ses résultats.
- Elaborer de nouvelles mesures et systèmes de surveillance grâce à une gestion améliorée des bases de données.

#### **5. Gouvernance et politique intersectorielles de maîtrise de l'antibio-résistance**

- Améliorer la collaboration interministérielle du contrôle de l'antibio-résistance.
- Harmoniser les actions nationales avec les programmes internationaux en vue de maîtriser l'antibio-résistance.



*Conclusion*

L'usage massif et répété d'antibiotiques en santé humaine et animale provoque au cours des années une aggravation des résistances bactériennes. En effet, les antibiotiques agissent, en outre, sur leur cible spécifique, la bactérie responsable de l'infection à traiter, et pour la plupart d'entre eux, sur d'autres cibles telles que les bactéries commensales du tube digestif qui sont des bactéries utiles et non pathogènes. Or, toutes les bactéries sont susceptibles d'acquérir des capacités de résistance aux antibiotiques.

Ainsi, la prise d'antibiotique, répétée ou ponctuelle, peut aboutir à l'émergence de bactéries résistantes qui vont rendre les traitements antibiotiques ultérieurs moins efficaces. Davantage de bactéries deviennent multi-résistantes, et cela entraîne des situations d'impasse thérapeutique, pour le patient chez qui elles apparaissent, mais aussi pour la communauté quand elles diffusent dans l'environnement et se transmettent à d'autres patients.

L'OMS affirme aujourd'hui que la résistance à des antibiotiques constitue l'une des plus graves menaces pesant sur la santé mondiale. Le nombre de décès directement liés à l'antibio-résistance pourrait atteindre 10 millions par an dans le monde à l'horizon 2050.

On craint alors un retour à une ère pré-antibiotique où la moindre infection bactérienne est susceptible d'entraîner la mort ; comme le clame l'OMS, « si nous n'agissons pas immédiatement et de manière coordonnée à l'échelle mondiale, nous nous dirigerons vers une ère pré-antibiotique où des infections courantes pourraient être à nouveau meurtrières ».

Au Maroc, la consommation d'antibiotiques suit une tendance à la hausse, pour cela le ministère de la Santé a élaboré en 2016, avec l'aide de l'OMS, un plan stratégique national de lutte contre la résistance aux antimicrobiens.

Dans cette optique de bon usage, le médecin généraliste a un rôle primordial. Il peut intervenir sur plusieurs aspects. Telles que l'information et l'éducation des patients par le renforcement de la prévention des infections et de leur faire comprendre que la nécessité de recourir aux antibiotiques ne doit pas être systématique.

L'utilisation plus rationnelle de cette arme thérapeutique à travers la mise en œuvre de bonnes pratiques.

Il s'agit, pour le médecin généraliste :

- d'utiliser les antibiotiques dans les seules situations où leur utilisation est reconnue
- de choisir l'antibiotique le plus adapté
- de prescrire les posologies correctes et les durées de traitement adéquates
- d'informer les patients en leur faisant comprendre l'intérêt du respect et de la bonne utilisation des antibiotiques.

Enfin, il est important d'insister sur le fait que la résistance aux antibiotiques est l'affaire de tous, professionnels de santé et population et que chacun peut contribuer à son niveau à la lutte contre cette menace.

Nous espérons d'ici quelques années de pouvoir prescrire des antibiotiques sans s'inquiéter de cette résistance.



# *Résumés*

## Résumé

Titre : la résistance bactérienne aux antibiotiques : apparition et stratégies de lutte

Auteur : Kawtar El Harrak

Rapporteur : SEKHSOKH Yassine

Mots clés : Antibiotique - Bactéries – lutte -Résistance

Le problème de la résistance bactérienne devient préoccupant à l'échelle mondiale, du fait de l'utilisation excessive des antibiotiques.

Des situations d'impasse thérapeutique ne sont pas exceptionnelles notamment dans les établissements de santé où des bactéries comme *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, entérobactéries productrices des bêtalactamases et *staphylococcus auréus* résistant à la méthicilline, sont à l'origine de l'excès de la morbi-mortalité.

Toutes ces raisons ont contribué à ce que la lutte contre l'antibio-résistance est devenue une priorité pour plusieurs organisations de santé, dont l'organisation mondiale de la santé. Plusieurs politiques de lutte nationales et internationales contre la résistance bactérienne ont été mises en place ces dernières années. Elles prônent notamment une politique de bon usage des antibiotiques, et la promotion de la recherche afin de découvrir de nouveaux antibiotiques.

Ainsi, Les professionnels de santé, et tout d'abord les médecins généralistes occupent une place importante dans le système de santé, Ils peuvent intervenir par la diffusion des messages d'information sanitaire et des recommandations en matière de prévention des infections, Ceci concerne par exemple l'encouragement des vaccinations et le recours à l'antibioprophylaxie de courte durée. Ils ont aussi un rôle essentiel dans le diagnostic précis qui permet de cibler au mieux l'agent pathogène afin d'éviter des prescriptions d'antibiotiques inutiles ou inefficaces à l'aide de tests d'orientation rapide.

De par la qualité de la relation qui l'unit à son patient, le médecin généraliste a donc un rôle éducatif primordial à jouer pour changer les comportements et ainsi limiter le risque de mésusage des antibiotiques.

Des simples mesures d'hygiène aux recommandations les plus détaillées, ces objectifs peuvent mettre fin au danger des bactéries résistantes.



## **Abstract**

Title : Bacterial resistance to antibiotics : emergence and control strategy

Author : Kawtar El Harrak

Reporter : SEKHSOKH Yassine

Key Words : Antibiotic - Bacteria - Fight – Resistance .

The problem of bacterial resistance is becoming a global concern due to the excessive use of antibiotics.

Situations of therapeutic deadlock are not exceptional, particularly in health institutions, where bacteria such as *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, betalactamase-producing enterobacteria and methicillin-resistant *staphylococcus aureus* are the cause of excess morbidity and mortality.

All these reasons have contributed to the fact that the fight against antibiotic resistance has become a priority for many health organizations ,including the world health organization . Several national and international policies to combat bacterial resistance have been applied in recent years. These include a policy on the proper use of antibiotics and the promotion of research to discover new antibiotics.

Thus, health professionals, and first and foremost general practitioners, occupy an important place in the health care system. They can intervene by disseminating health information messages and recommendations on infection prevention, such as encouraging vaccinations and the use of short-term antibiotic prophylaxis. They also have an essential role in precise diagnosis, which allows the best possible targeting of the pathogen in order to avoid unnecessary or ineffective antibiotic prescriptions by means of rapid orientation tests.

Because of the quality of the relationship that unites him or her with the patient, the general practitioner therefore has an essential educational role to play in changing behavior and thus limiting the risk of misuse of antibiotics.

From simple hygiene measures to the most elaborate recommendations, these objectives can put an end to the danger of resistant bacteria.

## ملخص

العنوان: مقاومة المضادات الحيوية: الظهور واستراتيجية المقاومة

الكاتب: كوثر الحراق

مدير الاطروحة: ياسين سخسوخ

الكلمات الأساسية : مضادات الحيوية - بكتيريا - محاربة- مقاومة

تتخذ مشكلة المقاومة البكتيرية أبعادا مثيرة للقلق على نطاق عالمي، ناجمة عن سوء استخدام المضادات الحيوية.

حالات الجمود العلاجي ليست استثنائية خاصة في المرافق الصحية حيث ان البكتيريا مثل الأسينيتوباكتري بوماني، الزانفة الزنجارية، بكتيريا الأمعاء المنتجة لبطالاکتاماژ والمكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين، هي في الأصل السبب وراء زيادة انتشار الامراض والوفيات.

قد أسهمت كل هذه الأسباب في أن مكافحة مقاومة المضادات الحيوية أصبحت أولوية للعديد من المنظمات الصحية، بما في ذلك منظمة الصحة العالمية. وقد وضعت في السنوات الأخيرة عدة سياسات وطنية ودولية للرقابة على مقاومة البكتيريا ، التي تدعو إلى اتباع سياسة الاستخدام الجيد للمضادات الحيوية، وتشجيع البحوث من أجل اكتشاف مضادات حيوية جديدة.

ولهذا، يحتل مهنيو الصحة، وفي المقام الأول الأطباء العامون مكاناً مهماً في النظام الصحي، يمكنهم التدخل من خلال نشر المعلومات الصحية والتوصيات للوقاية من العدوى، يتعلق هذا على سبيل المثال بتشجيع اللقاحات، واستخدام العلاج الوقائي بالمضادات الحيوية على المدى القصير. كما أن لهم دوراً أساسياً في التشخيص الدقيق الذي يجعل من الممكن استهداف العامل الممرض قدر الإمكان لتجنب وصف المضادات الحيوية غير الضرورية أو غير الفعالة باستخدام اختبارات التوجيه السريع.

ونظراً لنوعية العلاقة بينه وبين مريضه، فإن للطبيب العام دوراً تعليمياً أساسياً يؤديه في تغيير السلوكيات وبالتالي الحد من خطر إساءة استخدام هذه المضادات الحيوية.

وأخيراً، يجب على جميع طبقات المجتمع أن تتخذ خطوات للحد من أثر المقاومة والحد من انتشارها. سواءً على مستوى المستشفيات، أو على الصعيد المجتمعي، من خلال المرضى والعاملين في مجال الرعاية الصحية. من أبسط تدابير النظافة إلى التوصيات الأكثر تفصيلاً، سوف تساعد هذه الأهداف على الحد من خطورة البكتيريا المقاومة.



# *Bibliographie*

- [1]. Warren R. E., V. M. Ensor, P. O'Neill, V. Butler, J. Taylor, K. Nye, M. Harvey, D. M. Livermore, N. Woodford et P. M. Hawkey. ( 2008, ). Imported chicken meat as a potential source of quinolone-resistant *Escherichia coli* producing extended-spectrum beta-lactamases in the UK. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.*, 61: 504-508. .
- [2]. Davies J. et D. Davies. (2010). Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, , 74: 417-433.
- [3]. Dr MAMMEDI H. (2007-2008). Mode d'action des antibiotiques. *Disponible sur <http://www.unipicardie.fr/servlet/com.univ.utils.LectureFichierJoint?CODE=1253972874925&LANGUE=0>*.
- [4]. Généralité structure bactérienne. [Figure]. Disponible sur <http://www.biologiemarine.com/micro/structbac.htm>. (s.d.).
- [5]. Hounsa A. Kouadio L. De Mol P. (2010,). Automédication par les antibiotiques provenant des pharmacies privées de la ville d'Abidjan en Côte d'Ivoire. *Médecine et Maladies Infectieuses.* , Vol 40, Issue 6, pp. 333-340.
- [6]. Le moniteur INTERNAT. (2007). Infectiologie(3èmeédition). Paris, France: Wolters Kluwers SA. 1036 p. (s.d.).
- [7]. Leclercq R. . (2002). Résistance des Staphylocoques aux antibiotiques. . *Ann Fr Anesth Reanim.* , 21 : 375-383.
- [8]. Legrand P, Aubry-Damon H, Brun-Buisson C. (Paris: Arnette, 1996:109-14). Dépistage des porteurs de *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline à l'entrée en réanimation: problèmes techniques et rendement. In: Grosset J, Kitzis M, Lambert N, Sinégre M, éd. Prévention contre les germes multirésistants. .
- [9]. Mussi MAAS. Limansky, and A. M. Viale. (2005. ). Acquisition of resistance to carbapenems in multidrug-resistant clinical strains of *Acinetobacter baumannii*: natural insertional inactivation of a gene encoding a member of a novel family of beta-barrel outer membrane proteins. *Antimicrob Agents Chemother.* , 49:1 432-40.
- [10]. Poirel L. Nordmann P. (2006. ). Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*:mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol Infect.* 1 2:826-36.

- [11]. Rapport public annuel 2019. (s.d.). La politique de prévention des infections associées aux soins : une nouvelle étape à franchir . *Cour des comptes* - [www.ccomptes.fr](http://www.ccomptes.fr) .
- [12]. . Guillemot D, L. R. (2005). Impact de l'exposition des populations sur le risque bactérienne. *Med Mal Infect*, 35(Suppl. 3)(212-20. ).
- [13]. [Internet] TNPiPoM1. Available from: [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1952/](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1952/). 2015 Déc. (s.d.).
- [14]. A, A. (2002). Pression de sélection antibiotiques, flores commensales et évolutions de la résistance. *J Pédiatr Puericulture* , 15(3)(160-65).
- [15]. Acide clavulanique - Vidal.fr [Internet].. Available from : [https://www.vidal.fr/substances/4375/acide\\_clavulanique/](https://www.vidal.fr/substances/4375/acide_clavulanique/). 2016. (s.d.).
- [16]. Adolphe KAMBALALA. (s.d.). Hygiène - Eau et assainissement -Prévention sanitaire. *Disponible sur* : [https://www.memoireonline.com/08/11/4691/m\\_Hygiene-et-assainissement-et-prevention-sanitaire-dans-le-programme-sante-environnementale-0.html#\\_Toc49835586](https://www.memoireonline.com/08/11/4691/m_Hygiene-et-assainissement-et-prevention-sanitaire-dans-le-programme-sante-environnementale-0.html#_Toc49835586).
- [17]. Aissani, D.M. and A.E. Touati, . (2018). révalence et résistance des souches de *Staphylococcus aureus* isolées d'animaux de la ferme.
- [18]. AJ A. Resistance to Antibiotics: Are We in the Post-Antibiotic Era? *Arch. Med Res*. 2005; 36(6)(697-705). (s.d.).
- [19]. Alain Kenfak Foguena, Alain Cometta, Laurence Senn. (2016). Lutte contre les infections nosocomiales et les résistances bactériennes : quelques conseils de bonne pratique. *Rev Med Suisse* , volume 12. 2026-2032.

- [20]. Allen H. K., J. Donato, H. H. Wang, K. A. Cloud-Hansen, J. Davies et J. (s.d.). Handelsman, Call of the wild : antibiotic resistance genes in natural environments [en ligne]. *Nature Reviews Microbiology*. 2010, 8: 251-259. Disponible sur : [https://www.researchgate.net/publication/41623404\\_Allen\\_H\\_K\\_et\\_al\\_Call\\_of\\_the\\_wild\\_antibiotic\\_resistance\\_genes\\_in\\_natural\\_environments\\_Nat\\_Rev\\_Microbiol\\_8\\_251-259](https://www.researchgate.net/publication/41623404_Allen_H_K_et_al_Call_of_the_wild_antibiotic_resistance_genes_in_natural_environments_Nat_Rev_Microbiol_8_251-259).
- [21]. Andremont A TCM. Le triomphe des bactéries: La fin des antibiotiques ?. Essai. Max Milo. 2007;(125p). (s.d.).
- [22]. ANSM. (Juin 2012). Dix ans d'évolutions de la consommation des antibiotiques en France. [En ligne]. Disponible sur [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/80021cd6bb92b94c16a3db89088fd4f0.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/80021cd6bb92b94c16a3db89088fd4f0.pdf). (s.d.).
- [23]. Association nationale de consommateurs et usagers CLCV. (15 mars 2016). Journée mondiale des droits des consommateurs 2016 Antibiotiques : halte aux mauvaises pratiques .
- [24]. AubertGérard. (2009). Mécanismes de résistance aux antibiotiques de *Pseudomonas aeruginosa*. [*Présentation PowerPoint*].
- [25]. BENLAHSEN, S.,. (2018). Acquisition bactérienne des gènes de résistance aux antibiotiques.
- [26]. Benouda A. Ben radjeb S. Hammami, A. et all. (2009). Antimicrobial resistances of respiratory patho gens in North African Countries. *J Chemother. , vol 21, n° 6*( pp.627-32. ).
- [27]. Bobba S,Ponnaluri VK, Mukherji M, Gutheil WG. (2011 Jun). Microtiter Plate-Based Assay for Inhibitors of Penicillin-Binding Protein 2a from Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobes Agents Chemother*, 55(6):2783-7.
- [28]. Boccia D, A. S. (2004). The geographic relationship between the use of antimicrobial drugs and the pattern of resistance for *Streptococcus pneumoniae* in Italy. *Eur J Clin Pharmacol* , 60(115-9).
- [29]. Bonomo RA, Szabo D. (s.d.). Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2006 ;, 43 (suppl 2) : S49-56.

- [30]. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A Functional. (1995). Classification scheme for Beta-lactamase and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* , 39:1 211 -1 233 .
- [31]. Calgagno F., Lacroix R. (2011). Pharma-memo Infectiologie. Paris, France: Editions Vernazobres-Greco. 246 p. (s.d.).
- [32]. Carle, S. (s.d.). La résistance aux antibiotiques : un enjeu de santé publique important ! . *Pharmactuel*, 2009. 42.
- [33]. Carlet, J., C. Rambaud, and C. Pulcini. (2012). Alliance contre les bactéries multirésistantes: sauvons les antibiotiques! . *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 31(9): p. 704-708.
- [34]. Cercenado E., O. Cuevas, M. Marin, E. Bouza, P. Trincado, T. Boquete, B. Padilla et A. Vindel. (2008). Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Madrid, Spain : transcontinental importation and polyclonal emergence of Panton-Valentine leukocidinpositive isolates. . *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* . , 61: 143-149.
- [35]. Chevalier J, Mulfinger C, Garnotel E, Nicolas P, Davin-Régli A, Pagès JM. ( 2008 Sep 12). Identification and evolution of drug efflux pump in clinical *Enterobacter aerogenes* strains isolated in 1995 and 2003. *PLoS One*, 3(9):e3203.
- [36]. CL, V. (Ther. 2015). The antibiotic resistance crisis part 1. *causes and threats. Pharm*, 40(4)(277).
- [37]. Confédération suisse. (s.d.). Antibiorésistance -un objectif, une stratégie-Maintenir l'efficacité des antibiotiques.
- [38]. Courvalin P. (2008 ). La résistance des bactéries aux antibiotiques: Combinaisons de mécanismes biochimiques et génétiques. *Bull. Acad. Vét. France* , Tome 161 - N°1.
- [39]. Coyne S, Courvalin P, Perichon B. ( 2011). Efflux-mediated antibiotic resistance in *Acinetobacter* spp. *p. Antimicrob Agents Chemother*, 55:947-53.
- [40]. Coyne S, Rosenfeld N, Lambert T, Courvalin P, Perichon B. (2010). Overexpression of resistance-nodulation-cell division pump AdeFGH confers

- multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.*, 54:4389-93.
- [41]. de Kraker M, v. d.-B. (2007). Trends in antimicrobial resistance in Europe. *update of EARSS results Euro Surveill*, 15;12(3):E070315.3. ).
- [42]. Decoster Anne. (s.d.). Résistance aux antibiotiques. *Disponible sur* <http://anne.decoستر.free.fr/atb/resab.htm>.
- [43]. Decousser JW, L. B. (2010, mar). Trends in antibiotic susceptibility of bloodstream pathogens in hospitalized patients in France, 1996 to 2007 *Diagn Microbiol Infect Dis. Collège de Bactériologie Virologie Hygiène Study Group (ColBVH)*, 66(3)(292-300).
- [44]. DENTAN C. Les Fluoroquinolones, Service des Maladies [Internet]. Available from : [http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/enseignement/du-grenoble/2015 DUTAI-Gre\\_Fluoroquinolones\\_CDentan.pdf](http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/enseignement/du-grenoble/2015 DUTAI-Gre_Fluoroquinolones_CDentan.pdf). 2015 jan. (s.d.).
- [45]. Didier Pittet. ( 2009). Hygiène des mains : révolutions, normalisation, globalisation. *Rev Med Suisse* , volume 5. 716-721.
- [46]. Disponible sur : <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/microbiologie/bacteriologie/la-resistance-aux-antibiotiques>. (s.d.).
- [47]. Disponible sur : <http://www.ria.fr/techno/qualite/sequencer-le-genome-pour-mieux-gerer-le-risque-bacterien-1,11,506435967.html>. (s.d.).
- [48]. Disponible sur : <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/krankheiten/infektionskrankheiten-bekaempfen/antibiotikaresistenzen/wie-breiten-sich-antibiotikaresistenzen-aus.html>. (s.d.).
- [49]. Disponible sur : [https://www.researchgate.net/figure/Mechanisms-of-horizontal-gene-transfer-Bacterial-DNA-can-be-transferred-from-one\\_fig1\\_329227380](https://www.researchgate.net/figure/Mechanisms-of-horizontal-gene-transfer-Bacterial-DNA-can-be-transferred-from-one_fig1_329227380). (s.d.).
- [50]. DL, M. (2000). Consommation d'antibiotiques et résistance bactérienne. *Ann Fr Anesth Reanim*, 19(409-17).

- [51]. DM, L. (2003, jan 15). Bacterial resistance: origins, epidemiology, and impact. *Clin Infect Dis*, 36 Suppl1( s 11-23).
- [52]. Durand, A., C. Dupré, and L. Robriquet, . (2016. ). Faut-il isoler les patients porteurs de BMR? *Réanimation*. 25(3): p. 318-327.
- [53]. E, J.-P. (s.d.). « une relecture de la découverte des antibiotiques ». In <http://www3.biusante.parisdescartes.fr/revue-hsm/index.lasDs> (Paris F).
- [54]. E. Pilly. (2014). *Maladie infectieuse et tropicale*(24èmeédition). Paris, France: Alinea Plus. 948 p. (s.d.).
- [55]. Eaves DJ, Randall L, Gray DT, Buckley A, Woodward MJ, White AP, Piddock LJ. (2004, Oct). Prevalence of mutations within the quinolone resistance-determining region of gyrA, gyrB, parC, and parE and association with antibiotic resistance in quinoloneresistant Salmonellaenteric. . *Antimicrob Agents Chemother.*, 48.
- [56]. Ecosociosystèmes. La cellule bactérienne. [En ligne]. Disponible sur [http://www.ecosociosystemes.fr/cellule\\_bacterienne.html](http://www.ecosociosystemes.fr/cellule_bacterienne.html). (s.d.).
- [57]. Emerson J, McNamara S, Buccat AM, et al. (s.d.). Changes in cystic fibrosis sputum microbiology in the United States between 1995 and 2008. *Pediatr Pulmonol* 2010 ; , 45 : 363-70.
- [58]. European Antimicrobial Resistance Surveillance System. ((Dernier accès 10 mai 2011)). *EARSS Annual Report 2008* .. [http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202008\\_final\\_tcm61-65020.pdf](http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202008_final_tcm61-65020.pdf).
- [59]. European committee on antimicrobial susceptibility testing. (s.d.). *Disponible sur :* ([http://www.eucast.org/mic\\_distributions/](http://www.eucast.org/mic_distributions/)).
- [60]. Faculté de médecine Pierre et Marie Curie. Anatomie fonctionnelle des bactéries [En ligne]. Disponible sur <http://www.chups.jussieu.fr/polys/bacterio/bacterio/POLY.Chp.1.2.5.html#ID-12>. (s.d.).
- [61]. Faculté de médecine Pierre et Marie Curie. Bactériologie.[En ligne]. Disponible sur <http://www.chups.jussieu.fr/polys/bacterio/bacterio/index.html> . (s.d.).
- [62]. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. ( 2008,). Pandrug resistance (PDR), extensive drugresistance (XDR), and multidrug resistance (MOR) among Gramnegative

- bacilli: need for international harmonization in terminology. . *Clin Infect Dis*, 46, p. 11 21 -1 1 22; *author reply* 11 22.
- [63]. Falagas ME, Koletsi PK, Bili Ziotis LA. ( 2006,). The diversity of definitions of multidrug-resistant (MOR) and pandrug-resistant (PDR) *Acinetobacter baumannii* and. *J Med Microbiol*, , 55, p. 1 61 9-1 629.
- [64]. Fleming A. Pénicilline, Discours de la conférence du prix nobel. Available from: [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1945/fleming-facts.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1945/fleming-facts.html). 1945. (s.d.).
- [65]. Fleming PC, Goldner M, Glass D. (1963). Observations on the nature, distribution, and significance of cephalosporinase. . *Lancet* , 1: 1399-401.
- [66]. Fosseprez. (2013). Antibiothérapie en pratique de ville: constat et réflexions sur le rôle du pharmacien d'officine dans la lutte contre l'antibiorésistance. *Université de Lorraine*.
- [67]. Française., R. (17 novembre 2016.). 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](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/feuille_de_route_antibioresistance_nov_2016.pdf).
- [68]. Gagnaire, A., et al. (s.d.). Prise en charge des bactéries multi résistantes aux antibiotiques dans les établissements de santé. *Feuillets de Biologie*, 2015. 322.
- [69]. Galimand M, Sabtcheva S, Courvalin, P.Lambert T. (2005). Worldwide disseminated armA aminoglycoside resistance methylase gene is borne by composite transposon Tn1548. *Antimicrob Agents Chemother* , 49: 2949 –2953.
- [70]. Gaudière J. (s.d.). Entre biologistes, militaires et industriels : l'introduction de la pénicilline en France. *La revue pour l'histoire de CNRS*, N7-2002.
- [71]. Giedraitienė A., Vitkauskienė A., Naginienė R., Pavilionis A. (2011). Antibiotic Resistance Mechanisms of Clinically Important Bacteria. *Medicina Kaunas.* , 47(3). 137-146.
- [72]. GN.Rolison. (1998). Forty years of beta-lactam research. *J Antimicrob Chemother*(589-603).

- [73]. Goossens H, F. M. (2005). Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance : a cross national database study. *ESAC Project Group*, 365(579-87).
- [74]. Guillard T, Cambau E. ((2012)). Une brève histoire des résistances plasmidiques aux quinolones. *Journal des Anti-infectieux* , 15, 1—8.
- [75]. Guillemot D, C. C.-K. (1998, Feb). Low dosage and long treatment duration of Beta-lactam : risk factors for carriage of peticillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Jama*, 4;279(5)(:365-70).
- [76]. Guinote IB, Matos RG, Freire P, Arraiano CM. (2011 Mar). BofA affects cell growth, and binds to the promoters of penicillin-binding proteins 5 and 6 and regulates their expression. *J Microbiol Biotechnol*. *J Microbiol Biotechnol*, 21 (3):243-51.
- [77]. HAS-Rapport d'élaboration. (février 2014). principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques en premier recours .
- [78]. Haute Autorité de Santé (28 mai 2008). Avis de la commission de transparence sur Cubicin®. [En ligne]. Disponible sur [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-06/ct-5417\\_cubicin.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-06/ct-5417_cubicin.pdf). (s.d.).
- [79]. Haute Autorité de Santé. (12 décembre 2001). Avis de la commission de transparence sur Zyvoxid®. [En ligne]. Disponible sur <https://medicaments.pfizer.fr/medicaments/documents/zyvoxid/avis-transparence/at-zyvoxid-2001-12-12.pdf>. (s.d.).
- [80]. Hecker MT, A. D. (2003, 28 apr). Unnecessary use of antimicrobials in hospitalized patients: current patterns of misuse with an emphasis on the antianaerobic spectrum of activity. *Arch Intern Med*, 163(8)(972-8).
- [81]. Heinzelmann M, S. M. (2002). Factors predisposing to bacterial invasion and infection. *Am J Surg*, 183(3)(179-90).
- [82]. Henriot L, G. D. (2000). Pharmaco-épidémiologie des résistances, consommation des antibiotiques. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 30(S3)(s160-s3.).
- [83]. Holmes, K.K., et al. (s.d.). ajor Infectious Diseases: Key Messages from Disease Control Priorities, Third Edition, in Major Infectious Diseases, rd, et al., Editors. *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).*

- [84]. <http://tpeay.e-monsite.com/pages/bac.html>. (s.d.).
- [85]. <http://tperesistpenicilline.doomby.com/pages/specificites-des-antibiotiques/donnees-generales-sur-les-antibiotiques.html>. (s.d.).
- [86]. <http://www.sante.dz/aarn/classification.pdf>. (s.d.).
- [87]. <https://www.bfmtv.com/sante/resistance-aux-antibiotiques-les-mauvaises-performances-de-la-france-1308343.html>. (s.d.).
- [88]. <https://www.britannica.com/biography/Alexander-Fleming>. (s.d.).
- [89]. <https://www.infirmiers.com/pdf/cours-en-vrac/bacteriologie.pdf>. (s.d.).
- [90]. [https://www.researchgate.net/figure/Representation-schematique-de-lenveloppe-cellulaire-des-bacteries-Gram-positives-A-et\\_fig1\\_30514640](https://www.researchgate.net/figure/Representation-schematique-de-lenveloppe-cellulaire-des-bacteries-Gram-positives-A-et_fig1_30514640). (s.d.).
- [91]. <https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-534/Resistance-aux-antibiotiques-etat-des-lieux-en-Europe-et-en-Suisse-et-impact-pour-le-praticien>. (s.d.).
- [92]. [https://www.sciencesetavenir.fr/sante/antibiotiques-l-oms-liste-12-superbacteries\\_110907](https://www.sciencesetavenir.fr/sante/antibiotiques-l-oms-liste-12-superbacteries_110907). (s.d.).
- [93]. <https://www.who.int/fr/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>. (s.d.).
- [94]. Inter Clin des Hauts Cantons de l'Hérault . (2009). GUIDE PRATIQUE DE LA MAITRISE DES BACTERIES MULTIRESISTANTES AUX ANTIBIOTIQUES.
- [95]. Jacoby GA, Munoz-Price LS. ( 2005 Jan 27). The new beta-lactamases. . *N Engl J Med.*, 352(4):380-91.
- [96]. Jana S, Deb J. ( 2006 Mar). Molecular understanding of aminoglycoside action and resistance. *Appl Microbiol Biotechnol*, 70(2):1 40-50.
- [97]. Jérémy Berthuin -Mathieu Miras. (2018, Novembre). LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES:UN ENJEU DE SANTE PUBLIQUE ET ECONOMIQUE. *Review on Antimicrobial Resistance*.
- [98]. Jroni I. Azzouzi A. Abouqual R. et All. (2007). prevalence of hospital-acquired infection in a Moroccan university hospital. *American journal of infection control.*, vol 35 , n° 6(pp. 412-12).

- [99]. Kim MS, Jun LJ, Shin SB, Park MA, Jung SH, Kim K, Moon KH, Jeong HD. (2010 Dec). Mutations in the gyrB, parC, and parE genes of quinolone-resistant isolates and mutants of *Edwardsiella tarda*. *J Microbiol Biotechnol*, 20.
- [100]. L.O.N. (s.d.). RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES : UNE RESPONSABILITÉ PARTAGÉE. *Disponible sur :*  
<https://pharmacie.ma/uploads/pdfs/resistances-aux-antibiotique-une-responsabilite-partagee-officinal-88>.
- [101]. Le Centre for Disease Dynamics Economics & Policy. (2018). Resistance Map: Résistance aux antibiotiques. *Disponible sur :*  
<https://resistancemap.cddep.org/AntibioticResistance.php>.
- [102]. Le Ministère de la Santé du maroc . (24 sept 2019). Le Ministère de la Santé crée l'unité de coordination nationale et le comité technique pour la surveillance de la résistance aux antimicrobiens. *Disponible sur :*  
<https://www.sante.gov.ma/Pages/communiqu%C3%A9s.aspx?communiqu%C3%A9ID=337>.
- [103]. Leclercq B. ( Villejuif, 21/11/1996). Mesures d'isolement géographique et technique chez les malades porteurs de bactéries multirésistantes aux antibiotiques en réanimation. XVIe Conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence. . *Prévention des infections à bactéries multirésistantes*.
- [104]. Le-guide-pratique-des-bacteries-pathogenes.pdf. (s.d.).

- [105]. Lemaitre N, Jarlier V. (Paris: Arnette, 1996:105-8). Dépistage des porteurs de klebsielles productrices de bêta-lactamases à spectre étendu à l'entrée des unités de réanimation: problèmes techniques et rendement. In: Grosset J, Kitzis M, Lambert N, Sinégre M, éd. Prévention contre les germes multirésistants.
- [106]. Les procaryotes. [En ligne]. Disponible sur [www.medecineamiens.fr/.../01\\_Introduction\\_a\\_la\\_bacteriologie.ppt](http://www.medecineamiens.fr/.../01_Introduction_a_la_bacteriologie.ppt). (s.d.).
- [107]. Les procaryotes. [En ligne]. Disponible sur [www.medecineamiens.fr/.../01\\_Introduction\\_a\\_la\\_bacteriologie.ppt](http://www.medecineamiens.fr/.../01_Introduction_a_la_bacteriologie.ppt). (s.d.).
- [108]. Lessard IA, Walsh CT. VanX. (1999 Sep 28). A bacterial D-alanyl-D-alanine dipeptidase: resistance, immunity, or survival function. . *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96(20):11 028-32.
- [109]. Levy SB, B. F. (1994). Le Paradoxe des antibiotiques – comment un miracle tue le miracle. *Berlin, ed Regards sur la Science, coll.(240p)*.
- [110]. Lipsitch M, S. M. (2002, avril). Antimicrobial use and antimicrobial resistance: a population perspective. *Emerg InfectDis*, 8(4)(347-54).
- [111]. Lister PD, Wolter DJ, Hanson ND. (s.d.). Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms. *Clin Microbiol Rev* 2009 ;, 22 : 582-610.
- [112]. Louis B. Rice, MD. (February 2012). Mechanisms of Resistance and Clinical Relevance of Resistance to -Lactams, Glycopeptides, and Fluoroquinolones. . *Mayo Clin Proc*, 87(2):198-208.
- [113]. Low DE, Scheld WM. (s.d.). Strategies for stemming the tide of antimicrobial resistance.
- [114]. Lucet JC. (21/11/1996 ). Facteurs de risque de colonisation-infection par les bactéries multirésistantes. XVIe Conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence Prévention des infections à bactéries multirésistantes en réanimation. *Villejuif*.
- [115]. Lucie Mangin. (soutenue le 15 septembre 2016). thèse pour l'obtention du diplôme d'État de Docteur en Pharmacie : Antibiotiques et résistances : enquête sur les connaissances et les comportements du grand public.

- [116]. MacDougall C, Polk RE. (oct 2005). Antimicrobial Stewardship Programs in Health Care Systems. *Clin Microbiol Rev*, 18(4):638-56.
- [117]. MacPherson, D. W., B. D. Gushulak, W. B. Baine, S. Bala, P. O. Gubbins, P. Holtom et M. Segarra-Newnham. ( 2009 ). Population mobility, globalization, and antimicrobial drug resistance. *Emerging Infectious Diseases*. , 15: 1727-1732.
- [118]. Madani N. Rosenthal V. Abouqual R. (2009). Healthcare associated infection rates, length of stay, and bacterial resistance in an intensive care unit of morocco : findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). *International archives of medicine*, vol 2(pp.29. ).
- [119]. Marcadé, G. (2013). Tests de diagnostic rapide en bactériologie. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 28(4): p. 167-173.
- [120]. Marchou B, Bellido F, Charnas R, Lucain C, Pechère J. ( 1 987 Oct). . Contribution of beta-lactamase hydrolysis and outer membrane permeability to ceftriaxone resistance in *Enterobacter cloacae*. *Antimicrob Agents Chemother*, 31 (1 0):1 589-95.
- [121]. Marie-Thérèse Giorgio. (2018). *Disponible sur :*  
<https://www.atousante.com/visites-medicales/examens-realises-visites-medicales/examens-urinaires/tests-bandelette-urinaire/>.
- [122]. Mazri R. Nouvelle approche des relations structures activités dans des molécules antibiotiques [en ligne]. thèse doctorat en science. Biskra : université mohamed khider biskra, 2015, 89p. Disponible sur :  
[http://thesis.univ-biskra.dz/1368/1/Chimi\\_](http://thesis.univ-biskra.dz/1368/1/Chimi_). (s.d.).
- [123]. Ministère chargé de la santé. (s.d.). Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016. *Disponible sur :*  
[https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan\\_antibiotiques\\_2011-2016\\_.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_antibiotiques_2011-2016_.pdf).
- [124]. mondiale de la Santé. (2016). Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens.
- [125]. Monnet D.L. (2000, ). Consommation d'antibiotiques et résistance bactérienne. . *Ann Fr Anesth Réanim*. , vol 19, pp. 409-17. .

- [126]. Moroh, J.-L. A. (Submitted on 23 Jan 2014). Résistance bactérienne et phytomolécules antimicrobiennes issues de *Morinda morindoides*.
- [127]. Mounier, M. (2005). Le pharmacien et la lutte contre les infections nosocomiales. *Pharmaceutiques Hospitalières*, 1(1): p. 60-62.
- [128]. Nordmann P, Carrer A. (2010). Carbapenemases in Enterobacteriaceae. *Arch Pediatr*, 17: S154-62.
- [129]. O'Connor JR, J. S. (2009). Clostridium difficile infection caused by the epidemic BI/NAP1/02 strain. *Gastroenterology*, 136(6)(1913-24).
- [130]. Obritsch MD, Fish DN, MacLaren R, Jung R. (s.d.). National surveillance of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates obtained from intensive care unit patients from 1993 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother* 2004, 48 : 4606-10.
- [131]. Odenholt I, G. I. (2003, feb). Suboptimal antibiotic dosage as a risk factor for selection of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: in vitro kinetic model. *Antimicrob Agents Chemother.*, 47(2)(518-23).
- [132]. OMS. (2018 | BANGKOK, 29 JANVIER). De nouvelles données révèlent l'existence de niveaux élevés de résistance aux antibiotiques dans le monde. <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2018/antibiotic-resistance-found/fr/>.
- [133]. Organisation mondiale de la santé . (2016). Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens.
- [134]. Organisation mondiale de la santé . (5 février 2018). Résistance aux antibiotiques Disponible sur .
- [135]. P A. Police épistémologique: l'enquête «streptomycine». *MS Médecine Sci*. 2006; 22(5)(544-7). (s.d.).
- [136]. P, C. (2003). Utilisation des antibiotiques : excès et conséquences. *RevPrat*, 53(1527-32).
- [137]. Pagès JM. ( 2004 Mar). Porines bactériennes et sensibilité aux antibiotiques. *Med Sci (Paris)*, 20(3):346-51.

- [138]. PD Dr méd. Dr phil. Adrian Egli<sup>a,b</sup>; Prof. Dr méd. Gilbert Greub<sup>c</sup>, PhD, FAMH; Dr phil. nat. Franziska Suter-Riniker<sup>d</sup>; Prof. Dr méd. Jacques Schrenzel. (2018;18(46):950–956). Méthodes pour la détermination des résistances aux antibiotiques des résistances aux antibiotiques. *FORUM MÉDICAL SUISSE*.
- [139]. Philippon A, Arlet G. (2006 Jan-Feb). Beta-lactamases of Gram negative bacteria: never-ending clockwork. *Ann Biol Clin (Paris)*, 64(1 ):37-51.
- [140]. PM, H. (2008). The growing burden of antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother*, 62 Suppl 1(1-9).
- [141]. Pr C. Perronne. (s.d.). Détection génotypique des résistances bactériennes :de la phénotypie à la génotypie, deux méthodes complémentaires. *Réanimation* 12 (2003) 192–197.
- [142]. R, C. (2009, jan). Antibiotic resistance genes from the environment: a perspective through newly identified antibiotic resistance mechanisms in the clinical setting. *Clin Microbiol Infect*, 15 Suppl 1(20-5).
- [143]. Rapport de l’OMS. 2000. (s.d.).
- [144]. Rapport de l’Organisation mondiale de la Santé (OMS). (2014, 30 AVRIL). la résistance aux antibiotiques: une menace grave d’ampleur mondiale.
- [145]. Rapport de l’OMS. (s.d.). Disponible sur : [www.who.int/drugresistance/fr](http://www.who.int/drugresistance/fr).
- [146]. Rapport des Experts du Jury de la XVIe Conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence. (Villejuif, 21/11/1996 ). *Prévention des infections à bactéries multirésistantes en réanimation*. .
- [147]. Réseau d’alerte, d’investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin). (s.d.). *Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France* . Disponible sur : (<http://www.invs.sante.fr/Dossierthematiques/Maladiesinfectieuses/Resistance-aux-anti-infectieux/Publications-de-reference>).
- [148]. Résistance aux antibiotiques : la problématique. (18 novembre 2019). Disponible sur :<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques>.

- [149]. Reymond, V.v.G.J.-P. and P.E.E.G.N. Troillet,. (2004: p. 24045). L'utilisation rationnelle des antibiotiques: un objectif interdisciplinaire. *Rev Med Suisse*.
- [150]. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. (s.d.). Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National nosocomial infections surveillance system. . *Crit Care Med* 1999 ;, 27 : 887-92.
- [151]. Robicsek A, Strahilevitz J, Jacoby GA, Macielag M, Abbanat D, Park CH, et al. (2006). Fluoroquinolone-modifying enzyme: a new adaptation of a common aminoglycoside acetyl transferase. *Nat Med* , 12(1):83 —8.
- [152]. Sanders P. Granier S.A. Blanc-Gonnet A. Santolini J. (2013,). Les Plans de Surveillance de l'Antibiorésistance en santé animale : le contexte européen et les évolutions récentes. *Bulletin épidémiologique, santé animale et alimentation.*, n° 53, pp. 25-27.
- [153]. Saulnier, J. (2003). Amélioration de la qualité de l'antibiothérapie: rôle du pharmacien en amont de la prescription médicale. *Médecine et maladies infectieuses*, 33: p. 13-27.
- [154]. Schumacher A, Steinke P, Bohnert JA, Akova M, Jonas D, Kern WV. ( 2006 Feb). Effect of 1-(1-naphthylmethyl)-piperazine, a novel putative efflux pumpinhibitor, on antimicrobial drug susceptibility in clinical isolates of Enterobacteriaceae other than Escherichia coli. *J Antimicrob Chemother*, 57(2):344-8.
- [155]. Schwarz S., C. Kehrenberg et T. R. Walsh. . (2001, ). Use of antimicrobial agents in veterinary medicine and food animal production. *International Journal of Antimicrobial Agents*. , 17: 431437. .
- [156]. Senn, L., R. Sommerstein, and N.Troillet. (s.d.). Prévenir les infections associées aux soins en 2017. in *Forum Médical Suisse*. 2017. *EMH Media*.
- [157]. Serragui S. Derraji S. Mahassine F. Cherrah Y. . (2013,). Résistance bactérienne : états des lieux au Maroc. . *Maroc Médical*. , tome 35 n°3, pp. 199-205.
- [158]. Serragui, S. (s.d.). Maroc Médical, tome 35 n°3, Septembre 2013.

- [159]. sida info service. (29/11/2019). Prévenir les infections sexuellement transmissibles. *L'association des assureurs français au service de la prévention des risques du quotidien*. disponible sur : <https://www.assurance-prevention.fr/prevention-ist-vih-sida.html>.
- [160]. Traoré, O, B. Souweine, and R. Leclercq. ( 2002. ). Dans quelles situations instituer des précautions de type «contact» chez les patients porteurs de bactéries multirésistantes? a. *Réanimation*,. *11(6): p. 451-463*.
- [161]. Tristan Gaudiaut. (18 nov. 2019). Centre européen de prévention et de contrôle des maladies. *Les Français consomment toujours trop d'antibiotiques*.
- [162]. Turton JF, Ward ME, Woodford N, Kaufmann ME, Pike R, Livermore DM, Pitt TL. (2006). The role of ISAbal1 in expression of OXA carbapenemase genes in *Acinetobacter baumannii*. . *FEMS Microbiol Lett.* , . 258:72-7.
- [163]. Vernhet, A., P. Licznar-Fajardo, and E. Jumas-Bilak. (2016). Antibiorésistance, quels rôles pour le pharmacien d'officine? *Actualités Pharmaceutiques*, 55(556): p. 37-40.
- [164]. Weiss K. ( 2002). la résistance bactérienne la nouvelle guerre froide. . *Le Médecin du Québec*, volume 37, numéro 3.
- [165]. Weiss K. (, 2002). la résistance bactérienne la nouvelle guerre froide. *Le Médecin du Québec*, , volume 37, numéro 3.
- [166]. Wright GD. (1999 Oct). Aminoglycoside-modifying enzymes. *Curr Opin Microbiol* , 2(5): 499-503.
- [167]. Wright GD. (2005 Jul 29). Bacterial resistance to antibiotics: enzymatic degradation and modification. *Adv Drug Deliv Rev*, 57(1 0):1 451 -70.
- [168]. Zogheib E, H. Dupon. (2005). Entérobactéries multirésistantes. *Conférences d'actualisation* , p. 153-165. 2005 Elsevier SAS.

# Serment

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

# قسم أبقر اط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
  - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
  - ◀ وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدفي الأول.
  - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
  - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
  - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
  - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
  - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
  - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
  - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي.
- والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



أطروحة

سنة : 2021  
رقم: 23

# مقاومة المضادات الحيوية: الظهور واستراتيجيات المقاومة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرفه

السيدة كوثر الحراق  
المزداة في 24 مارس 1994

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : مضادات الحيوية؛ بكتيريا؛ محاربة؛ مقاومة

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس  
مشرف  
عضو  
عضو

السيد ميمون زوهدي  
أستاذ في علم الأحياء الدقيقة  
السيد ياسين سخسوخ  
أستاذ في علم الأحياء الدقيقة  
السيد أحمد كاوزي  
أستاذ في طب الأطفال  
السيدة مريم الشادلي  
أستاذة في علم الأحياء الدقيقة