

Année : 2021

Thèse N° : 126

Place de la tigécycline dans le traitement des infections à bactéries multirésistantes

THÈSE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 28/06/2021

PAR

Mlle. Camilia Dabaj

Née le

L' OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS CLES

Tigécycline – Bactéries multi résistantes –Epidémiologie– Antibiogramme–
Résistance aux antibiotiques.

JURY

Mr. S.ZOUHAIR

Professeur de Bactériologie–Virologie

PRESIDENT

Mme. L.ARSALANE

Professeur de Bactériologie–Virologie

RAPPORTEUR

Mme. K.ZAHLANE

Professeur de Bactériologie –Virologie

Mr. Y.QAMOISS

Professeur d'Anesthésie–Réanimation

} **JUGES**



**LISTE DES
PROFESSEURS**



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques
Générale

: Pr. Redouane EL FEZZAZI Secrétaire
: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADMOU Brahim	Immunologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	JALAL Hicham	Radiologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMAL Said	Dermatologie	KHOUCANI Mouna	Radiothérapie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KISSANI Najib	Neurologie

AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	LAOUAD Inass	Néphrologie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie

BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie – réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie – chimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QACIF Hassan	Médecine interne
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RADA Noureddine	Pédiatrie
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique

Professeurs Agrégés

DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SORAA Nabila	Microbiologie – Virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie – virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie – réanimation
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZYANI Mohammed	Médecine interne

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
---------------	------------	---------------	------------

ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique
ALJ Soumaya	Radiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	KADDOURI Said	Médecine interne
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar	Traumatologie -orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie –Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino – Laryngologie

BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino – Laryngologie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	EL-QADIRY Raby	Pédiatrie
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio- organique
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
AKKA Rachid	Gastro – entérologie	HAJHOUDI Farouk	Neurochirurgie
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	HAJJI Fouad	Urologie
AMINE Abdellah	Cardiologie	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ARROB Adil	Chirurgieréparatrice et plastique	Hammoune Nabil	Radiologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo- ptisiologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LAHMINI Widad	Pédiatrie
BELGHMAIDI Sarah	Ophtalmologie	LALYA Issam	Radiothérapie

BELLASRI Salah	Radiologie	LAMRANI HANCH Asmae	Microbiologie-virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	MAOUJOUD Omar	Néphrologie
BENZALIM Meriam	Radiologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie – Virologie
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	NASSIH Houda	Pédiatrie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
CHETTATI Mariam	Néphrologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
DAMI Abdallah	Médecine Légale	RAGGABI Amine	Neurologie
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
DOUIREK Fouzia	Anesthésie- réanimation	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-patologique
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organnique	ROUKHSI Redouane	Radiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SALLAHI Hicham	Traumatologie-orthopédie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAMZAOUI Hamza	Anesthésie réanimation	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de Catastrophe
EL KHAASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	WARDA Karima	Microbiologie
ELATIQUI Oumkeltoum	Chirurgieréparatrice et plastique	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie		

LISTE ARRÊTÉE LE 01/02/2021





Je dédie ce modeste travail

A



Tout d'abord à ALLAH

Le tout puissant et miséricordieux, qui m'a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

Qui m'a inspirée et guidée dans le bon chemin, Je lui dois ce que je suis devenue.

Louanges et remerciements pour sa clémence et sa miséricorde.

الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي بِنِعْمَتِهِ تَتِمُّ الصَّالِحَاتُ



*Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes
les personnes*

*qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser
vers le haut*

*pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et
gratitude que*

je dédie cette thèse ...

A

mon très cher père Hassan Dabaj

*Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi
par tes qualités humaines et ta persévérance.*

*Tu m'as appris, le sens du travail, de l'honnêteté et
de la responsabilité.*

Ta bonté et ta générosité extrêmes sont sans limites.

*Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer
mon respect, ma considération et l'amour éternel
pour les sacrifices que tu m'as consenti pour mon
éducation et mon bien être. Je souhaite que cette
thèse t'apporte la joie de voir aboutir*

tes espoirs et j'espère avoir été digne de ta confiance.

*Puisse Dieu te garder et te procurer santé et longue
vie.*

Ameen



A

ma chère mère ATIKA ALIBOU

A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans. A une personne qui m'a tout donné sans compter. Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur ; l'amour, le dévouement et le respect que je porte pour toi. Tu n'as pas cessé de me soutenir et de m'encourager. Ton amour, ta générosité et ta présence constante ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Votre sacrifice pour moi restera graver dans mon coeur et ma mémoire pour l'éternité. En ce jour mémorable, je te dédie ce modeste travail, qui n'est que le fruit de tes sacrifices, comme témoignage de ma vive reconnaissance, et ma profonde estime. Puisse Dieu tout puissant te protéger du mal, te procurer longue vie, santé et bonheur afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.

A

mon cher frère Anas Dabaj :

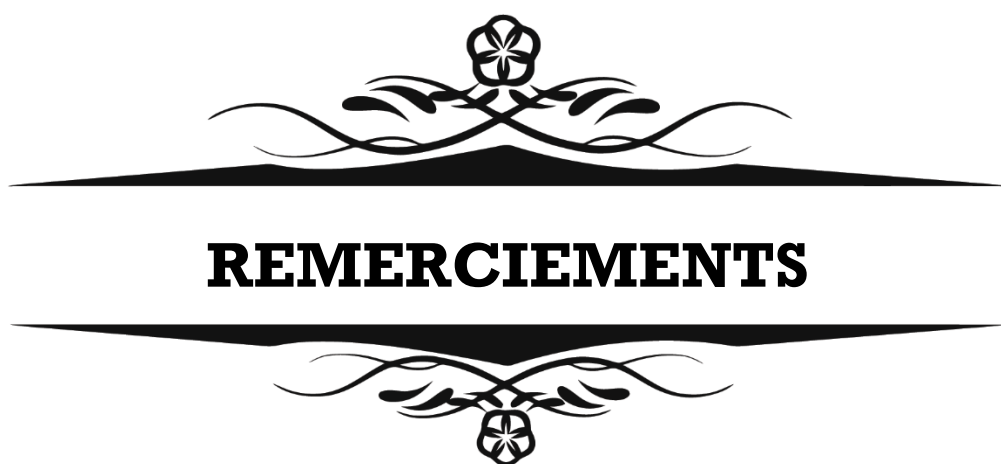
*Aucune parole ne peut être dite à sa juste valeur
pour exprimer tout le
respect et l'amour que je vous porte.*

A

ma chère soeur : Oumayma Aït Ouhssain

*Puisse la fraternité nous unisse à jamais. Je te
souhaite une vie prospère, pleine de réussite et de
bonheur.*

*À tous mes amis de la Faculté de Médecine et de
pharmacie de Marrakech, et à Tous ceux qui me sont
chers et que j'ai omis de citer.*



REMERCIEMENTS





A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE JURY, LE
PROFESSEUR ZOUHAI SAÏD

Qui m'a fait l'honneur de présider le jury de cette thèse. Je vous exprime par ces quelques mots mon profond respect et ma reconnaissance de m'avoir permis de réaliser ce travail. Je vous remercie infiniment pour votre aide ainsi que votre disponibilité et votre soutien tout au long de cette expérience enrichissante.

A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE
PROFESSEUR ARSALANE LAMIAE

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de me confier ce travail. Merci chère professeur pour votre disponibilité et tolérance, votre orientation et vos conseils précieux. Vous étiez toujours un modèle pour moi en raison de votre modestie et dévouement envers vos étudiants, ainsi que pour vos encouragements inlassables, vos conseils judicieux, et vos remarques hors-paires.

Vos qualités scientifiques, pédagogiques et humaines m'ont profondément ému resteront pour moi un exemple à suivre.

Veuillez croire à l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon grand respect.



A MON MAITRE ET JUGE

PROFESSEUR KAWTAR ZAHLANE :

*C'est un très grand honneur que vous ayez accepté de
siéger parmi notre honorable jury.*

*Je vous exprime ici mes remerciements sincères, mon
admiration et mon profond respect.*

A MON MAITRE ET JUGE

PROFESSEUR YOUSSEF QAMOUS :

*C'est un très grand honneur que vous ayez accepté de
siéger parmi notre honorable jury.*

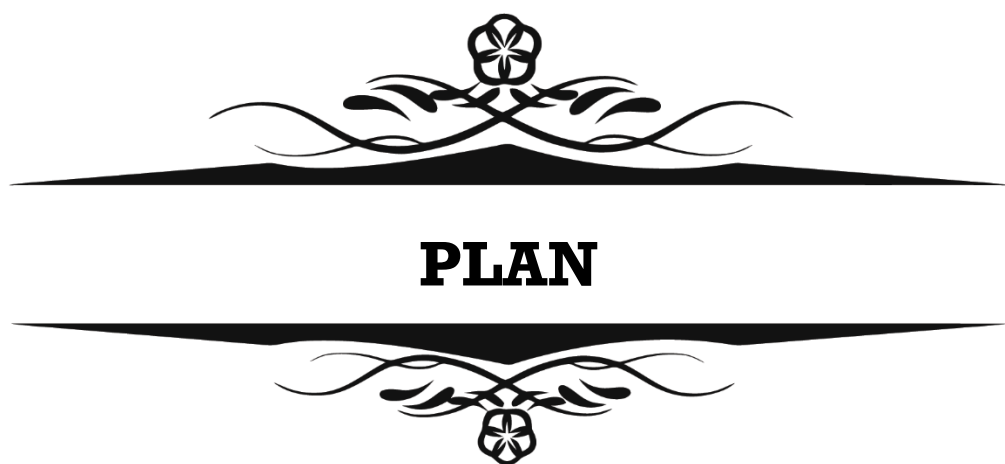
*C'est pour nous l'occasion de vous témoigner respect et
grande considération.*

*Aux médecins du service de Microbiologie de HMA. Aux
techniciens du laboratoire, et A tout le personnel du
Laboratoire.*



Liste des abréviations

AMM	: Autorisation de mise sur le marché
ABMR	: <i>Acinetobacter baumannii multi résistant</i>
BMR	: Bactérie multi résistante
BHRe	: Bactérie hautement résistante
CASFM	: Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie
CMB	: Concentration minimale bactéricide
CMI	: Concentration minimale inhibitrice
CISI	: Clinical and laboratory standards institute (
EUCAST	: European committee on antimicrobial susceptibility testing
EBLSE	: Entérobactéries sécrétrices bêtalactamases à spectre élargie
EPC	: <i>Entérobactéries productrices de carbapénèmases</i>
ECBU	: Examen cyto bactériologique des urines
E.coli	: <i>Escherichia coli</i>
FDA	: Food and drug administration
K.pneumoniae	: <i>Klebsiella pneumoniae</i>
PARC	: <i>Pseudomonas aeruginosa résistant à la ceftazidime</i>
PDP	: Prélèvement distal protégé
PDR	: Pan-drug resistance
REA-REZO	: Réseau national de surveillance des infections acquises en réanimation
SARM	: <i>Staphylococcus aureus résistant à la Méricilline</i>
T.E.S.T	: Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial



INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	4
I. Type et cadre de l'étude	5
II. Analyse statistique :	5
III. Critères d'inclusion	5
IV. Critères d'exclusion	6
V. Modalité de recueil des données	6
VI. Antibiogramme	6
1. L'activité bactériostatique	7
2. L'activité bactéricide	7
3. La concentration minimale bactéricide	7
4. La concentration minimale inhibitrice :	7
5. Antibiogramme par dilution en milieu liquide : l'automate Phoenix M50	8
6. Antibiogramme par diffusion en milieu gélosé	9
VII. Détection des bactéries multi résistantes	10
1. Détection de la résistance du <i>Staphylococcus aureus</i> à la méticilline	10
2. Détection des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi	11
3. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> résistant à la ceftazidime et <i>Acinetobacter baumannii</i> multi résistant	14
4. Détection des entérobactéries productrices de carbapénèmases	16
RESULTATS	18
I. Profil épidémiologique des BMR	19
1. Prévalence globale des BMR isolées	19
2. Evolution des BMR entre 2015–2020	19
3. Répartition des BMR isolées selon la nature des espèces bactériennes	20
4. Répartition des BMR selon le type du prélèvement	22
5. Répartition des BMR selon le site infectieux	23
6. Répartition des BMR isolées selon les services de provenance des prélèvements	24
7. Répartition selon le sexe :	24
II. Profil de résistances des BMR isolées aux antibiotiques	25
1. Entérobactéries BLSE	25
a) <i>Escherichia coli</i>	27
b) <i>Klebsiella pneumoniae</i>	28
2. <i>Acinetobacter baumannii</i> multirésistant	29
3. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> résistant à la Céftazidime	30
4. <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la Méticilline	31
5. Profil de résistance et sensibilité des BMR à la Tigécycline	32
DISCUSSION	34
I. Résistance aux antibiotiques	35
1. Définition	35
2. Type de résistance bactérienne aux antibiotiques	36
3. Mécanisme	37
II. Les différents types de résistance bactérienne	42
1. Les Bactéries multirésistantes	42
2. Bactéries hautement résistantes	42

3. Les bactéries pan-résistantes	43
III. Mécanisme de résistance des différents BMR	44
1. Le <i>staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline (<i>SARM</i>)	44
2. <i>Entérobactéries</i> productrices de BLSE	45
3. <i>Entérobactéries</i> productrices de carbapénèmases (<i>EPC</i>)	46
4. <i>Enterococcus faecium</i> résistant aux glycopeptides (<i>ERG</i>)	46
5. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> résistant à la ceftazidime (<i>PARC</i>)	46
6. <i>Acinetobacter baumannii</i> multirésistant aux bêta-lactamines (ABMR)	47
IV. Tigécycline	7
1. Propriétés pharmacodynamiques	47
2. Propriétés pharmacocinétiques	54
3. Usage de la Tigécycline	55
DISCUSSION DE NOS RESULTATS	60
I. Incidence globale des BMR	60
II. Répartition des BMR	63
1. Selon la nature bactérienne	63
2. Selon le sexe	64
3. Selon le service et le site infectieux	65
III. Sensibilité des BMR isolées à la Tigécycline	65
1. <i>SARM</i>	65
2. <i>EPC</i>	72
3. <i>PARC</i>	73
4. <i>ABMR</i>	75
5. Efficacité de la tigécycline	76
CONCLUSION	78
RESUME	81
ANNEXES	87
BIBLIOGRAPHIE	108



INTRODUCTION



Les bactéries multi-résistantes sont définies par des bactéries résistantes à au moins une molécule antibiotique appartenant à plus de trois classes différentes parmi les classes habituellement actives sur cette bactérie, tandis que les bactéries hautement résistantes sont les bactéries résistantes à au moins une molécule antibiotique dans toutes les classes sauf deux ou moins et qui se distinguent par leurs caractères commensales du tube digestif et par leurs émergences sous forme de cas sporadiques ou de cas groupés limités [1].

La résistance aux antibiotiques est un problème grave dans le monde entier, entraînant une augmentation de la morbidité, de la mortalité et des coûts des soins de santé. Ainsi, on peut dire aujourd'hui que la diminution de l'efficacité des antibiotiques représente l'une des plus grandes menaces pour la santé humaine. Les décès annuels dus aux infections résistantes aux antibiotiques passeraient de 700 000 à 10 millions d'ici 2050, pour un coût cumulé de 100 000 milliards de dollars américains [2].

Les bactéries multi résistantes voire hautement résistantes ont émergé au cours du temps sous la pression de l'usage excessif d'antibiotiques. Cette multi-résistance peut éventuellement aboutir à une pan-résistance touchant toutes les classes d'antibiotiques et occasionnant ainsi des impassesthérapeutiques majeures.

Ainsi, la variabilité des problèmes posés par les BMR d'un pays à un autre implique qu'un réseau national de surveillance des BMR devrait être mis en place dans chaque pays. Pour répondre à ces exigences les pays développés ont mis en place des dispositifs importants, spécifiques et structurés spécialement dédiés à l'étude et à la prévention des infections nosocomiales dans les établissements hospitaliers : Le "CLIN" ou Comité de Lutte contre l'Infection Nosocomiale en tant que structure de pilotage, c'est à la fois un centre d'élaboration d'une politique concertée d'hygiène, de prévention et de lutte ; en plus de L'"EOHH" ou Equipe Opérationnelle d'Hygiène Hospitalière chargée notamment de la mise en œuvre du programme d'action [2].

Il est donc nécessaire de mettre au point de nouveaux agents pour faire face aux bactéries multi-résistantes; pour répondre à ce besoin, la FDA a approuvé en 2005 l'utilisation de La tigécycline : un nouveau antimicrobien à base de glycylcycline, avec un spectre microbiologique élargi pour une utilisation intraveineuse. [3]

Cependant, peu nombreuses sont les études qui ont évalué la place de la tigécycline dans le traitement des BMR. C'est dans ce sens que nous avons vu l'utilité de réaliser ce travail, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité clinique et microbiologique de la tigécycline contre les bactéries multirésistantes et hautement résistantes, et d'explorer sa place potentielle dans la pratique clinique.



MATÉRIELS ET MÉTHODES



I. Type et cadre de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive qui s'étale sur une durée de 5 ans : du Janvier 2015 à Décembre 2020.

Les données ont été recueillies à partir des registres du laboratoire de microbiologie de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech.

II. Analyse statistique :

Les données étaient recueillies et traitées de manière rétrospective avec le logiciel Microsoft Office Excel®. Le traitement consistait à :

- Uniformiser les noms des prélèvements, des germes et des services.
- Noter le comportement des bactéries vis-à-vis des antibiotiques testés.

III. Critères d'inclusion :

Dans cette étude, on a isolé uniquement les souches considérées comme étant des bactéries multi résistantes à partir des différents prélèvements recueillis des services de notre établissement ou consultant à titre externe.

Les souches incluses :

- *Le Staphylococcus aureus résistant à la Méricilline.*
- *Les entérobactéries productrices de Bêta-lactamases à spectre élargi.*
- *Les entérobactéries productrices de carbapénèmases.*
- *Pseudomonas æruginosa résistant à la céftazidime.*
- *Acinetobacter baumannii multi résistant.*

IV. Critères d'exclusion :

Les souches redondantes sont exclues de cette étude.

V. Modalité de recueil des données

Le recueil des informations est réalisé à partir des fiches d'antibiogramme et des registres du laboratoire en exploitant les données suivantes :

- ✚ Le nom et prénom
- ✚ Le sexe du patient
- ✚ La date de prélèvement
- ✚ Le service d'origine : cardiologie, chirurgie maxillaire, chirurgie générale, dermatologie, médecine interne, neurochirurgie, neurologie, ophtalmologie, orl, pneumologie, réanimation, traumatologie, urgence, urologie, externe.
- ✚ La nature du prélèvement : aspiration bronchique, biopsie, cathéter veineux central, cathéter veineux périphérique, coproculture, crachat/expectoration, ECBU, hémoculture, LCR, liquide articulaire, liquide de drainage, liquide de lavage broncho-alvéolaire, matériel d'ostéosynthèse, ponction pleural /ponction pleural, prélèvement distal protégé, prélèvement urétral, prélèvement vaginal, prélèvement vulvaire, pus, sonde urinaire, spermoculture.
- ✚ Les BMR isolées
- ✚ Le profil de sensibilité aux antibiotiques testés pour chaque BMR.

VI. Antibiotogramme :

L'antibiogramme est la méthode analytique qui permet de définir in vitro la sensibilité d'une souche bactérienne aux divers antibiotiques, le choix des antibiotiques et les critères de lecture et d'interprétation sont ceux du comité de l'antibiogramme de l'association française et européenne de microbiologie (CASFM /EUCAST 2021).

Les techniques phénotypiques habituellement utilisées en pratique sont basées sur :

1. L'activité bactériostatique :

Pour de faibles concentrations en antibiotique, la concentration bactérienne augmente mais d'autant plus lentement que la concentration en antibiotique augmente ; la croissance bactérienne est ralentie mais la concentration bactérienne en période stationnaire est inchangée, on dit que l'antibiotique a un effet bactériostatique.

La bactériostase correspond à l'arrêt de la multiplication des bactéries.

2. L'activité bactéricide :

Pour de fortes concentrations en antibiotique, la concentration bactérienne diminue et ceci d'autant plus vite que la concentration en antibiotique augmente au-dessus d'une certaine valeur seuil, on dit que l'antibiotique a un effet bactéricide.

La bactéricidie correspond à la destruction des bactéries.

3. La concentration minimale bactéricide :

C'est la plus faible concentration d'antibiotiques capable d'inhiber in vitro toute culture visible de la souche étudiée pendant une période de temps définie. Elle s'exprime en mg/l ou µg/ml, plus elle est élevée, plus elle s'approche de la concentration critique haute, et plus le risque d'échec thérapeutique est important.

Sa détermination fait appel aux méthodes de dilutions en milieu liquide ou solide

4. La concentration minimale inhibitrice :

La CMB est la plus petite concentration d'antibiotique qui laisse un faible pourcentage de bactéries survivantes : 0.01% de survivants après 24 H de culture.

Le rapport CMB/CMI permet de savoir si l'antibiotique a un effet bactéricide (CMB/CMI inférieur à 2) ou bactériostatique (CMB/CMI très supérieur à 2) et on définit une souche comme tolérante lorsque son rapport CMB/CMI est supérieur à 32.

5. Antibiogramme par dilution en milieu liquide : l'automate Phoenix M50

Le BD Phoenix M50 est l'automate d'analyse utilisé en routine au laboratoire de l'HMA. C'est un système d'identification automatisé qui permet en plus de l'identification précise des souches bactériennes, la détermination de leur sensibilité à une large gamme d'antibiotique par la méthode des CMI.

Par ailleurs, la lecture des valeurs de CMI est automatisée ce qui évite la subjectivité d'un opérateur. L'utilisation de réactifs standardisés et stables facilitent la gestion de la technique d'antibiogramme semi-automatisé.



Figure 1: Le Phoenix® M50 de Becton Dickinson du service bactériologie-virologie de l'HMA de Marrakech

6. Antibiogramme par diffusion en milieu gélosé :

La technique de diffusion en milieu gélosé plus couramment appelée la méthode de disques, est une technique manuelle, réalisée selon une méthode décrite par la CA-SFM.

Un milieu défini de Mueller–Hinton et un inoculum standardisé sont nécessaires à la réalisation de cette technique.

Chaque disque d'antibiotique contient une concentration fixe et il est possible de déposer jusqu'à seize disques par gélose Mueller–Hinton. Durant la phase d'incubation, il s'établit un gradient d'antibiotique décroissant autour du disque en présence de la culture bactérienne. Il apparaît ainsi une zone d'inhibition de la culture autour du disque, ce qui permet de mesurer des diamètres d'inhibition pour chaque antibiotique testé.

La mesure des diamètres d'inhibition permet de déterminer le caractère sensible, intermédiaire ou résistant de la souche bactérienne vis-à-vis de la molécule.

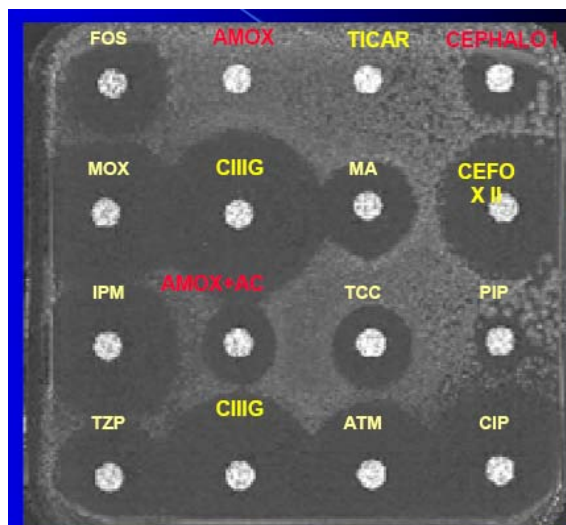


Figure2 : Antibiogramme d'*E. coli* résistant à l'amoxicilline et à la ticarcilline

L'identification des souches bactériennes a été basée sur l'étude des caractères de la famille bactérienne, leurs caractères morphologiques, culturels et biochimiques. L'identification précise des bactéries (genre et espèce) a été réalisée par méthode automatisée sur Phoenix M50 de Becton Dickinson (Figure2) qui permet en même temps la détermination de la sensibilité à un panel d'antibiotiques par la méthode des concentrations minimales inhibitrices (CMI).

La détection des phénotypes de résistance a été complétée par la méthode conventionnelle de diffusion des disques en milieu gélosé. Les critères de lecture et d'interprétation sont ceux du comité de l'antibiogramme de l'association française de microbiologie (CASFM/EUCAST 2021).

VII. Détection des bactéries multi résistantes :

1. Détection de la résistance du *Staphylococcus aureus* à la méticilline :

Cette résistance à la méticilline est conférée par l'acquisition d'une cassette chromosomique SCCmec portant le gène *mecA*, qui code une protéine membranaire additionnelle (PLP2a) dont l'affinité pour les bêta-lactamines est très faible, entraînant une résistance croisée à toutes les molécules de cette famille, notamment à la méticilline ou à l'oxacilline.

Cette résistance a été détecté par :

- ✚ soit de l'oxacilline avec un inoculum fort (107UFC/ml) sur un milieu Mueller–Hinton avec incubation à 30°C ou sur un milieu Mueller–Hinton hypersalé avec incubation à 37°C. La lecture se fera à 24–48H, les souches sont considérées résistantes pour diamètre d'inhibition < 22 mm et sensibles pour diamètres ≥ 22 mm.
- ✚ soit de la céfoxitine ou du moxalactam avec un inoculum à 106UFC/ml, une incubation de 18–24H à 35°C, Les souches présentant un diamètre critique supérieur ou égal à 27 mm ou à 24 pour le Moxalactam ont été considérées sensibles à la Méticilline. Les souches présentant des diamètres inférieurs à 25 mm ou à 23 mm pour le Moxalactam ont été considérées résistantes à la méticilline.

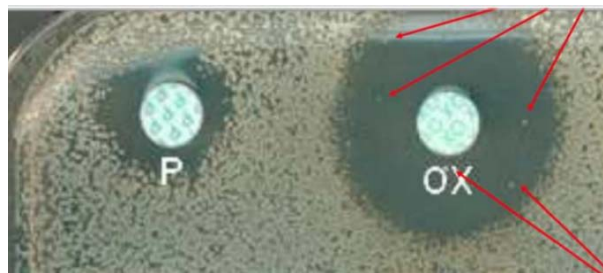


Figure 3 : Détection de la résistance à la méticilline

En cas de doute sur la sensibilité du *staphylocoque doré*, il faut réaliser une détection de la PLP2a par immunochromatographie, en utilisant un anticorps anti PLP2a fixé sur des particules de latex.

La recherche d'une sensibilité diminuée aux Glycopeptides (GISA) a été réalisée pour toute souche de *S. aureus* résistante à la Méticilline. Cette détection a été réalisée par la détermination de la CMI à la vancomycine par méthode de diffusion en gélose utilisant les bandelettes E-test avec une concentration critique fixée à 2 mg/l selon le CASFM.

2. Détection des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi :

Pour chaque éventuelle *EBLSE* détectée par l'automate selon les recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique la détection de la production de *BLSE* par une bactérie au moyen d'un antibiogramme peut être considérée comme fiable grâce au recours aux tests phénotypiques suivant :

- Détection d'une synergie entre le clavulanate et les C3G :

Le test de double diffusion ou test de synergie, consiste à détecter une synergie (recommandé par CA-SFM) entre un inhibiteur de bêta-lactamases et une céphalosporine de 3ème génération, les prélèvements sont directement déchargés sur une gélose Mueller Hinton (MH). Ensuite, des disques de cefpodoxime (CPD), amoxicilline-acide clavulanique (AMC), céfépime (FEP), ceftazidime (CAZ) et imipénème (IMP) sont apposés (Figure4). Le CPD est utilisé

comme marqueur pour détecter les *BLSE*, AMC et FEP sont apposés à 30 mm de distance de façon à détecter une synergie.

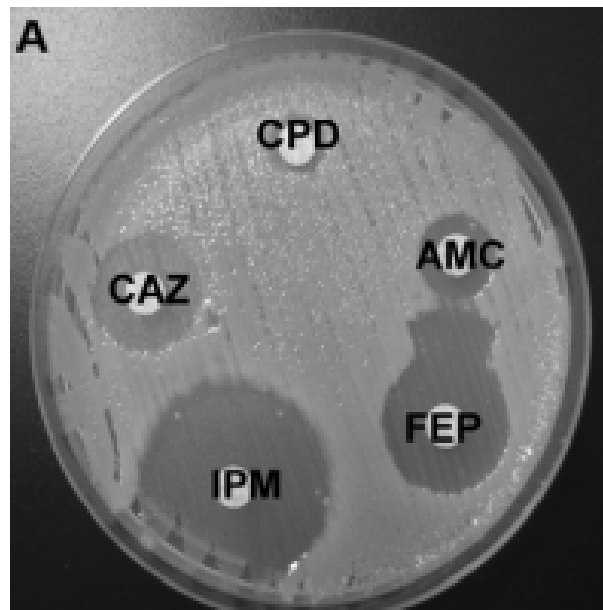


Figure4 : Test de synergie positif Aspect bouchon de champagne

- **La méthode des disques combinés :**

Sur une gélose Mueller–Hinton préalablement inoculée, Il s’agit de comparer les diamètres d’inhibition obtenus entre des disques contenant du céfotaxime ou de la ceftazidime sans et avec de l’acide clavulanique (inhibiteur de β -lactamases) (Figure 5). Le diamètre du disque obtenu en présence de l’acide clavulanique doit être supérieur de 5mm à celui obtenu sans l’acide clavulanique pour confirmer la présence d’une *BLSE*.



Figure5 : CTX : Céfotaxime, CAZ : Céftazidime, CVA : acide clavulanique

Résultat d'un test de disques combinés

• Test à la cloxacilline :

Sur un milieu Mueller–Hinton pour antibiogramme, La cloxacilline, inhibiteur de céphalosporinases, est incorporée dans la gélose Mueller–Hinton. Un disque contenant la ticarcilline / acide clavulanique est placé au centre et à 20 mm de celui-ci sont placés les disques de CAZ et de CTX.

Les souches productrices de *BLSE* présentent une synergie entre les disques de CTX et /ou CAZ et le disque ticarcilline / acide clavulanique.

• E-test :

Permet de déterminer de façon précise la CMI. Il s'agit d'une bandelette, déposée sur une gélose ensemencée, dont l'extrémité contient un antibiotique avec un gradient de concentration précis. Après incubation, la CMI correspondra à la valeur lue au niveau de l'intersection entre la zone d'inhibition et la bandelette. Pour les tests de confirmation, la bandelette est imbibée à ses deux extrémités (double bandelette), soit avec une C3G (Céfotaxime, Céftazidime, Céfépime), soit avec la même C3G et de l'acide clavulanique,(Figure6). Pour confirmer la présence d'une *BLSE* dans ce cas, le rapport entre la CMI de la céphalosporine seule/CMI avec l'acide clavulanique doit être ≥ 8 .



Figure6 : Résultat d'un E-test

TZ :Céftazidime, TZL :Céftazidime+acide clavulinique

3. *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la ceftazidime et et *Acinetobacter baumannii* multi résistant :

L'acquisition de résistances aux β -lactamines chez *Pseudomonas aeruginosa* résulte de mutations entraînant une surproduction de la céphalosporinase constitutive AmpC, une surexpression des systèmes d'efflux actif, une diminution de perméabilité membranaire et l'acquisition de gènes exogènes.

Cette résistance est constatée devant toute diminution des diamètres critiques ou des CMI à la Ceftazidime et ou à l'Imipénème selon les recommandations établies par le CASFM. Il s'agit souvent de souches multirésistantes aux antibiotiques notamment aux Aminosides et aux fluoroquinolone (Figure 7).

Chez *P. aeruginosa*, une synergie entre un disque contenant de l'acide clavulanique et un disque de ceftazidime, d'aztréonam ou de céfépime permet la détection de certaines bêta-lactamases à spectre étendu (Figure 8).

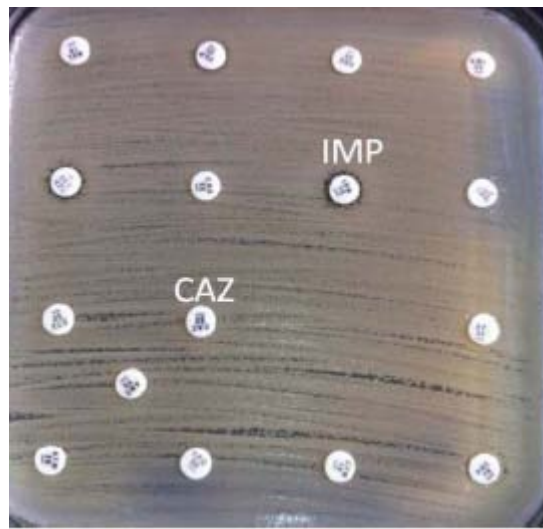


Figure 7 : Antibiogramme d'une souche d'ABMR

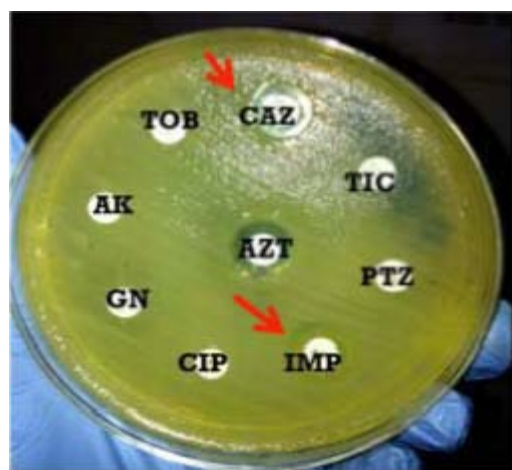


Figure 8 : Antibiogramme d'une souche PARC

4. Détection des *entérobactéries* productrices de carbapénèmases :

Il faut considérer comme suspecte *d'EPC* toute souche de sensibilité diminuée (I/R) à au moins l'un des carbapénèmes.

- **Test de Hodge modifié**

Le test de Hodge modifié (MHT) permet de mettre en évidence une carbapénèmase par détection d'une synergie entre une souche productrice de carbapénèmases (souche à tester) et une souche sauvage sensible (de référence) dite indicatrice. Ce test consiste à ensemencer une gélose Muller-Hinton avec une suspension d'une souche bactérienne indicatrice : *Escherichia coli*. Un disque d'ertapénème à 10 µg est déposé au centre de la boîte. Les souches à tester et le contrôle positif sont ensuite déposés en stries à partir du disque. Le test est positif lorsqu'on observe une image en forme de trèfle correspondant à une distorsion de la zone d'inhibition autour du disque d'ertapénème, après une incubation de 18h à 37°C (figure9).

Le test de Hodge modifié mettant en évidence l'hydrolyse des carbapénèmes est aujourd'hui abandonné car il manque de sensibilité avec beaucoup de faux positifs, en particulier pour les souches d'*Enterobacter* spp. surexprimant leur céphalosporinase naturelle.

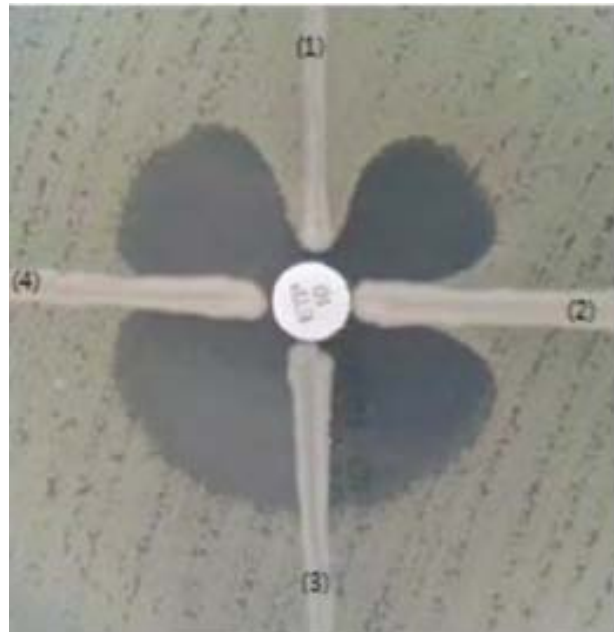


Figure9 : Test de Hodge modifié

(1) et (2) : souches patient productrices de carbapénémase ; (3) : contrôle négatif ; (4) : contrôle positif

- **Méthode des disques :**

Un test utilisant des disques combinant l'Impénème et l'EDTA (inhibiteur des métallo-bêtalactamases) est réalisé pour la détection des métallo-bêtalactamases. La Synergie est dite positive lorsqu'il y a une différence de diamètre supérieure ou égale à 5mm entre l'Impénème seule et l'Impénème associée à l'EDTA. La recherche de la présence d'une céphalosporinase de haut niveau est également recherchée systématiquement sur un milieu à la cloxacilline (Inhibiteur de céphalosporinase).



RÉSULTATS



I. Profil épidémiologique des BMR :

1. Prévalence globale des BMR isolées

Sur l'ensemble des germes isolés, 788 durant la période 2015 à 2020, le nombre des BMR retrouvé était 399 soit 51% de l'ensemble des germes isolés pendant cette période (Figure10).

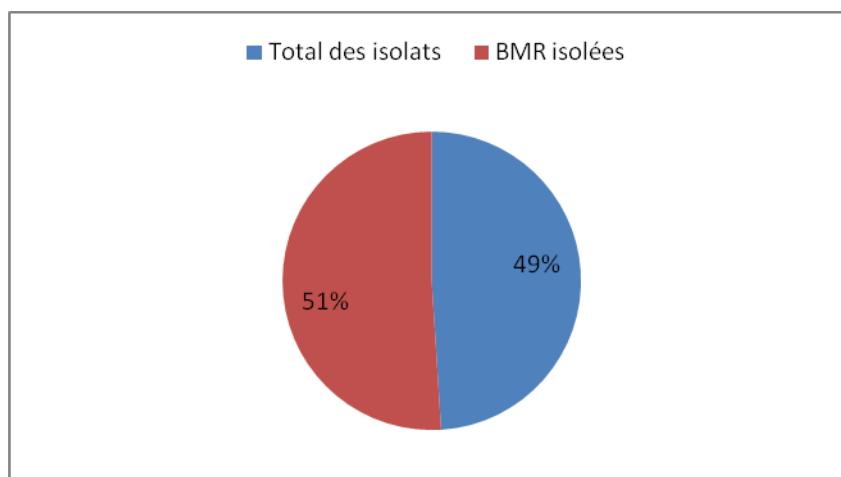


Figure 10 : Prévalence générale des BMR

2. Evolution des BMR entre 2015–2020 :

Sur l'ensemble des germes isolés durant la période de 2015 à 2020, La fréquence d'isolement des BMR a connu une augmentation durant les 5 dernières années allant de 25 souches en 2015 à 165 souches en 2020. Les taux les plus élevés ont été marqués durant les années 2017 et 2019 (Figure10).

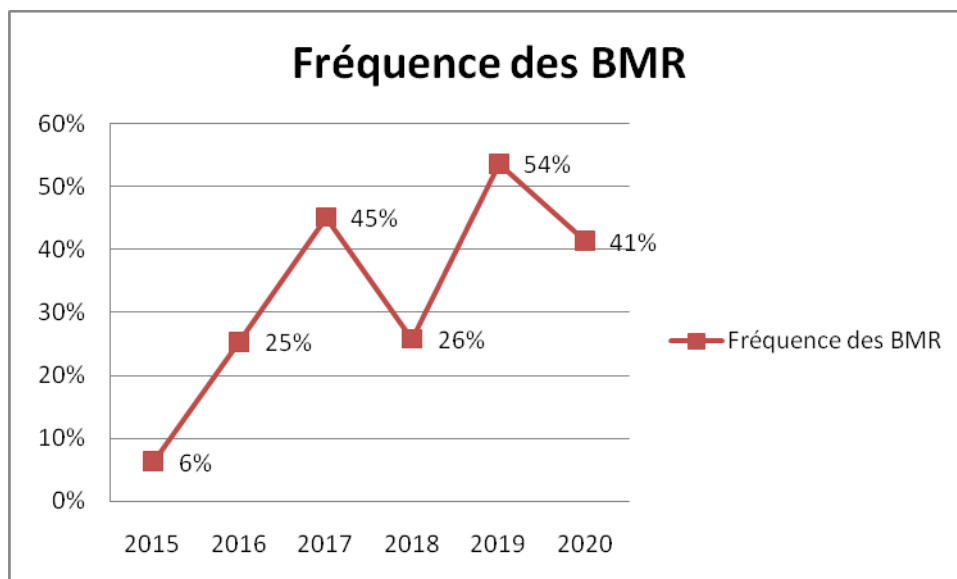


Figure 11 : Evolution des BMR selon les années d'étude

3. Répartition des BMR isolées selon la nature des espèces bactériennes :

La répartition des BMR selon les espèces bactériennes a révélé la prédominance des *BLSE* au nombre de 314 isolats dont 30 souches étaient productrices de carbapénémases, à noter qu'aucun entérocoque résistant aux glycopeptides n'a été identifié, suivies par l'*Acinetobacterbaumannii* résistant à l'Imipénème avec 52 isolats, suivies par le *Staphylococcus aureus* résistant à la Méricilline avec 24 isolats et le *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la Céfotazidime avec 4 isolats. (Figure 12)

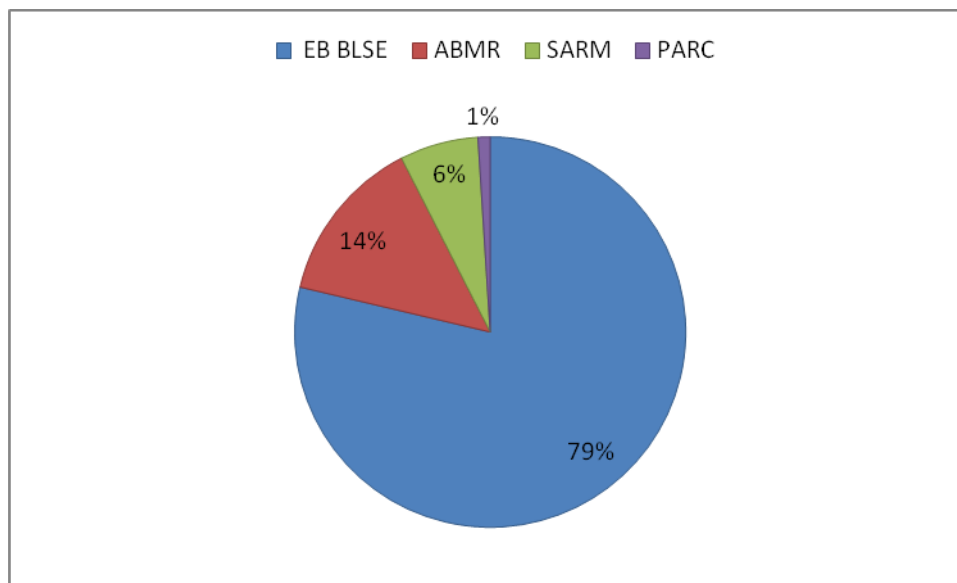


Figure 12 : Répartition des BMR selon la nature des espèces bactériennes

Pendant la période d'étude, 314 Entérobactéries ont été isolées, avec une prédominance d'*Escherichia coli* qui a représenté 45% de l'ensemble (n=143), suivie de *Klebsiella pneumoniae* (21% (n= 67)), d'*Enterobacter cloacae* avec 22 souches soit 7%, de *Proteus Mirabilis* avec 13 souches soit 4% ; les autres entérobactéries ont constitué 23%, soit 69 souches. (Tableau 1)

Tableau I: Répartition globale des Entérobactéries isolées selon les espèces bactériennes

Bactéries	Nombre	Pourcentage(%)
<i>Escherichia coli</i>	143	45
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	67	21
<i>Enterobacter cloacae</i>	22	7
<i>Proteus mirabilis</i>	13	4
Autres	69	23
Total	314	100

4. Répartition des BMR selon le type du prélèvement :

La répartition des isolats des BMR selon la nature des prélèvements a révélé la prédominance des échantillons urinaires pour ECBU avec [50%, n=198], suivies par les pus [23%, n=92], puis les prélèvements broncho-pulmonaires [15%, n=59], enfin les hémocultures [7%, n=30], ces quatre sites ont fournies 95% de l'ensemble des BMR isolées dans notre étude.

Tableau II : Répartition des BMR selon la nature des prélèvements

Nature du prélèvement	NOMBRE	Pourcentage
ECBU	198	49%
PUS	92	23%
Prélèvement pulmonaire	59	14%
Hémoculture	30	7%
Biopsie	9	3%
Autre*	11	4%
Total	399	100%

Autre : cathéter veineux central et périphérique, coproculture, spermoculture, liquide articulaire, liquide de drainage, matériels d'ostéosynthèse, LCR

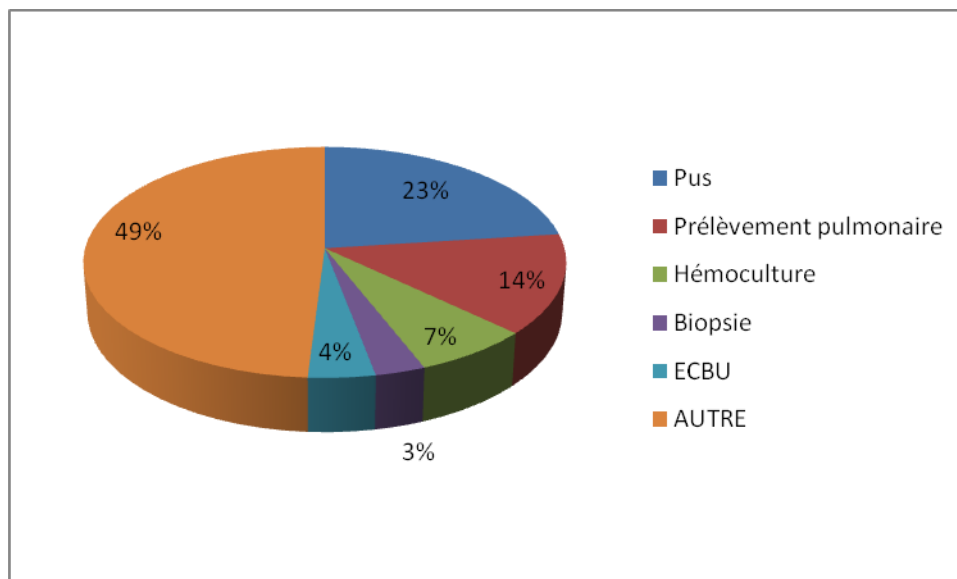


Figure13 : Répartition des BMR selon la nature des prélèvements

5. Répartition des BMR selon le site infectieux :

Les principaux sites infectieux au niveau desquels les BMR ont été le plus souvent isolées étaient les infections urinaires, suivies par les infections suppurées, les pneumopathies et les bactériémies.

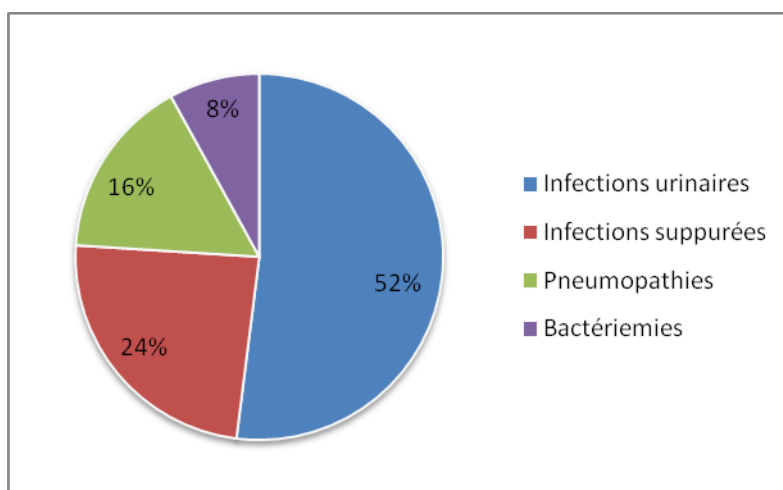


Figure14 : Répartition des BMR selon les principaux sites infectieux

6. Répartition des BMR isolées selon les services de provenance des prélèvements:

Les services de réanimation ont été l'origine de la majorité des BMR identifiées (40%), suivis par les prélèvements externes (30%), les services de chirurgie (17.5%), les services de médecine (10%), et le service des urgences (2,5%).

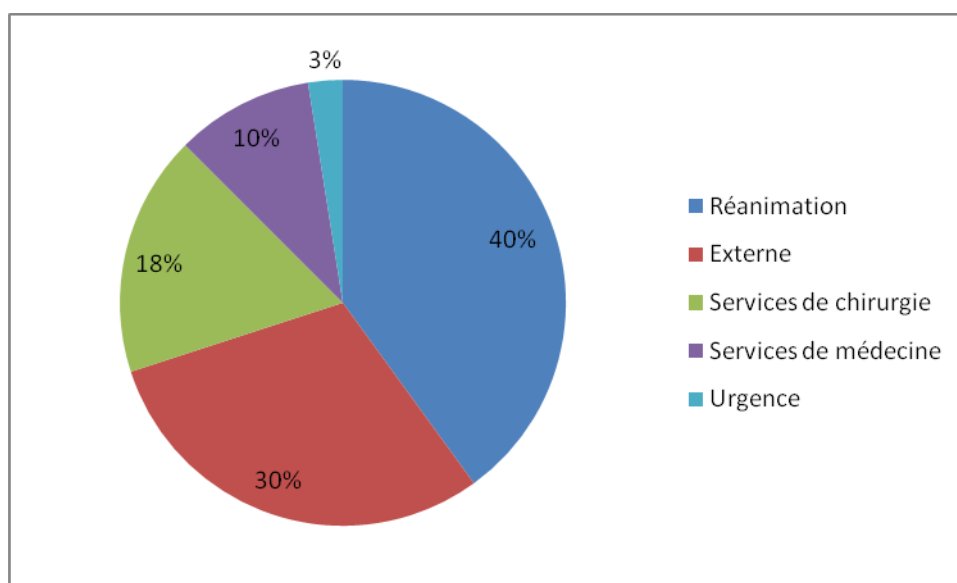


Figure15 : Répartition des BMR isolées selon les services hospitaliers.

7. Répartition selon le sexe :

La répartition des isolats des BMR selon le sexe a montré une prédominance masculine avec 258 soit 64%, vs 141 isolats pour les femmes 36%. Le ratio H/F était de 1.8.

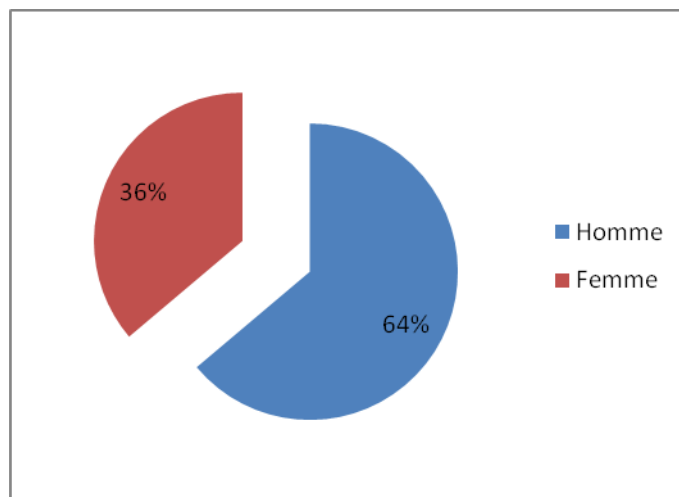


Figure16 : Répartition des BMR selon le sexe

II. Profil de résistances des BMR isolées aux antibiotiques :

Pour apprécier le degré de résistance aux principaux antibiotiques traitant les infections, nous avons réalisé un antibiogramme pour chacune des espèces bactériennes identifiées dans les différents prélèvements étudiés: *EB BLSE*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, les entérobactéries productrices de carbapénèmases, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*. Dans cette étude, chaque bactérie étudiée est notée comme sensible « S », résistante « R » ou à effet intermédiaire « I » vis-à-vis de l'antibiotique utilisé.

1. Entérobactéries BLSE :

Les isolats d'entérobactéries ont présenté un taux de résistance élevé vis-à-vis de l'association Triméthoprime- Sulfaméthoxazol (59%) et la ciprofloxacine (45%). L'Amikacine (95%), La Fosfomycine (79%), l'Imipénème (78%) et la Tigécycline (74%) étaient les antibiotiques les plus efficaces sur les isolats d'entérobactéries.

Les souches de *BLSE* mis à part le *Proteus* et *Serratia* -naturellement résistantes à la colistine-, étaient sensibles à 100 % pour la colistine (figure 17).

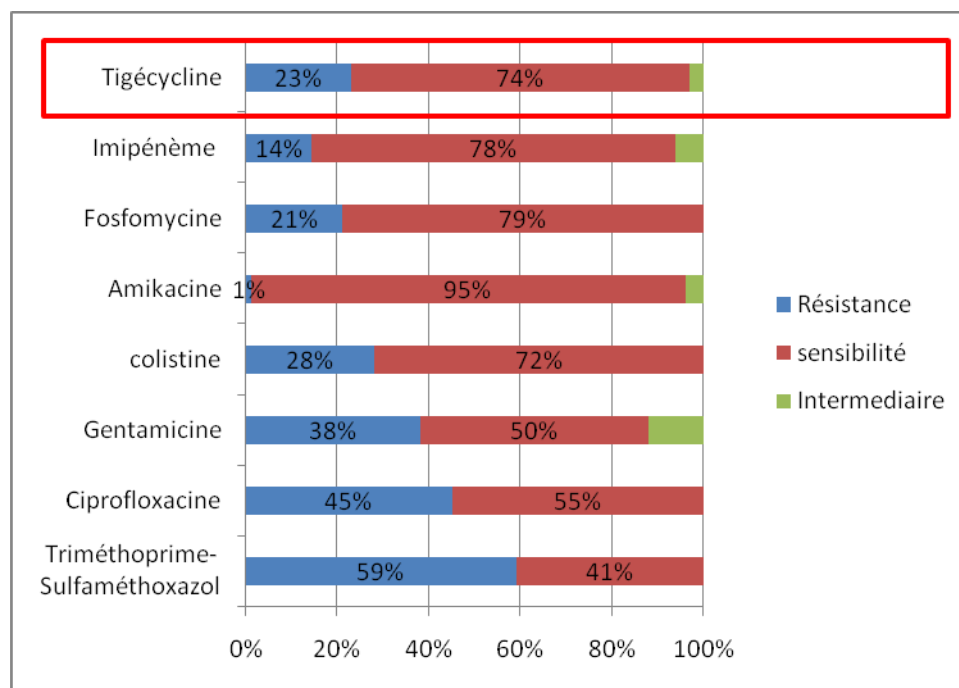


Figure17 : Profil de la résistance des *Entérobactéries BLSE*

Les souches de sensibilité diminuée aux Carbapénèmes ont représenté 10% de l'ensemble des EB BLSE isolées. Tous les isolats ont présenté une sensibilité à 100% pour la Colistine suivie par l'Amikacine 76%, et une sensibilité à 57% pour la Tigécycline (figure18).

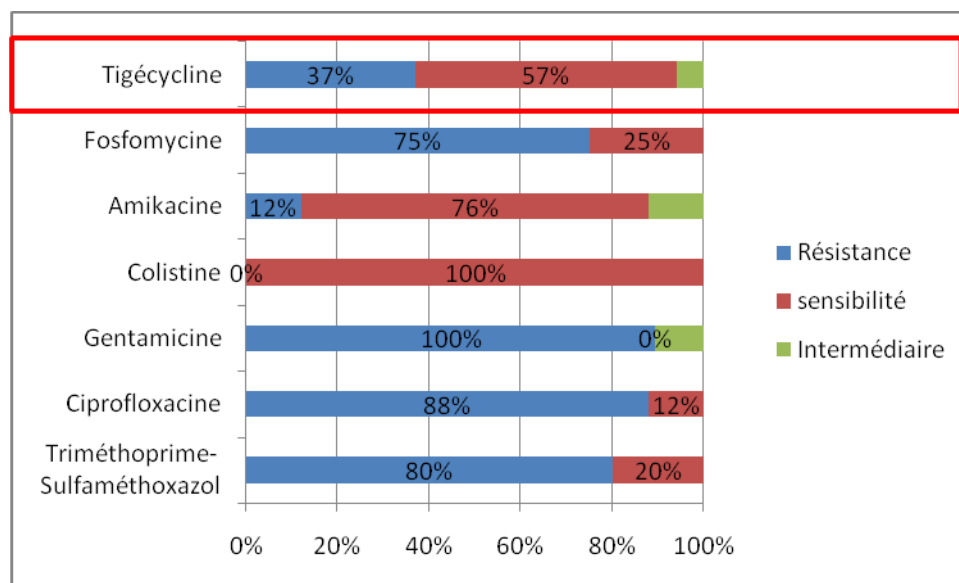


Figure18 : Profil de résistance d'EPC aux antibiotiques

a) *Escherichia coli* :

Escherichia coli BLSE a présenté un taux de résistance élevé à la Gentamicine et à l'association triméthoprim-sulfaméthoxazol (100%), la colistine, l'amikacine (98%), La fosfomycine (90%), tigécycline(90%) et l'Imipénème (80%) étaient les antibiotiques les plus efficaces sur les isolats d'*Escherichia coli* (figure19).

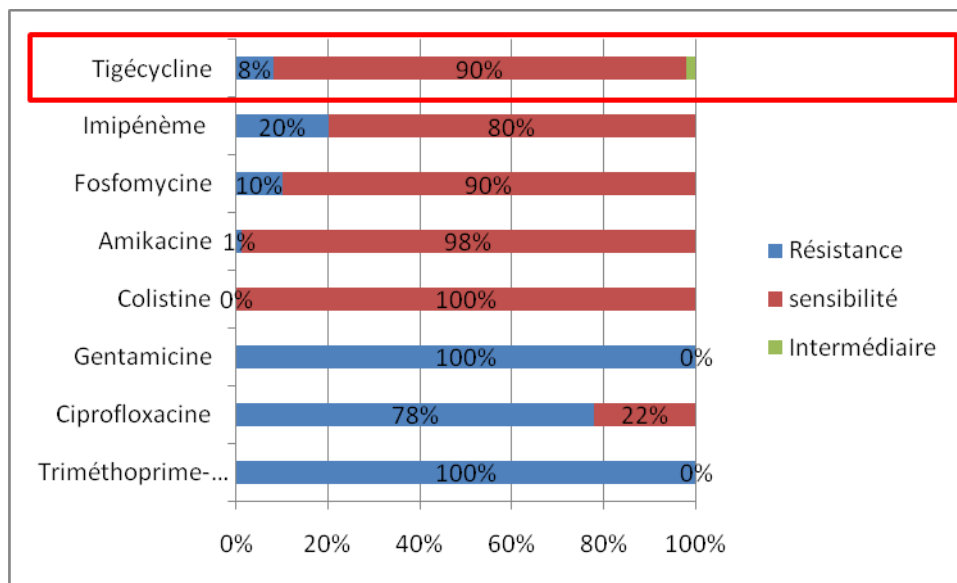


Figure 19 : Taux de résistance des isolats d'*Escherichia coli* aux antibiotiques

b) *Klebsiella pneumoniae*

Sur les 67 souches de *Klebsiella pneumoniae* isolées, 62% étaient résistantes à la gentamicine suivie par la ciprofloxacine (61%) et l'association triméthoprim-sulfaméthoxazole (60%). Les souches étaient plus sensibles à la colistine (98%), suivie de l'amikacine (91%), de l'imipénème (67%) et la tigécycline avec un taux de 64%.

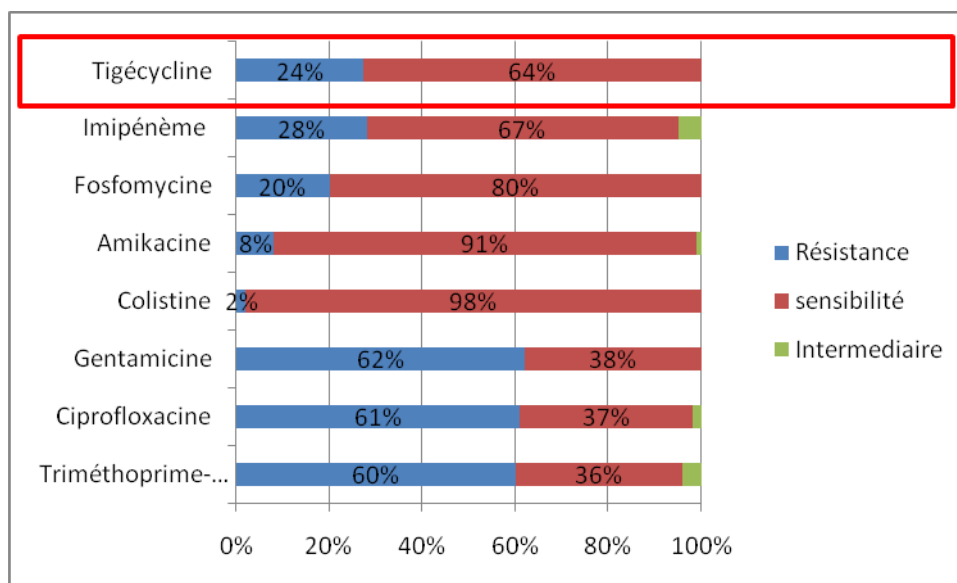


Figure20 : Taux de résistance des isolats de *Klebsiella pneumoniae* aux antibiotiques.

2. *Acinetobacter baumannii* multirésistant :

Sur les 55 souches d'*Acinetobacter baumannii* isolées dans le laboratoire de microbiologie de l'HMA, 95% ont été résistantes à l'imipénème. Les isolats ont manifesté une résistance accrue à la majorité des antibiotiques, le taux de résistance pour la ciprofloxacine est à l'ordre de 99%, triméthoprim-sulfaméthoxazole (96%), la gentamicine (92%) et 66% pour la tigécycline. L'antibiotique le plus actif sur ces isolats est la colistine (100%) (Figure 18).

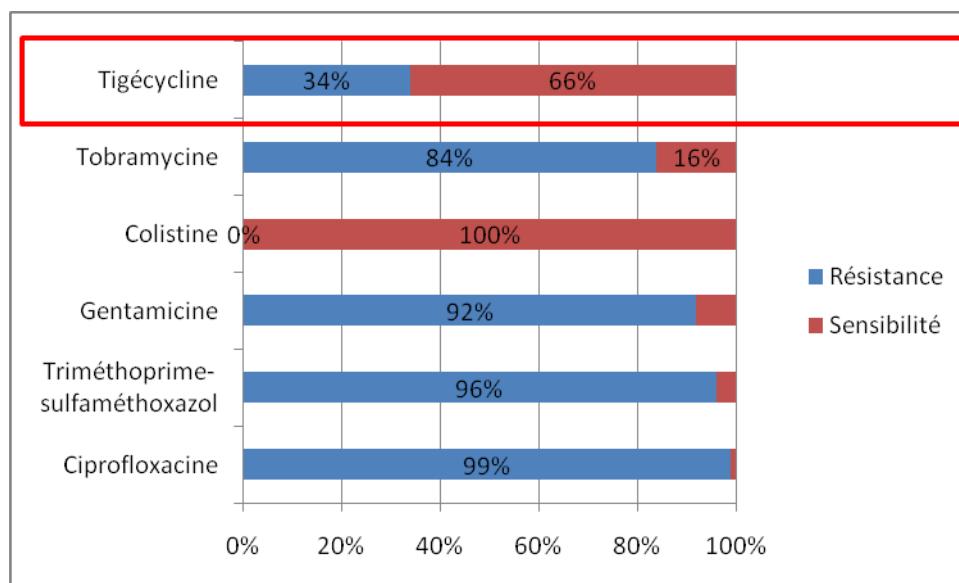


Figure21 : Taux de résistance des isolats d'*Acinetobacter baumannii* multirésistant

3. *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la Céfotazidime :

Les isolats de *Pseudomonas aeruginosa* (37) ont exprimé un taux de résistance de 10% à la Céfotazidime dont : 90% résistant à la Ticarcilline, la Ciprofloxacine et l'Aztréonam, et 100% à la tigécycline. L'ensemble de ces isolats étaient sensibles à l'imipénème, à la tobramycine, et à l'amikacine (Figure 22).

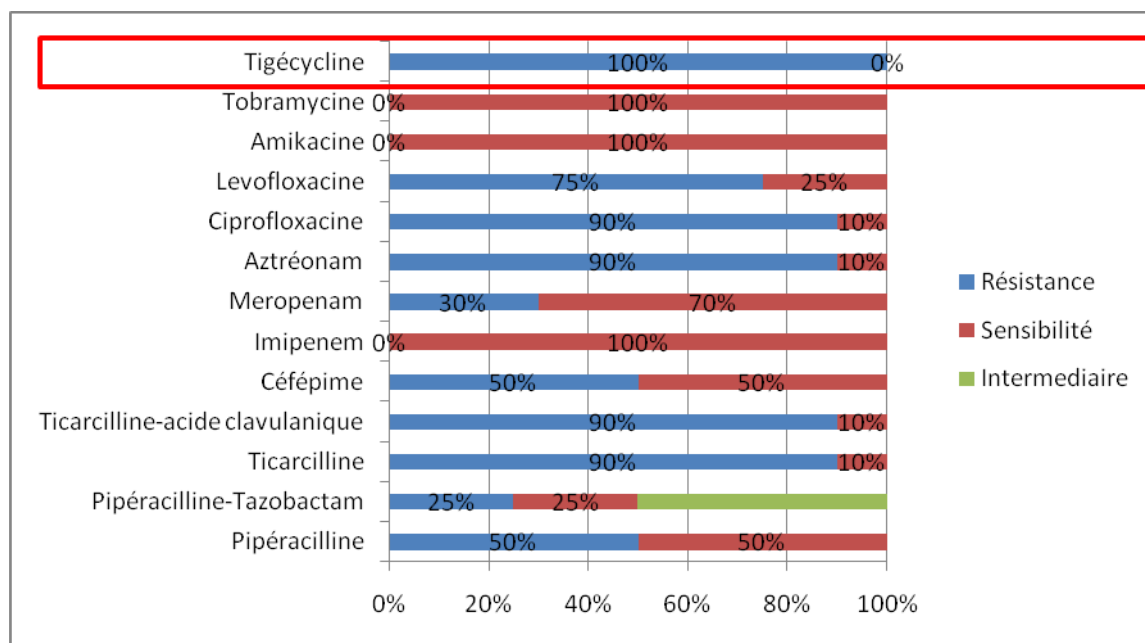


Figure 22 : Taux de résistance des isolats de *Pseudomonas aeruginosa* multirésistant

4. Staphylocoque aureus résistant à la Méricilline :

Le taux des *Staphylococcus aureus* résistant à la méricilline (*SARM*) était de 16%. La linézolide, la daptomycine et la tigécycline présentaient une bonne activité sur les isolats de *Staphylococcus aureus*. L'ensemble des isolats étaient sensibles à la vancomycine. Des taux élevés de résistance des isolats étaient notés pour la cefoxitine, l'association triméthoprime sulfaméthoxazol, et la gentamicine (Figure 23).

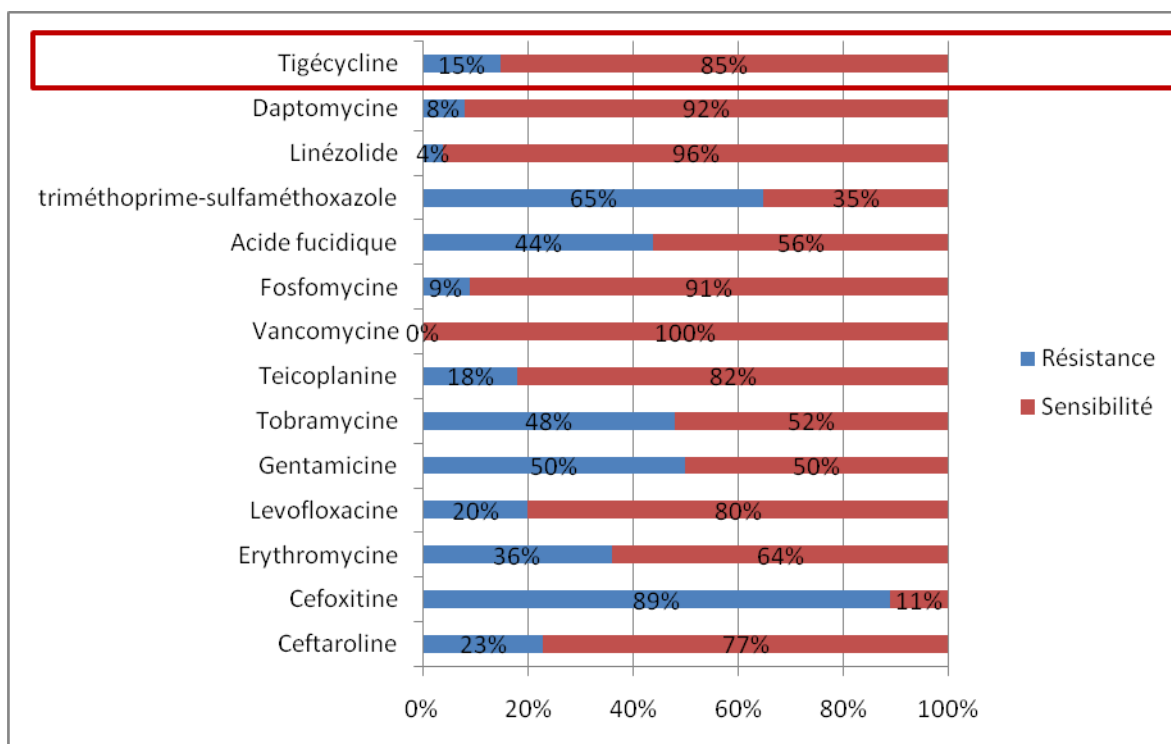


Figure 23 : Taux de résistance des isolats de *Staphylococcus aureus*

5. Profil de résistance et sensibilité des BMR à la Tigécycline :

L'analyse du spectre de sensibilité et de résistance des BMR à la tigécycline montre :

- ✚ 74% des *EB BLSE* testées étaient sensibles, 23% résistants et 3% intermédiaires.
- ✚ 64% des souches de *Klebsiella pneumoniae* testées étaient sensibles, 24% résistants et 12% intermédiaires.
- ✚ 90% des souches *E. Coli* étaient sensibles, 8% résistants et 12% intermédiaires.
- ✚ 57% des *entérobactéries productrices de carbapénèmases* étaient sensibles, 37% résistants et 6% intermédiaires.
- ✚ 34% des souches d'*ABMR* étaient sensibles et 66% résistants.
- ✚ Toutes les souches *PARC* étaient résistantes à 100%.
- ✚ 85% des souches du *SARM* étaient sensibles et 15% résistants.

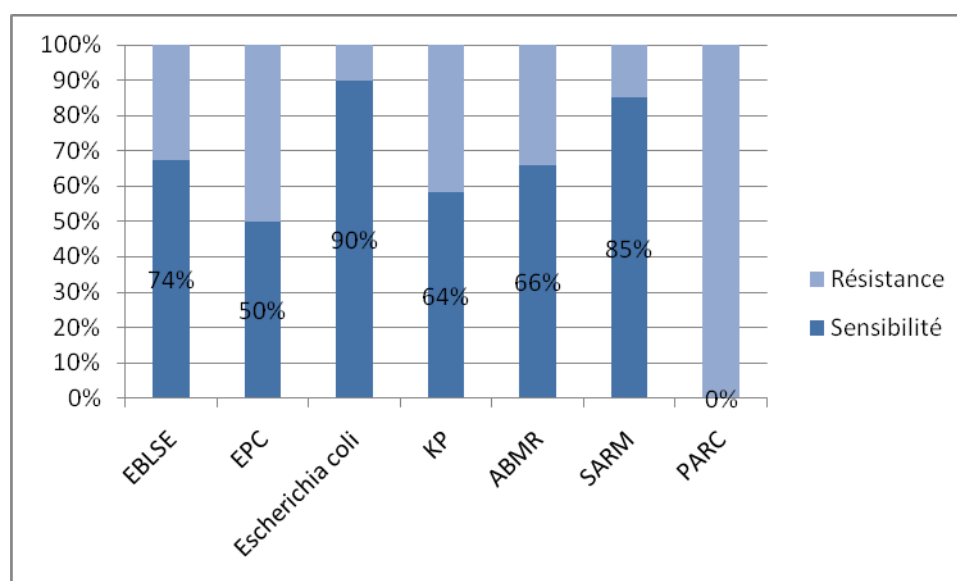


Figure24 : Taux de sensibilité des BMR à la tigécycline

DISCUSSION

I. Résistance aux antibiotiques

1. Définition :

Il n'existe pas une, mais plusieurs définitions de la résistance, dès 1961, un comité d'experts réunis par l'OMS avait donné 2 définitions de la résistance bactérienne :

Définition thérapeutique :

Une souche est dite « résistante » lorsque la concentration d'antibiotique qu'elle est capable de supporter est notablement plus élevée que la concentration atteignable in vivo. [5]

Définition épidémiologique :

Une souche est dite « résistante » lorsqu'elle supporte une concentration d'antibiotique notablement plus élevée que celle qui inhibe le développement de la majorité des autres souches de la même espèce [5].

Ces 2 définitions bactériologiques de la résistance doivent être complétées par 2 autres :

Définition génétique :

Une bactérie est dite « résistante » quand elle héberge des gènes codant pour cette résistance, ce qui se traduit comme un changement dans le code génétique du micro-organisme, codant ainsi un gène altéré [5][6].

Définition clinique :

Une bactérie est dite «résistante» quand elle échappe à l'action de l'antibiotique supposé actif, prescrit au malade, c'est ce qui se manifeste par un échec clinique relatif ou absolu de l'antibiothérapie. Dans la majorité des infections, un échec clinique se traduit par l'absence d'amélioration (fièvre, état général, etc.) après environ 72 heures de traitement et la prescription d'un deuxième antibiotique [5][6].

2. Type de résistance bactérienne aux antibiotiques :

Résistance naturelle :

On parle de résistance naturelle lorsque toutes les souches d'une même espèce bactérienne sont résistantes à un antibiotique donné. Certaines bactéries sont naturellement résistantes à de nombreuses molécules par exemple *K. pneumoniae* qui est naturellement résistant aux pénicillines (amoxicilline, ticarcilline) par production d'une bêta-lactamase de classe A (type SHV-1).

La résistance naturelle est stable, transmise à la descendance (elle a pour support génétique le chromosome bactérien) mais elle n'est pas ou peu transmissible sur un mode horizontal c'est-à-dire d'une bactérie à l'autre au sein d'une même espèce ou entre espèces différentes. La résistance naturelle est connue et peut donc être contournée en élargissant le spectre des antibiotiques par modification de leur structure chimique car il s'agit en fait de bactéries qui sont insensibles au mode d'action de l'antibiotique [7].

Résistance acquise :

On parle de résistance acquise lorsqu'une ou plusieurs souches d'une espèce bactérienne naturellement sensible à un antibiotique y deviennent résistantes. La résistance acquise se caractérise donc par l'apparition subite d'une résistance à un ou plusieurs antibiotiques chez certaines bactéries qui étaient auparavant sensibles, dû à l'acquisition d'un facteur génétique qui se traduit par une réduction de la sensibilité à la molécule qui lui était fatale. Elle peut donc se faire soit par mutation chromosomique soit par acquisition des gènes transférés d'un autre micro-organisme [8].

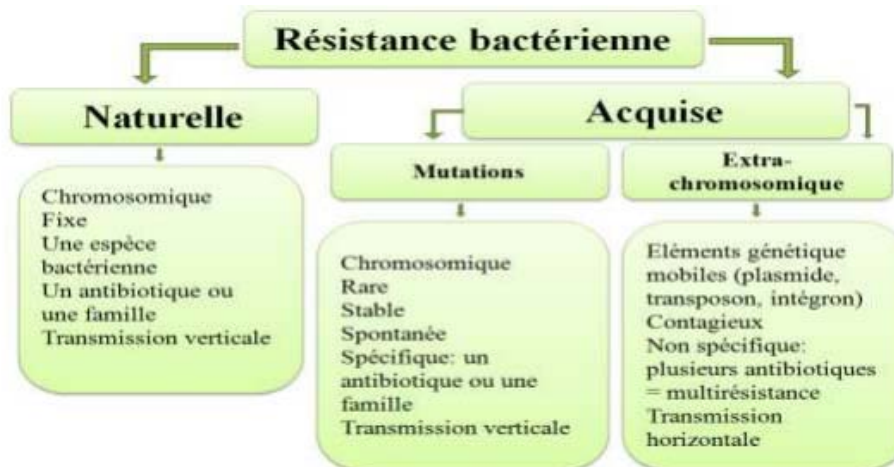


Figure 25: Les deux types de la résistance bactérienne aux antibiotiques

3. Mécanisme :

a) Modification de la cible :

✚ Modification qualitative

Cette modification qualitative peut se faire par mutation de la cible de l'antibiotique, en effet les antibiotiques se fixent sur une cible précise dans la cellule : paroi, ribosome... Une modification consécutive à une mutation ou par des protéines empêchant l'accès au site de fixation suffit souvent à empêcher la liaison. C'est l'un des mécanismes de résistance à la streptomycine, qui fût l'un des premiers antibiotiques utilisé pour traiter la tuberculose devenu obsolète aujourd'hui [9].

En ce qui concerne la modification de la cible, les bactéries peuvent aussi sécréter une enzyme spécifique qui effectue une modification chimique covalente de la cible, par exemple par une méthylation qui inhibera la fixation de l'antibiotique. Ce type de mécanisme est rencontré dans la résistance aux macrolides, où une méthylase confère une résistance en modifiant l'ARN ribosomique au niveau du site de liaison de l'antibiotique [9][10].

Un dernier cas de figure peut aussi se présenter et relève de la résistance innée, c'est l'absence de paroi chez les bactéries du genre *Mycoplasma* qui est responsable de leur

résistance naturelle aux β -lactamines car ces antibiotiques agissent sur la paroi au niveau des PLPs.

Modification quantitative

Cette modification se traduit par la surexpression de la cible de l'antibiotique. En produisant davantage de la macromolécule ciblée, la bactérie arrive à maintenir suffisamment d'activité biologique pour se développer, malgré la présence de l'antibiotique qui est alors dépassé et l'augmentation des concentrations ne peut contrer ce phénomène[10] [11].

b) Inactivation de l'antibiotique :

L'inactivation enzymatique de l'antibiotique représente le principal mécanisme de résistance des bêta-lactames, des aminoglycosides et des phénicolés. On décrit également ce type de résistance pour d'autres familles d'antibiotiques telles que le groupe MLS (macrolide, lincosamide, streptogramines). L'enzyme en modifiant le noyau actif de l'antibiotique par clivage ou par addition d'un groupement chimique, empêche la fixation de l'antimicrobien sur sa cible et provoque une perte d'activité. Parmi les réactions biochimiques catalysées par ces enzymes bactériennes, on peut citer des hydrolyses, des acétylations, des phosphorylations, des nucléotidylations, des estérifications et des réactions d'addition d'un glutathion. Ces enzymes sont généralement associées à des éléments génétiques mobiles[11].

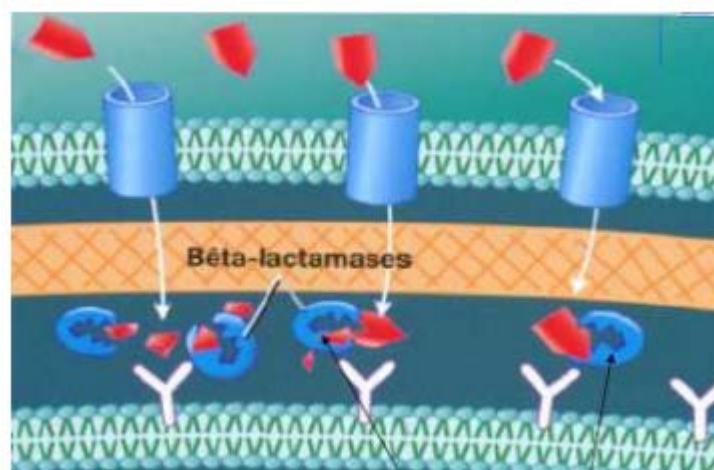


Figure 26 : La résistance par inactivation enzymatique de l'antibiotique

c) Diminution de la quantité de l'antibiotique :

Dans ce cas l'antibiotique n'est pas modifié mais il ne peut plus atteindre sa cible en quantité suffisante.

✚ L'efflux des antibiotiques :

Les systèmes d'efflux sont constitués de protéines jouant le rôle de pompe capable d'expulser l'antibiotique présent dans l'espace périplasmique ou dans le cytoplasme hors de cellule [48]. Chez les bactéries à Gram-négatif, l'imperméabilité de la membrane externe et les pompe à efflux jouent en synergie un rôle important dans la résistance intrinsèque de ces bactéries. Les mutations ou/et les modifications inductibles de ces mécanisme peut conduire à une diminution de l'afflux et l'augmentation de l'efflux des antibiotiques, ainsi d'empêcher l'accès des antibiotiques à leur cibles [12].

Les expressions élevées des pompes à efflux ont été observés chez *Escherichia coli* et *Salmonella spp.* Dans l'alimentation des animaux [12].

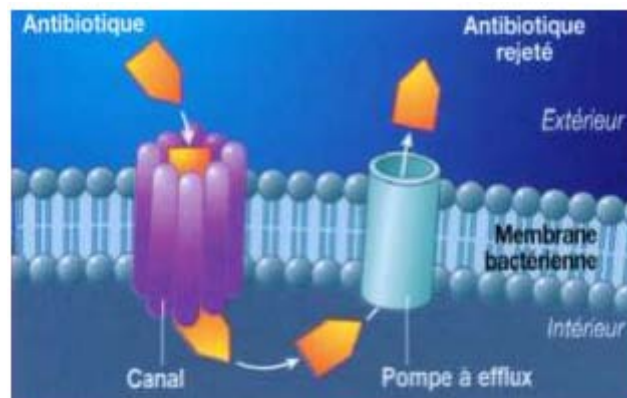


Figure 27 : La résistance par efflux actif

🚦 La réduction de la perméabilité membranaire :

Contrairement aux bactéries gram positives, dont la structure enveloppante est assez simple, composée d'une paroi externe épaisse de peptidoglycane que les antibiotiques traversent par simple diffusion, les bactéries gram négatives jouissent quant à elles d'une enveloppe plus complexe et plus difficilement franchissable. Ainsi, au sein des bactéries gram négatives, les antibiotiques hydrophiles pénètrent dans la bactérie via des protéines transmembranaires nommées porines, alors que les molécules hydrophobes diffusent simplement à travers la couche phospholipidique. La membrane externe de certaines bactéries telles que *P. aeruginosa* est moins perméable que celle d'autres espèces, ce qui lui confère un niveau moins élevé de sensibilité aux antimicrobiens. En outre des mutations au niveau des gènes qui codent pour les porines et qui conduisent à leur perte, ou à la réduction de leur taille ou encore à une diminution de leur expression, se traduiront par l'acquisition de bas niveaux de résistance vis-à-vis de nombreux antibiotiques. Citons comme exemple, la réduction de l'expression de la porine chez *E. coli* qui entraîne une réduction de sensibilité aux quinolones, aux bêta-lactames, aux tétracyclines et au chloramphénicol. La diminution de la perméabilité est donc un mécanisme de résistance cliniquement très important chez les bactéries gram négatives et plus précisément chez *P. aeruginosa* et les *Enterobacteriaceae*, étant donné le large spectre d'antibiotiques qu'elle cible [13] [14].

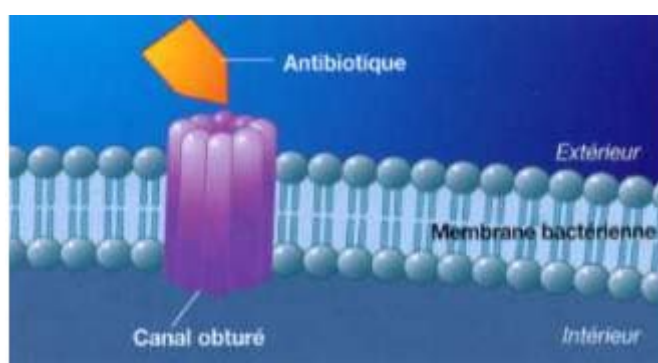


Figure 28: La résistance par la réduction de la perméabilité membranaire

✚ Autre mécanisme « l'altruisme » :

Outre ces mécanismes très bien décrits, les bactéries très résistantes sont capables de synthétiser l'indole en très grande quantité pour subvenir aux besoins des bactéries sensibles. Seule une minorité d'individus hautement résistants se distinguent, et ces mutants (moins de 1% de l'ensemble) aident les autres en produisant ainsi l'indole, qui aide les cellules à lutter contre le stress oxydatif et à se débarrasser des antibiotiques. Cela évite aux plus faibles de mourir et leur donne du temps pour acquérir à leur tour des résistances. Ce composé organique possède une double fonction de résistance : efflux des antibiotiques et activation d'une voie métabolique empêchant la synthèse de radicaux libres qui peut être favorisée par l'antibiotique [15].

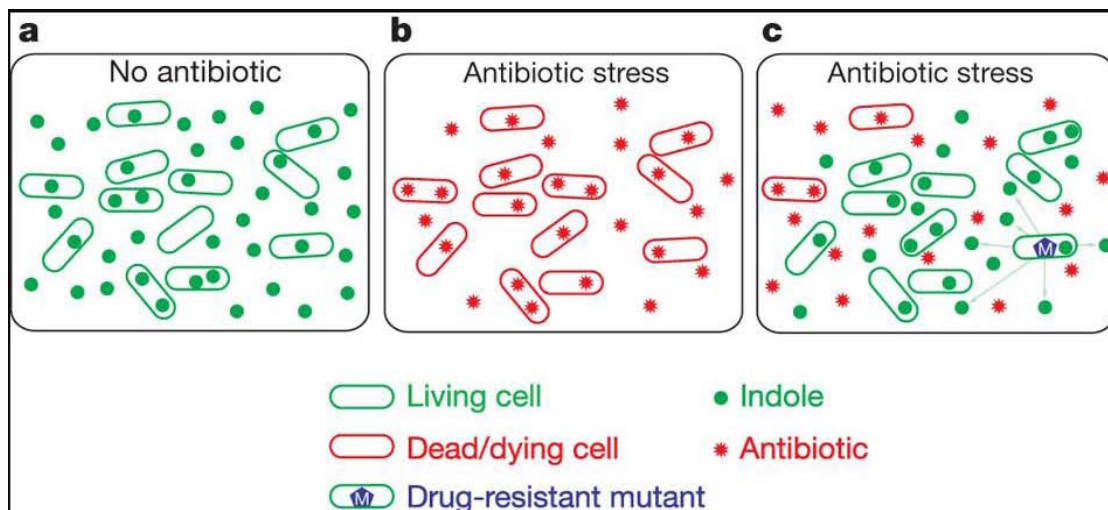


Figure 29 : Représentation de l'altruisme

a : Cellules sans antibiotiques b : Cellules en présence de l'antibiotique soumise au stress oxydatif

c : Cellules sans antibiotique distribuant de l'indole à celles soumises au stress oxydatif de l'antibiotique

II. Les différents types de résistance bactérienne :

Au début des années 2000, la définition d'une bactérie multirésistante (BMR) était peu consensuelle et non harmonisée entre les études. Une définition courante était l'accumulation de plusieurs mécanismes de résistance acquis à plusieurs classes d'antibiotiques, en général au moins trois classes ou plus. Un consensus d'experts réunis par le Center for Disease Control (CDC) aux États-Unis et l'European Centre for Disease Control (ECDC) a édicté en 2011 des définitions précises des bactéries à considérer comme « BMR », ainsi que «

BHR » et « PDR » [16].

Les méthodes utilisées afin de caractériser ces bactéries comme étant sensible aux antibiotiques ou ayant une résistance intermédiaire ou totale, sont fournies par European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA), le clinical and laboratory standards institute (CLSI).

1. Les Bactéries multirésistantes :

Sont ainsi à considérer comme « BMR » des bactéries résistantes à au moins une molécule antibiotique appartenant à plus de trois classes différentes parmi les classes habituellement actives sur cette bactérie. Sont ainsi notamment considérées comme « BMR », les *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM), les *entérobactéries* productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EB-BLSE), et les bacilles à Gram négatif non fermentant (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* multirésistants aux antibiotiques [16].

2. Bactéries hautement résistantes :

Les bactéries hautement résistantes émergentes (BHRe) ou plus communément appelées XDR pour Extensively Drug Resistant, sont des bactéries sensibles à une ou deux classes d'antibiotiques maximum, ce sont donc des bactéries pour lesquels la thérapeutique va s'avérer très restreinte afin d'éviter de transformer ces bactéries en bactéries pan-résistantes. Parmi les BHRe on retrouve, les *entérobactéries* productrices de carbapénémases (EPC) et l'*Enterococcus*

faecium résistant aux glycopeptides (ERG), les BHRs sont des bactéries commensales du tube digestif, leur prévalence est actuellement faible, 0.7% pour les EPC (enquête transréseaux Onerba/SFM de 2013) et moins de 1% (rapport ECDC/Ears-net 2016) pour les ERG, mais en constante augmentation [17][18].

3. Les bactéries pan-résistantes :

Du préfixe grec 'pan', qui signifie 'tout', la pan résistance (PDR) signifie «résistant à tous les agents antimicrobiens». Concrètement, ce terme désigne que, pour qu'un isolat bactérien soit qualifié comme PDR, il doit être testé et trouvé résistant à tous les agents approuvés [19].

Le tableau III : résumé des degrés de résistance des bactéries aux antibiotiques

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

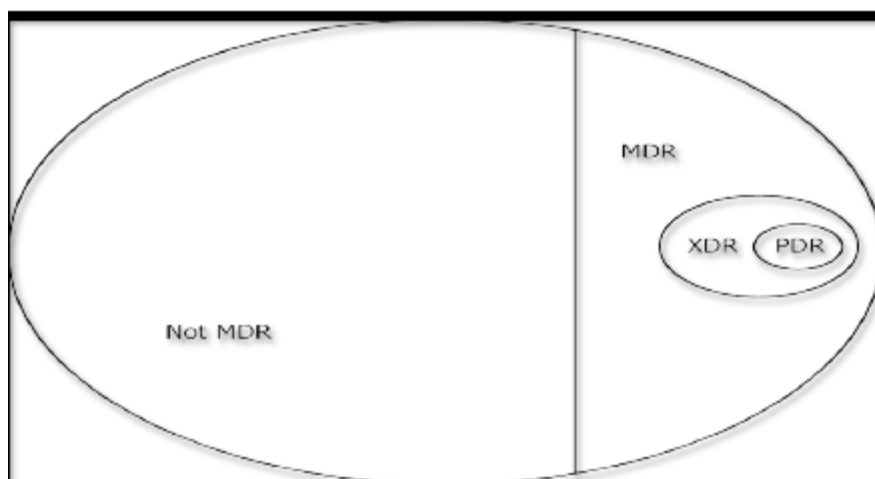


Figure 30 : Diagramme montrant la relation entre MDR, XDR et PDR

III. Mécanisme de résistance des différents BMR :

1. Le *staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (*SARM*) :

Staphylococcus aureus est un pathogène redoutable qui a su développer des résistances à chaque nouvel antibiotique introduit depuis un demi-siècle. La plasticité de son génome lui confère la capacité d'acquérir des gènes de résistance aux antibiotiques et de développer des mécanismes de régulation pour s'adapter à des concentrations croissantes d'antibiotique. Ainsi sont apparus les *staphylocoques* résistants à la pénicilline, grâce à l'acquisition d'une pénicillinase plasmidique.

Par la suite sont apparues les souches de *S. aureus* multirésistantes : la résistance à la pénicilline était alors associée à la résistance à la streptomycine, à l'érythromycine, à la tétracycline, au chloramphénicol ainsi qu'aux sulfamides. Plus tard l'introduction de la méticilline, mais à peine un an plus tard, les premières souches hospitalières résistantes à la méticilline (*SARM*) sont apparues. *S. aureus* diversifie son génome grâce aux échanges de matériel génétique avec d'autres espèces bactériennes par des phénomènes de transfert horizontal de gènes [20]. L'origine de cette résistance a été identifiée : les *SARM* ont acquis le gène *mecA*, fragment d'ADN codant pour une protéine liant la pénicilline additionnelle PLP2a qui est une transpeptidase ayant une faible affinité vis-à-vis des β -lactamines (Figure 24).

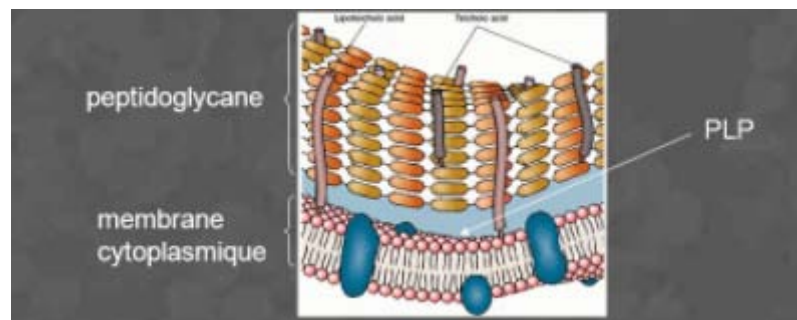


Figure31 : Résistance à la méticilline par synthèse d'une 5ème PLP

2. *Entérobactéries* productrices de BLSE :

Les *EB-BLSE* sont une grande famille très hétérogène d'enzymes bactériennes, elles sont induites soit par des plasmides, soit par la mutation du génome naturel codant pour une bêta-lactamase. Les deux mécanismes confèrent aux bactéries touchées la capacité d'hydrolyser une grande variété de pénicillines et de céphalosporines. La majorité des *EB-BLSE* sont le résultat de mutations génétiques de bêta-lactamases naturelles, en particulier de TEM-1, TEM-2 et SHV-1. Elles sont très actives contre les pénicillines et moyennement actives contre les céphalosporines de première génération. Les mutations génétiques à l'origine des BLSE élargissent le spectre de ces enzymes et touchent également les céphalosporines de troisième génération (ceftazidime et céfotaxime) et les monobactames (aztréonam). Les bactéries produisant une BLSE n'hydrolysent pas les céphamycines (céfoxitine) ni les carbapénèmes (Imipénème) et elles sont inhibées par l'acide clavulanique, le tazobactam et le sulbactam, ces trois derniers étant les inhibiteurs de bêta-lactamases. La présence de BLSE est aussi fréquemment associée à la résistance aux fluoroquinolones [20].

3. Entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC) :

Chez les *entérobactéries*, la résistance aux carbapénèmes fait intervenir

deux mécanismes principaux : une diminution qualitative et/ou quantitative de la perméabilité membranaire bactérienne associée à la surexpression d'enzymes possédant une très faible activité hydrolytique vis-à-vis des carbapénèmes, ou l'acquisition de gènes codant pour des enzymes pouvant hydrolyser les carbapénèmes : les carbapénèmases [21].

4. Enterococcus faecium résistant aux glycopeptides (ERG) :

Les entérocoques sont des bactéries cocci à Gram positif, l'intérêt clinique pour ces deux bactéries resterait limité si ce n'était l'émergence progressive de la résistance, d'abord dans les années 1970 à l'amoxicilline et à haut niveau aux aminosides chez *E. faecium*, puis dans les années 1980 aux États-Unis à la vancomycine, dernier antibiotique actif sur ces souches. Ces *entérocoques* résistants à la vancomycine concernent surtout *E. faecium* et à un moindre degré *E. faecalis*. Les gènes de résistance (codés de vanA à vanG) permettent à la bactérie de synthétiser des précurseurs modifiés du peptidoglycane, cible d'action des glycopeptides, entraînant une diminution de leur affinité. Le gène vanA est le plus fréquent et confère aux souches une résistance de haut niveau à la vancomycine et la teicoplanine [22].

5. Pseudomonas aeruginosa résistant à la ceftazidime (PARC) :

Au cours des dernières décennies, *Pseudomonas aeruginosa* s'est imposé comme un pathogène hospitalier très important, du fait de la fréquence et de la gravité des infections causées. C'est un bacille à Gram négatif rustique, ubiquitaire, saprophyte et naturellement résistant aux antibiotiques. *P. aeruginosa* se distingue, par sa capacité à acquérir des résistances aux antibiotiques, et par la multiplicité de ses facteurs de virulence (adhérence, persistance en milieu hostile, formation de biofilms, sécrétion d'enzymes et de toxines notamment

nécrosantes), La pression de sélection induite par une ou plusieurs antibiothérapies préalables est le principal facteur de risque d'infection à *PARC* [23].

6. *Acinetobacter baumannii* multirésistant aux bêta-lactamines (ABMR) :

L'*Acinetobacter baumannii* est un coccobacille à Gram négatif non fermentant, saprophyte, ubiquitaire qui a attiré énormément d'attention comme étant le plus important pathogène bactérien émergent [24].

Les mécanismes de résistance sont extrêmement nombreux : production de céphalosporinases, production de pénicillinases plasmidiques, acquisition de plasmides ou de transposons codant pour des enzymes modifiant les aminosides, mutations de l'ADN-gyrase provoquant une résistance aux quinolones, résistance plasmidique au triméthoprim, transposon codant pour une acétyltransférase inhibant le chloramphénicol, mécanismes d'imperméabilité et les mécanismes d'efflux [25].

IV. Tigécycline :

1. Propriétés pharmacodynamiques :

a) Structure chimique et mécanisme d'action :

La tigécycline est un nouvel antibiotique bactériostatique semi synthétique de la minocycline appartenant à la famille des glycylicyclines. A l'image des cyclines, la structure chimique de la tigécycline est composée des 4 noyaux centraux carbocycliques. Mais, l'élément spécifique de la tigécycline est la présence en position D-9 d'un groupement N-alkylglycylamide (figures 32) d'où le nom de glycylicycline de cette famille d'antibiotiques C'est par le biais de ce groupement chimique que la tigécycline englobe un large spectre et reste insensible vis-à-vis de certains mécanismes de résistance bactérienne.

Le mécanisme d'action est comparable aux cyclines. La tigécycline inhibe la synthèse protéique bactérienne en se fixant sur la sous unité ribosomale 30S avec une affinité cinq fois plus importante que celle des cyclines. La tigécycline est bactériostatique in vitro [25].

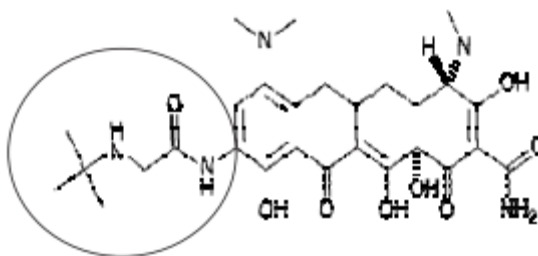


Figure 32 : Structure chimique de la Tigécycline

b) Spectre d'activité :

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces; il est donc utile de disposer d'information sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Elle possède un spectre très large comprenant l'ensemble des cocci à Gram positif (CG+), en particulier staphylocoque et entérocoque, quelles que soient leurs sensibilités aux pénicillines et aux glycopeptides, ainsi qu'une grande partie des bacilles à Gram négatif (BGN) et des anaérobies. Certaines espèces sont cependant inconstamment sensibles, Quant à *Pseudomonas aeruginosa*, il présente une résistance naturelle à la tigécycline [29].

Le tableau IV : les souches sensibles et résistantes à la tigécycline.

Classes
Espèces habituellement sensibles :
<u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Enterococcus</i> sp† <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> * Groupe des <i>Streptococcus anginosus</i> * (dont <i>S. anginosus</i> , <i>S. intermedius</i> et <i>S. constellatus</i>) <i>Streptococcus pyogenes</i> * Streptocoques du groupe viridans <u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Citrobacter koseri</i> <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> * <u>Anaérobies</u> <i>Clostridium perfringens</i> † <i>Peptostreptococcus</i> sp† <i>Prevotella</i> sp
Espèces inconstamment sensibles
<u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus</i> sp <i>Providencia</i> sp <i>Serratia marcescens</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <u>Anaérobies</u> Groupe des <i>Bacteroides fragilis</i> †
Espèces naturellement résistantes
<u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

c) Concentration critique :

Les concentrations critiques déterminées par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) sont les suivantes : *Staphylococcus* sp : S ≤ 0,5 mg/l et R > 0,5 mg/l *Streptococcus* sp autres que *S. pneumoniae* : S ≤ 0,25 mg/l et R > 0,5 mg/l *Enterococcus* sp : S ≤ 0,25 mg/l et R > 0,5 mg/l *Enterobacteriaceae* : S ≤ 1(^) mg/l et R > 2 mg/l. (^) La tigécycline a une activité in vitro diminuée vis-à-vis des *Proteus*, *Providencia*, et *Morganella* sp.

Il a été constaté une efficacité clinique sur les bactéries anaérobies dans les infections intra-abdominales polymicrobiennes, mais sans corrélation entre les valeurs des CMI, les données de pharmacocinétique et de pharmacodynamie et les résultats cliniques. Par conséquent, aucune concentration critique pour les bactéries anaérobies n'est proposée. Il est à noter que les distributions de CMI pour les bactéries des genres *Bacteroides* et *Clostridium* sont larges et peuvent comprendre des valeurs supérieures à 2mg/l de tigécycline. L'efficacité clinique de la tigécycline sur les *entérocoques* est peu démontrée. Une efficacité clinique a cependant été observée dans les infections intra-abdominales polymicrobiennes [29].

J.-P. Stahl / Médecine et maladies infectieuses 35 (2005) 62-67

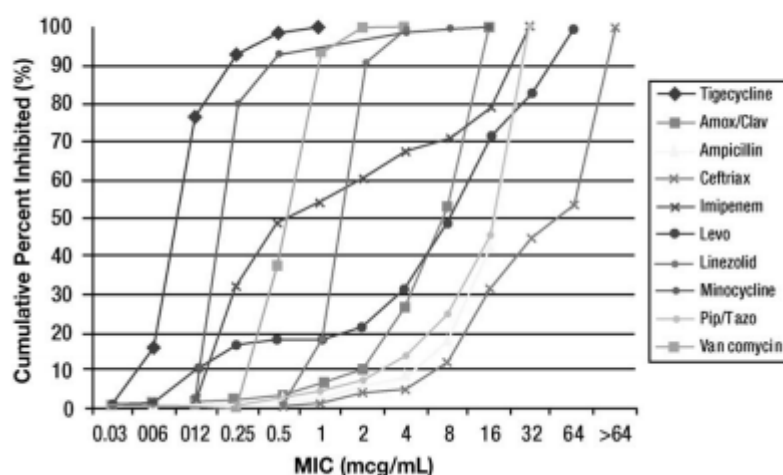


Figure 33 : Activité in vitro de la tigécycline et d'antibiotiques comparateurs contre 309 isolats de SARM : pourcentage cumulé d'inhibition (%) en fonction du CMI exprimé en µg/ml).

d) Tolérance :

La tigécycline peut entraîner des effets indésirables similaires aux antibiotiques de la classe des tétracyclines. Ces effets peuvent être une photosensibilité, un syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne, une pancréatite, un effet anti-anabolique pouvant entraîner une augmentation de l'urée sanguine, une azotémie, une acidose et une hypophosphatémie [30].

D'autres effets indésirables rares du médicament ont été observés :

- ✓ Organisme entier : infection, fièvre, asthénie, choc septique, inflammation au point d'injection, douleur au point d'injection, réaction au point d'injection, frissons, œdème au point d'injection, phlébite au point d'injection, douleur, candidose, douleur thoracique, frissons et fièvre, malaise, péritonite, réaction allergique [30].
- ✓ Appareil cardiovasculaire : thrombophlébite, hypertension, hypotension, bradycardie, vasodilatation, tachycardie, fibrillation auriculaire, bloc A-V du 1er degré, insuffisance cardiaque congestive, résultats d'électrocardiogramme anormaux, palpitations, intervalle QT prolongé, bradycardie sinusale, syncope, tachycardie sinusale, extrasystoles ventriculaires [30].
- ✓ Appareil digestif : dyspepsie, candidose buccale, constipation, bouche sèche, jaunisse, selles anormales, distension abdominale, incontinence fécale, flatulences, reflux gastro-œsophagien, glossite, insuffisance hépatique, atteinte hépatique, mucite, pancréatite, colite pseudomembraneuse [30].
- ✓ Sang et système lymphatique : éosinophilie, prolongation du temps de Quick, anémie, leucocytose, leucopénie, élévation du rapport normalisé international (RNI), thrombocytopénie, trouble de la coagulation, ecchymoses, hémolyse, neutropénie, diminution de la prothrombine, diminution du temps de Quick Métabolisme et nutrition : élévation de l'AUS, hypoprotéinémie, élévation de la créatinine, hypocalcémie, hyperkaliémie, hyponatrémie, œdème périphérique, hypoglycémie, hypokaliémie, augmentation du taux de créatine phosphokinase, anomalies de la cicatrisation, hyperglycémie, hyperphosphatémie, hypophosphatémie [30].
- ✓ Appareil locomoteur : myalgie Système nerveux : étourdissements, somnolence, insomnie, nervosité, tremblements, secousses musculaires, vertige [30].

Place de la tigécycline dans le traitement des infections à bactéries multirésistantes

- ✓ Appareil respiratoire : accroissement de la toux, dyspnée, hoquet, épanchement pleural, pneumonie, signe physique pulmonaire, pharyngite, augmentation des expectorations [30].
- ✓ Peau et annexes cutanées : prurit, sudation, urticaire, dermatite fongique, herpès, éruption maculopapuleuse, éruption prurigineuse, changement de couleur de la peau
- ✓ Sens : altération du goût, trouble de la vue [30].
- ✓ Appareil génito-urinaire : vaginite, anomalies fonctionnelles rénales, infections des voies urinaires, diminution de la clairance de la créatinine, leucorrhée, polyurie, œdème scrotal, trouble vulvo-vaginal, vulvo-vaginite [31].

Tableau V : Incidence (%) des effets indésirables constatés chez des patients recevant TYGACIL.

Manifestations indésirables	TYGACIL ^a (n = 2 514)	Traitement de référence (n = 2 307)
Quelconques	41,0	32,4
Organisme entier	6,2	6,1
Douleurs abdominales	1,2	0,6
Céphalées	1,2	1,7
Appareil cardiovasculaire	3,7	5,0
Phlébite	1,5	2,3
Appareil digestif	27,2	14,9
Nausées	18,9	7,8
Vomissements	12,4	4,2
Diarrhée	6,2	4,9
Anorexie	1,1	0,2
Anomalies fonctionnelles hépatiques	1,0	0,8
Sang et système lymphatique	6,0	5,0
Thrombocytémie	2,1	1,8
Prolongation du temps de céphaline activée (TCA)	1,0	0,4
Métabolisme et nutrition	8,7	7,5
Élévation de la lactico-déshydrogénase	1,4	1,0
Élévation des phosphatases alcalines	1,9	1,5
Élévation de la SGPT ^b	2,5	3,4
Élévation de la SGOT ^b	2,2	3,3
Élévation de l'amylase	1,4	1,0
Bilirubinémie	1,3	0,2
Peau et annexes cutanées	2,7	3,8
Éruption cutanée	1,2	1,7
Appareil génito-urinaire	1,4	0,8
Candidose vaginale	1,0	0,6

Un avis de la Food and Drug Administration (FDA) rapporte une augmentation du risque de mortalité associée à la tigécycline, révélée par une analyse regroupant treize études de phase III et IV. La différence du risque de mortalité toutes causes confondues est statistiquement significative. Ce problème touche principalement les patients souffrant de pneumonie nosocomiale, particulièrement ceux avec ventilation assistée, et les patients atteints d'infections dues à des pathogènes résistants (SARM/entérocoque résistant à la vancomycine). Malgré l'absence de différence statistique quant aux types d'infections, il touche également les patients ayant développé des infections de la peau et des annexes cutanées, des infections intra-abdominales et du pied diabétique. La cause de cette hausse de mortalité n'est pas encore déterminée mais semblerait liée à la progression de l'infection. La FDA rapporte que l'activité généralement bactériostatique de la tigécycline pourrait constituer l'une des hypothèses pouvant expliquer cette différence dans la mortalité [31].

e) Résistance :

Au cours des dernières décennies, l'émergence de la résistance à la tigécycline a été signalée dans le monde entier mais on dispose de peu de données sur la base moléculaire de la résistance à la tigécycline.

Des altérations des nucléotides et des acides aminés dans le système à deux composants AdeRS peuvent conduire à la surexpression de adeABC et à la résistance à la tigécycline. En outre, il a été constaté que d'autres mécanismes de diminution de la sensibilité à la tigécycline, tels qu'un niveau élevé de la pompe RND, la présence des gènes tet(X1) ou tetA, une mutation du gène trm codant pour la méthyltransférase S-adenosyl-L-méthionine (SAM) dépendante, et une mutation du gène plsC codant pour la 1-acyl-sn-glycérol-3-phosphate acyltransférase, ont été détectés dans les isolats cliniques d'*A. baumannii* [32].

In vitro, la résistance à la tigécycline par mutation est très difficile à sélectionner. Malgré tout, de rares cas de résistance acquise ont été détectés après traitement chez plusieurs souches cliniques d'entérobactéries, notamment *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes* et *Enterobacter cloacae*. La diminution de la sensibilité au sein de ces souches est due à la

surexpression du système de pompes d'efflux AcrAB-TolC . Une diminution de sensibilité similaire a aussi été rapportée chez quelques isolats multirésistants d'*A. baumannii* (systèmes de pompe d'efflux AdeABCet AdeIJK). À noter que la présence de déterminants de résistance aux beta lactamines (exemple, *mecA*) ou aux glycopeptides (exemple, *vanA*) des bactéries à Gram positif ainsi que la présence de *BLSE*, de céphalosporinases hyperproduites ou de diminution de sensibilité aux carbapénèmes chez les bactéries à Gram négatif n'altère pas ou peu l'activité de la tigécycline [37].

2. Propriétés pharmacocinétiques :

a) Absorption :

La tigécycline étant administrée par voie intraveineuse, son taux de biodisponibilité est de 100 % [85].

b) Distribution :

In vitro, le taux de fixation de la tigécycline aux protéines plasmatiques varie d'environ 71 % à 89 % aux concentrations observées dans les études cliniques (0,1 à 1,0 µg/mL). Les études de pharmacocinétique réalisées chez des animaux et des humains ont démontré que la tigécycline se distribue facilement dans les tissus. Chez des rats recevant une seule ou plusieurs doses de ¹⁴C-tigécycline, la radioactivité s'est bien distribuée dans la plupart des tissus, et l'exposition globale la plus élevée a été observée dans les os, la moelle osseuse, la glande thyroïde, les reins, la rate et les glandes salivaires. Chez l'humain, le volume de distribution de la tigécycline à l'état d'équilibre était de 500 à 700 L (7 à 9 L/kg) en moyenne, ce qui révèle une grande distribution de la tigécycline en dehors du plasma et dans les tissus.

Dans une étude sur une seule dose, des sujets ont reçu 100 mg de tigécycline avant de subir une intervention médicale ou une intervention chirurgicale non urgente pour l'extraction de tissu. Les concentrations tissulaires de tigécycline 4 heures après son administration ont été mesurées dans les prélèvements tissulaires et liquides suivants : vésicule biliaire, poumon, côlon, liquide synovial et os. Les concentrations de la tigécycline étaient plus élevées dans les

tissus suivants que dans le sérum : vésicule biliaire (38 fois, n = 6), poumon (8,6 fois, n = 1) et côlon (2,1 fois, n = 5) [85].

c) Métabolisme :

La tigécycline n'est pas métabolisée dans une grande mesure. Seules des traces de métabolites ont été retrouvées dans des études in vitro sur des microsomes hépatiques humains, des tranches de foie et des hépatocytes. Chez des hommes sains recevant de la ¹⁴C-tigécycline, la tigécycline était la principale substance radiomarquée retrouvée dans l'urine et les fèces, mais un glucuronide, un métabolite N-acétylé et un épimère de la tigécycline (pas plus de 10 % de la dose administrée chacun) étaient aussi présents [85].

d) Élimination :

La récupération de toute la radioactivité dans les fèces et l'urine après l'administration de ¹⁴C-tigécycline indique que 59 % de la dose est éliminée par voie biliaire et fécale et que 33 % est excrétée dans l'urine. En général, la principale voie d'élimination de la tigécycline est l'excrétion biliaire de la molécule inchangée. La glucuronoconjugaison et l'excrétion rénale de la tigécycline inchangée sont des voies secondaires [85].

3. Usage de la Tigécycline :

a) Indication:

Actuellement, les indications de la tigécycline en France et en Europe selon l'AMM restent limitées aux infections compliquées de la peau et des tissus mous et aux infections intra-abdominales à l'exclusion des infections du pied des patients diabétiques. Aux États-Unis, la molécule approuvée pour ces indications en 2005 bénéficie d'une extension d'utilisation pour les pneumonies bactériennes communautaires. Des études prospectives de phase III, de non-infériorité en double aveugle et randomisées ont permis de valider ces indications[30][49].

Les recommandations récentes de l'Infectious Disease Society of America (IDSA) et de la Surgical Infection Society (SIS) sur les infections intra-abdominales placent la tigécycline comme

traitement envisageable pour des infections intra-abdominales communautaires de gravité faible à modérée. Le profil de la molécule en fait cependant un agent de choix en réanimation : bonne diffusion tissulaire, pas d'adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale, large spectre d'activité sur des bactéries résistantes [30].

Pour limiter l'émergence de bactéries résistantes et préserver l'efficacité de tigécycline et des autres agents antibactériens, il convient d'utiliser tigécycline seulement contre les infections causées par des bactéries dont on sait ou dont on soupçonne fortement qu'elles sont sensibles à ce produit. Lorsque des cultures ou des antibiogrammes ont été réalisés, leurs résultats devraient guider le choix ou l'adaptation du traitement antibiotique. À défaut de tels résultats, les données épidémiologiques et les profils de sensibilité locaux pourraient faciliter le choix empirique du traitement. On doit faire des prélèvements appropriés pour procéder à un examen bactériologique afin d'isoler et d'identifier les microorganismes en cause et de déterminer leur sensibilité à la tigécycline, une fois les résultats de cet examen connus, le traitement antimicrobien doit être ajusté si nécessaire. Un traitement par tigécycline peut être commencé de manière empirique avant que les résultats soient connus. La tigécycline exerce une activité in vitro réduite sur les espèces de *Proteus*, de *Providencia* et de *Morganella*. *Pseudomonas aeruginosa* présente une résistance inhérente à TYGACIL [31].

b) Posologie et administration :

✓ Posologie recommandée :

La posologie actuellement retenue est la suivante : une dose de charge initiale de 100 mg, suivie d'une dose de 50 mg toutes les 12 heures pendant 5 à 14 jours. Les durées de traitement sont fondées sur les durées au cours des principales études cliniques d'enregistrement de la molécule. Aucune étude n'est actuellement disponible pour juger de la durée optimale de traitement. Des traitements prolongés de plus de 30 jours ne rapportent pas d'effets indésirables particuliers [31].

✓ **Considérations posologiques :**

Sur la base des données pharmacocinétiques collectées chez des patients atteints d'une insuffisance hépatique grave (classe C selon la classification de Child-Pugh), la dose de la tigécycline doit être modifiée chez ces patients [31].

✓ **Insuffisance hépatique :**

Aucun ajustement posologique de tigécycline n'est justifié en présence d'une insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A ou B selon la classification de Child-Pugh) [31].

En raison du profil pharmacocinétique de la tigécycline observé chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave (classe C selon la classification de Child-Pugh), la posologie doit être modifiée comme suit : 100 mg suivis de 25 mg toutes les 12 heures. Ces patients doivent être traités avec prudence et leur réponse au traitement doit être surveillée [31].

✓ **Insuffisance rénale :**

Sur la base des données pharmacocinétiques, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie de la tigécycline pour les insuffisants rénaux ou les hémodialysés[31].

✓ **Autre :**

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie de la tigécycline en fonction de l'âge (adultes de 18 ans ou plus), du sexe ou de la race [31].

✓ **Administration :**

Les perfusions intraveineuses de TYGACIL doivent être administrées en 30 à 60 minutes toutes les 12 heures. TYGACIL peut être administré au moyen d'une tubulure spéciale ou d'un site d'injection en Y. Si la même tubulure est utilisée pour la perfusion séquentielle de plusieurs médicaments, il faut la rincer avant et après la perfusion de TYGACIL avec du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection USP ou du dextrose à 5 % pour injection USP. La solution choisie doit être compatible avec TYGACIL et les autres médicaments administrés dans cette tubulure [31].

c) Efficacité anti-infectieuse :

Les données de surveillance de la résistance à la tigécycline (Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial [T.E.S.T.] 2004–2014) dans le monde et en Europe montrent que la tigécycline

est active sur toutes les souches de staphylocoques résistantes à la méticilline et sur la quasi-totalité des souches résistantes à la vancomycine. Pour les *entérocoques*, quelques souches résistantes ont été isolées, mais d'une façon générale, la tigécycline est active sur les souches amoxicilline-résistante et sur les *entérocoques* résistant à la vancomycine. Pour les entérobactéries, la situation est un peu plus complexe. Dans le cadre du réseau de surveillance SENTRY, sur plus de 14 000 souches européennes d'entérobactéries (dont environ 2000 obtenues dans des laboratoires français), 98 % des souches étaient sensibles (S), 1,4 % intermédiaire (I) et 0,3 % résistante (R), selon les seuils de l'EUCAST. Parmi les 280 souches d'entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) était : 88,6 % de souches S, 8,2 % de souches I, 3,6 % de souches R [14]. Pour ces EPC, la colistine restait active sur 74 % des souches, la gentamicine sur 61 % et les bêtalactamines sur moins de 1 %. La sensibilité in vitro est globalement bonne, voire excellente sur *E. coli*, en présence ou non de mécanismes de résistance aux céphalosporines de 3e génération (C3G). Cependant, il existe une résistance pour plus de 20 %-25% des souches d'*Enterobacterspp*, *Klebsiella spp* et dans le groupe comprenant les genres *Proteusspp*, *Providenciaspp*, *Morganella spp* et *Serratia spp*, la sensibilité n'est plus que de 50 %. La présence d'une bêtalactamase à spectre étendu est associée à une augmentation de la fréquence de résistance. Si l'on s'intéresse aux résultats spécifiques de réanimation, dans une cohorte observationnelle (2008-2010) française multicentrique de 156 patients, on retrouvait les mêmes profils de résistance, avec une sensibilité globale in vitro d'environ 75% pour les entérobactéries et supérieure à 95 % pour *E. coli* (qui représentant 50 % des souches d'entérobactéries). Par contre, l'incidence de la sensibilité était moins bonne pour *Klebsiella spp* (61 %), *Citrobacter* (50 %) et *Serratia spp* (33 %), alors que cinq des huit souches de *Stenotrophomonasmaltophilia* isolées étaient sensibles [33][34].

d) Population cible :

Le nombre de patients susceptibles de recevoir tigécycline est restreint compte tenu du pourcentage assez faible de patients éligibles à ce traitement (formes cliniques compliquées à germes sensibles à la tigécycline et lorsqu'il n'existe aucune alternative thérapeutique). Au sein du marché des antibiotiques, tigécycline représente 14 365 journées de traitement en cumul mobile annuel [32].

La durée moyenne de traitement avec tigécycline étant d'environ 10 jours, le nombre de patients actuellement traités par tigécycline est estimé à environ 1400 patients par an. Cette estimation ne permet pas de distinguer les prescriptions dans les indications validées des prescriptions hors-AMM. A titre indicatif, selon les résultats d'une étude d'utilisation de tigécycline en Europe réalisée sur 23 714 patients hospitalisés en 2008, 38,7 % des patients ont été traités dans des indications de l'AMM et 61,4 % hors-AMM [32].

DISCUSSION DE NOS RESULTATS :

I. Incidence globale des BMR :

La fréquence des BMR varie selon les pays, les hôpitaux et les services, et reste influencée par différents facteurs de risque. La présente étude porte sur l'ensemble des bactéries isolées des prélèvements reçus au niveau du laboratoire de bactériologie de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech.

Notre étude rapporte une prévalence élevée des BMR touchant 51% des prélèvements bactériologiques positifs traités pendant cinq années d'étude (2015–2020), une proportion inquiétante qui est probablement due à une déficience générale des mesures d'hygiène hospitalière.

Malgré l'ampleur du sujet et la situation alarmante, les pays du nord de l'Afrique ne disposent pas à l'heure actuelle d'un réseau de surveillance des BMR/BHRe.



Figure 34: les différents réseaux de surveillance des BMR et BHRe à travers le monde

Pour s'approcher de l'état des lieux au niveau de l'Afrique du nord on s'est basé sur des études de qualité réalisées au niveau des hôpitaux universitaires du MAROC, l'ALGERIE et enfin de la TUNISIE.

Maroc :

Une étude rétrospective concernant les BMR en milieu pédiatrique réalisée à l'hôpital universitaire Mohammed VI de Marrakech, a trouvé que sur l'ensemble des germes isolés durant la période de 2010 à 2014, le nombre des BMR retrouvé était de 1271 soit 25,5% de l'ensemble des germes isolés durant cette période [38].

Une étude en 2017 à l'hôpital militaire de Marrakech a rapporté une prévalence de 16% des BMR isolées [39].

Selon une étude rétrospective réalisée au service de réanimation polyvalente de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech a propos de l'incidence des infections a BMR sur une période de 24 mois allant du 1^{er} Janvier 2007 au 31 Décembre 2008, durant cette période l'incidence des BMR était à 8% [40].

Algérie :

Selon une étude descriptive prospective, réalisée au niveau du service de microbiologie du CHU Tlemcen du 15 octobre 2016 au 28 février 2017 (une période de 4 mois et demi) à propos de la prévalence des BMR en réanimation du CHU de TLEMCEM, Le nombre de matériel positif à BMR est de 20 sur un total de 43, donc une prévalence de BMR sur prélèvement de matériels de 46.5% [41].

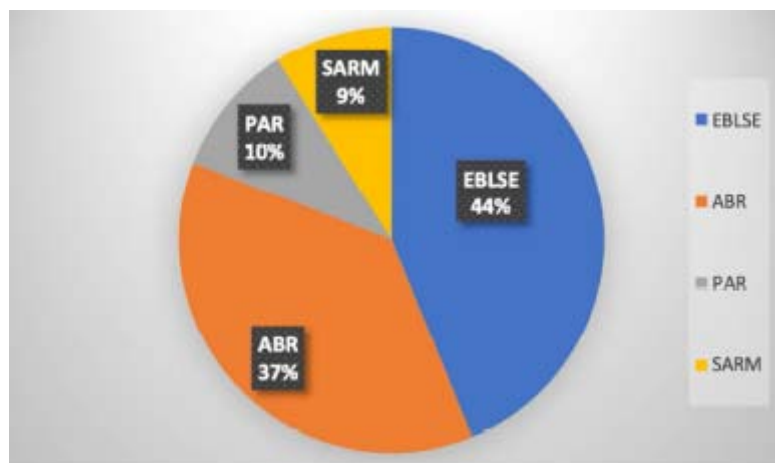


Figure 35: répartition des différents BMR isolés en réanimation du CHU de Tlemcen[97]

Tunisie :

Selon une Étude rétrospective réalisée dans les différentes USI du CHU Fattouma Bourguiba de Monastir–Tunisie intitulée *Bactériémies à bactéries multirésistantes aux unités de soins intensifs* s'étalant sur une période de trois ans (2010–2012), a reporté un taux de 34.8% de BMR isolées.

Afin de pouvoir émettre des conclusions sur l'état actuel des résistances bactériennes aux antibiotiques au niveau de l'Afrique du Nord il faudrait avoir un échantillon statiquement valable. Malgré le nombre faible des échantillons des études citées précédemment, la prévalence des BMR en réanimation restes élevées entre les différents pays et entre les différents structures hospitalières aux seins d'un même pays.

France :

REA–REZO propose une surveillance épidémiologique des infections associées aux soins.

Le rapport de 2017 a objectivé que 1,5% des patients hospitalisés plus de 2 j en réanimation ont présenté une souche de *SARM* (dont plus de 20% sont acquises dans le service), 7,5% d'*EBLSE* et *PARC* 1% [42].

II. Répartition des BMR :

1. Selon la nature bactérienne :

Dans notre étude, au sein des BMR isolées durant la période 2015–2020, ce sont les Entérobactéries qui ont prédominé (79%), suivies par les *ABRM*, *SARM* et enfin les *PARC*.

On a choisi l'exemple du CHU Hassan II de Fès. Ce travail a porté sur les BMR impliquées dans tous types d'infections, donc isolées à partir de divers prélèvements cytotbactériologiques cliniques au Laboratoire Central de Microbiologie du CHU Hassan II de Fès pendant l'année 2012, Les résultats ont révélé que les *Entérobactéries* productrices de *BLSE* étaient les BMR les plus fréquemment isolées (n= 199 ou 47%) ; suivies par le ABMR (n= 163 ou 39%) ; puis les *PARC* (n= 38 ou 9%) ; et enfin du *SARM* (n=18 ou 4%) [44].

Ces résultats étaient différents de ceux trouvés par le Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales (Inter région Ouest) où les *SARM* (61.7 %) étaient nettement supérieurs aux *EBLSE* (13.4 %) alors que *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii* multirésistants ne représentaient respectivement que 9 % et 0.6 % [45].

La prédominance des *EBLSE* dans notre étude s'explique par leur capacité de résistance aux antibiotiques par production des céphalosporinases chromosomiques et/ou plasmidiques et surtout de β -lactamases à spectre élargi.

Au sein des *EBLSE* les bactéries les plus fréquemment isolées sont *Escherichia coli*, qui reste l'espèce bactérienne la plus fréquente au sein des entérobactéries avec un taux d'isolement de 45%, suivie de *Klebsiella pneumoniae* 21%. Cette prédominance est rapportée dans plusieurs études, mais avec des fréquences variant entre 46% et 60% pour *Escherichia coli*, et entre 9% et 28% pour *Klebsiella pneumoniae* [52].

Une thèse de doctorat, menée en Algérie en 2015, a objectivé une prédominance d'*Escherichia coli* avec 43% des *EBLSE*, suivie de *Klebsiella pneumoniae* (30%), certaines études détrônent *Klebsiella pneumoniae* de la place qu'elle occupait en faveur d'*Enterobacter spp* au sein des entérobactéries productrices de *BLSE*. Ce phénomène a été observé en France, aux États-Unis et en Espagne [53].

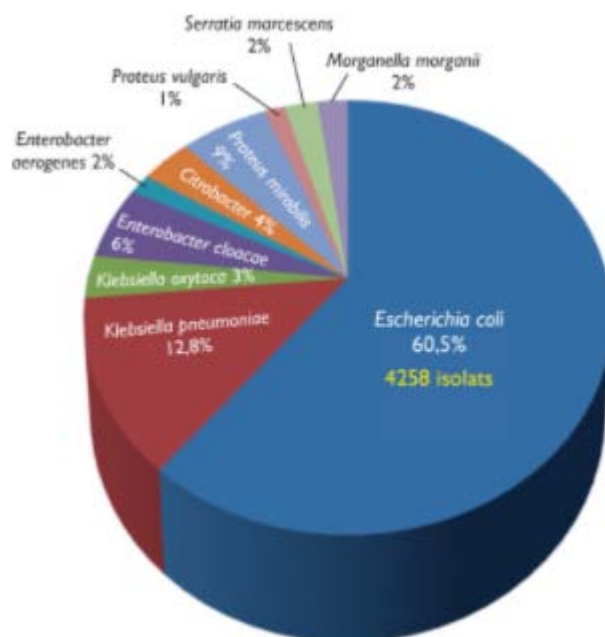


Figure 37 : Nombre d'isolats cliniques *d'entérobactéries* durant l'année 2013 aux Hôpitaux universitaires de Genève

2. Selon le sexe :

En comparant dans notre étude les deux sexes, le sexe masculin était majoritairement prédominant, avec un sex ratio de 1.8. Cette prédominance masculine est rapportée par une étude Canadienne montrant aussi une prédominance masculine avec un pourcentage de 59.3% et un sex ratio de 1.7 [46].

La plupart des études confirme cette observation. Cependant cette supériorité ne nous permet pas de trancher avec certitude sur la responsabilité du sexe quant à l'acquisition de BMR car les données dans la littérature sont insuffisantes [39].

Il n'y a pas une signification précise à cette répartition. Les infections dues aux BMR sont indépendantes du sexe, elles peuvent toucher aussi bien les hommes que les femmes.

3. Selon le service et le site infectieux :

Les BMR isolées au cours de notre étude, sont issues majoritairement des services de réanimation avec un pourcentage de 40% et le plus souvent isolées dans les infections urinaires 52% des isolats.

Ce taux reste proche de celui rapporté dans une étude menée au Canada et où le taux était de 55.5% des BMR isolées en services de réanimation mais provenant majoritairement des prélèvements respiratoires 57.3% [44].

Le BMR ont été retrouvé également en grande partie dans les PDP. Plusieurs études ont rapporté les prélèvements respiratoires comme site principal d'isolement de ce germe [47].

En effet, les services de réanimation regroupent tous les facteurs de risque nécessaires à l'émergence de la résistance et à sa dissémination, notamment, le long séjour, l'utilisation des antibiotiques à large spectre, les procédures invasives, le terrain des patients admis en termes d'immunodépression et des pathologies lourdes.

III. Sensibilité des BMR isolées à la Tigécycline :

1. SARM :

Les *SARM* représentent un important enjeu de santé publique. Ces bactéries dont la résistance est problématique, ont causé pas moins de 90 000 infections aux États-Unis en 2005 avec près de 18 000 décès dus à cette infection.

D'après une étude évaluant les données de méta-analyse, les *SARM* causeraient deux fois plus d'infections que le sida. [48]

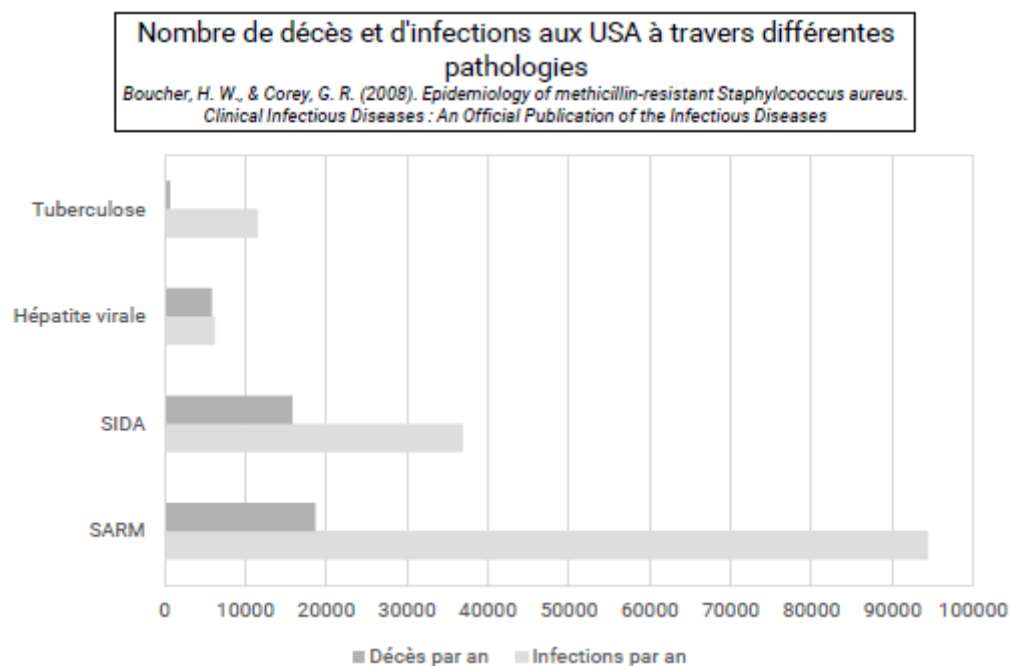


Figure 38: Nombre de décès & infections aux USA par pathologie

Le choix d'un antibiotique contre le *SARM* dépend de plusieurs facteurs dont l'activité in vivo, la pharmacocinétique, l'innocuité, le potentiel de résistance et le coût.

Au cours de notre étude, des co-résistances qui ont été objectivées chez les isolats de *SARM* touchent les céphalosporines les aminosides et l'acide fusidique, et une sensibilité pour la vancomycine (100%) suivie par la linézolide 96%, daptomycine 92% et enfin ta tigécycline 86%.

La tigécycline est active sur *Staphylococcus aureus*, y compris sur les souches méticilline résistantes (*SARM*) [CMI90 = 0,25 µg/ml], l'activité antimicrobienne *anti staphylococcique* de la tigécycline, fondée sur les CMI testées sur 548 souches de *SARM*, était meilleure que la vancomycine (CMI90 = 1 µg/ml) ou le linézolide (CMI90 = 4 µg/ml) [9]. Il n'existe cependant pas d'étude clinique validant la supériorité de la tigécycline sur le *SARM*. Chez 157 patients atteints d'une infection à *SARM*, la tigécycline n'a pas montré de supériorité en termes d'évolution clinique et/ou microbiologique comparativement au linézolide ou à la vancomycine [49].

Florescu et coll. ont publié une étude multicentrique à répartition aléatoire et à double aveugle, qui a permis de recruter 157 patients hospitalisés présentant une infection à *SARM*.

L'objectif était de comparer l'efficacité et l'innocuité de la tigécycline et de la vancomycine, les résultats obtenus montrent un taux de guérison qui a atteint 78,3 % parmi les patients recevant la tigécycline et 86,4 % dans le groupe vancomycine [50].

Une autre étude par Ellis-Grosse et coll qui compare l'efficacité et l'innocuité de la tigécycline associé à l'aztréonam par rapport à la vancomycine, les résultats de cette étude ont montré un taux de guérison clinique comparable dans ces deux populations. Globalement, la tigécycline démontre sa non-infériorité par rapport à la vancomycine en combinaison avec l'aztréonam [50].

Les recommandations du comité de surveillance de l'utilisation des antibiotiques Québec pour le traitement des infections à *SARM*, précise que La vancomycine devrait être l'agent de première intention pour le traitement d'une infection à *SARM* quel que soit le diagnostic, suivie par linézolide et daptomycine, alors que l'emploi de la tigécycline ne devrait être pris en considération que lorsque toutes les autres options disponibles ont dû être écartées [51].

L'avis de la FDA concernant le risque accru de mortalité chez les patients ayant reçu la tigécycline est préoccupant chez les patients avec infections dues à des pathogènes résistants (*SARM/ERV*) traités avec la tigécycline[51].

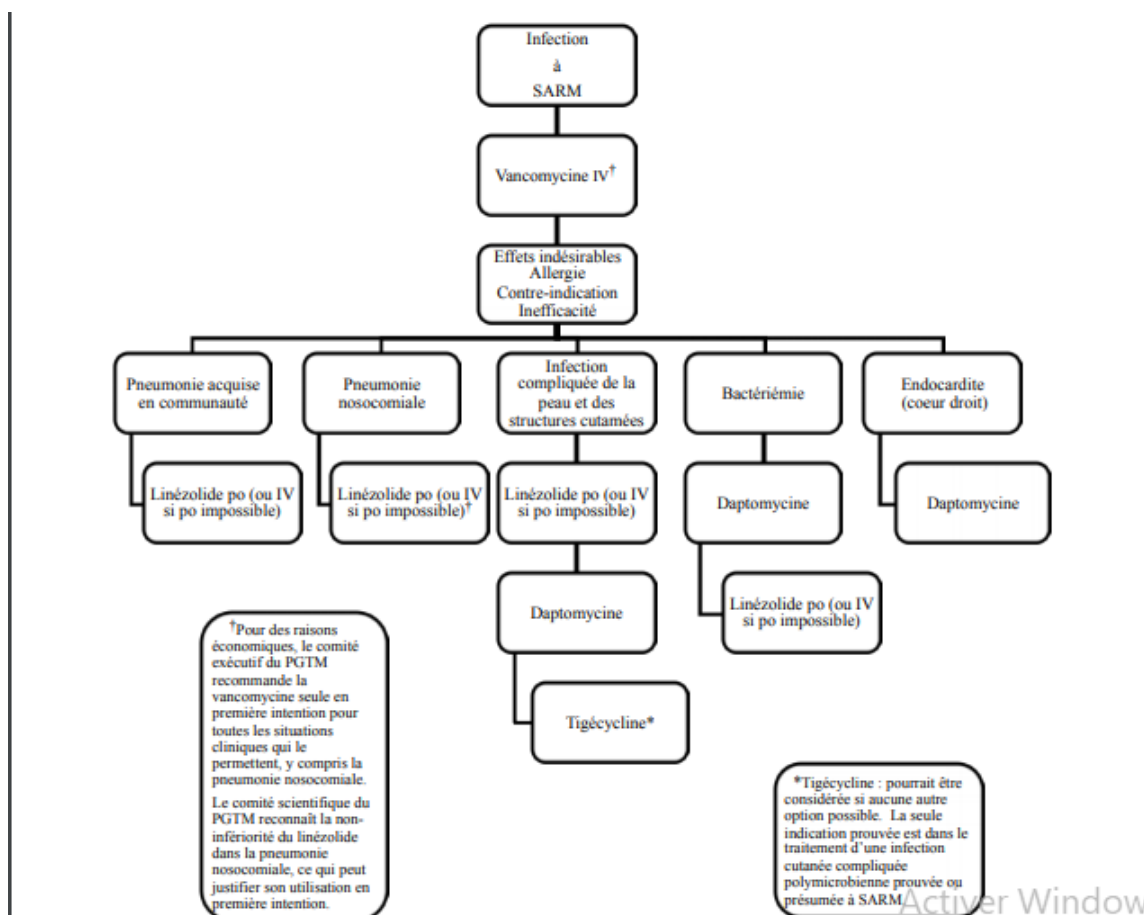


Figure 39 : Algorithme de traitement. Infection à staphylococcus aureus résistant à la méthicilline

Nous concluons donc que la tigécycline reste l'antibiotique de dernier recours dans le traitement des SARM, et la seule indication prouvée de son utilisation, se limite dans le traitement d'une infection cutanée compliquée à SARM [51].

EB BLSE :

Pendant longtemps, la résistance des *EB BLSE* aux carbapénèmes est restée marginale avec des taux de sensibilité de 99 à 100% [53], faisant de cette famille d'antibiotiques le traitement de choix contre les entérobactéries productrices de *BLSE* [54]. Malheureusement, l'utilisation abusive de ces molécules a entraîné l'émergence de résistances à ces antibiotiques, notamment chez *Klebsiella pneumoniae* [55], d'où l'intérêt de l'utilisation d'autres molécules alternatives

aux Carbapénèmes par souci de réduction du risque de pression de sélection et d'émergence de résistance.

En ce qui concerne la tigécycline, 74% des *EB BLSE* isolées étaient sensibles, une étude multicentrique en Europe a permis d'évaluer la sensibilité à la tigécycline des bactéries isolées dans les infections respiratoires dans 21 pays d'Europe. Les entérobactéries ont des CMI 90 s'étalant de 0,5 mg/L pour *E.coli* à 2 mg/L pour *Enterobacter* et *Serratia* avec une valeur intermédiaire à 1 mg/L pour *Klebsiella*. Cette CMI 90 atteint 4 mg/L pour les souches de *Klebsiella* sécrétrice de blactamase à spectre élargi (*BLSE*). Globalement, la sensibilité, quel que soit le niveau de résistance aux b-lactamines, varie de 77 à 99 % en fonction des différents genres [62].

A cela s'ajoute des études effectuées en Grèce qui ont démontré que l'utilisation de la tigécycline s'est révélée d'un certain intérêt, seule ou en association. [63].

On conclut donc que parmi les molécules substitutives des Carbapénèmes proposées pour le traitement des infections par *EB-BLSE*, il y a la tigécycline qui présente une excellente activité in vitro sur les bactéries productrices de *BLSE* (Tableau 32). Cependant, l'absence de données cliniques pertinentes quant à son utilisation en dehors des indications de la FDA [64].

Dans notre étude le taux de résistance à l'Imipénème est de 28%, une valeur élevée par rapport à certaines études, à l'hôpital militaire de Marrakech en 2014 (10%), 2015(9%) et en 2019 (15.9%) [56–58], ou encore en Iran où la résistance était à 0% pour l'Imipénème [59], en revanche des valeurs plus importantes ont été enregistrées dans l'hôpital universitaire de Marrakech (75%) et en Suisse (80%) [60–61],

Les isolats d'entérobactéries ont présenté un taux de résistance élevé vis-à-vis de l'association triméthoprimé– sulfaméthoxazole (59%) et la ciprofloxacine (45%). L'Amikacine (95%), la fosfomycine (79%), et la tigécycline (74%) étaient les antibiotiques les plus efficaces sur les isolats d'entérobactéries. Nos taux de résistance restent proches d'une étude de l'antibiorésistance des *EB-BLSE* entre 2004 et 2014, qui a mis en évidence un taux de Co-résistance globale à la ciprofloxacine (28 %), Sulfaméthoxazole—Triméthoprimé (24 %),

Place de la tigécycline dans le traitement des infections à bactéries multirésistantes

l'Amikacine (38 %), et la Fosfomycine (9 %) [60]. Une étude de l'antibiorésistance chez les E-BLSE isolées en 2012 a mis en évidence les taux de co-résistances suivants : 85 % pour l'association Sulfaméthoxazol—Triméthoprim (SXT), 82 % pour la ciprofloxacine, 74 % pour la gentamycine, 51 % pour l'Amikacine et 13 % pour la Fosfomycine [56].

Tableau VI: Activité in vitro de la Tigécycline et d'autres antibiotiques selon l'espèce bactérienne des EB BLSE

Espèce bactérienne (n)	Antibiotique	CMI 50 (mg/L)	CMI 90 (mg/L)	Sensibilité (%) ^a
<i>Escherichia coli</i> (100)	Tigécycline	0,25	0,5	100
	Carbapénèmes ^b	≤ 0,06	≤ 0,06	100
	Pipéracilline/tazobactam	1	8	91
	Céfotaxime	≤ 0,06	8	88
	Ceftazidime	≤ 8	≤ 8	88
	Lévofloxacine	0,03	8	86
	Amikacine	2	4	97
<i>Klebsiella sp.</i> (100)	Tigécycline	0,25	1	97
	Carbapénèmes ^b	≤ 0,06	≤ 0,06	100
	Pipéracilline/tazobactam	1	4	92
	Céfotaxime	≤ 0,06	4	89
	Ceftazidime	≤ 8	≤ 8	89
	Lévofloxacine	0,03	0,12	95
	Amikacine	1	2	98
<i>Enterobacter sp.</i> (100)	Tigécycline	0,5	2	92
	Carbapénèmes ^b	≤ 0,06	0,25	99
	Pipéracilline/tazobactam	4	128	64
	Céfotaxime	0,5	> 64	64
	Ceftazidime	≤ 8	> 32	64
	Lévofloxacine	0,06	> 8	80
	Amikacine	1	2	100
<i>Serratia marcescens</i> (40)	Tigécycline	1	2	70
	Carbapénèmes ^b	≤ 0,06	0,12	100
	Pipéracilline/tazobactam	1	4	95
	Céfotaxime	0,25	1	95
	Ceftazidime	≤ 8	≤ 8	95
	Lévofloxacine	0,12	2	87,5
	Amikacine	2	2	100

Tableau VII : Efficacité de la Tigécycline dans le traitement des EB BLSE par rapport à d'autres antibiotiques.

Pays (date de publication) références	Nombre de patients (type d'infection)	Type de carbapénémases (nombre d'isolats)	Traitement (nombre de patients)	Résultats (nombre de succès/ nombre d'échecs de traitement)
Suisse, Berne (2014) ²⁴	1 (colonisation)	OXA-48 (1)		
Suisse, St-Gall (2014) ²⁵	3 (pneumonie, VAP, bactériémie)	KPC-2 (3)	Colistine-tigécycline-méropénème (3)	3/0
Suisse, Genève (2012) ^{26,27}	• 1 (infection urinaire) • 1 (infection urinaire) • 1 (multiples infections nosocomiales polymicrobiennes) • 1 (infection du site opératoire)	NDM-1 (1) NDM-1 (1) NDM-1 (1) KPC (1)	• Pas de traitement (1) • Fosfomycine (1) • Imipénème-colistine (1) • Colistine-gentamicine (1)	1/0 1/0 0/1 1/0
Suisse, Genève (2012) ²⁸	1 (colonisation)	OXA-48 (1)		
Suisse, Berne, Bâle (2011) ²⁹	• 1 (bactériémie) • 1 (abcès pelvien) • 2 (colonisation)	KPC-3 (1) KPC-2 (1) KPC-3 (1), KPC-2 (1)	• Colistine-gentamicine/doxycycline/fosfomycine (1) • Tigécycline-gentamicine (1)	0/1 1/0
Suisse (2011) ³⁰	1 (colonisation)	KPC-2 (1)		
Grèce (2004) ³¹	4 (2 bactériémies, 1 médiastinite et 1 cas d'infection osseuse)	VIM-1 (4)	Colistine (1)	1/0
Grèce (2008) ³²	17 (14 bactériémies et 3 pneumonies)	VIM-1 (17)	• Colistine (6) • Tigécycline (1) • Colistine-aminoglycoside (2) • Colistine-doxycycline (1) • Carbapénème-colistine (6) • Carbapénème-aminoglycoside-doxycycline (1)	6/0 0/1 2/0 0/1 5/1 1/0
Grèce (2009) ³³	67 bactériémies	VIM-1 (67)	• Carbapénème (14) • Carbapénème-colistine (8) • Carbapénème-aminoglycoside (4) • Colistine (15) • Aminoglycoside (8)	11/3 8/0 3/1 11/4 5/3
Grèce (2009) ³⁴	13 (9 pneumonies et 4 bactériémies)	KPC-2 (13)	• Aminoglycoside (2) • Tigécycline-colistine (8) • Colistine-aminoglycoside (3)	2/0 8/2 3/0
Etats-Unis (2009) ³⁵	21 (5 pneumonies, 5 bactériémies, 4 cas de trachéobronchite, 5 infections urinaires, 1 méningite et 1 cas d'infection de site opératoire)	KPC-3 (21)	• Carbapénème (4) • Tigécycline (5) • Aminoglycoside (3) • Carbapénème-tigécycline (1) • Tigécycline-aminoglycoside (1) • Aucun antibiotique actif (7)	2/2 4/1 3/0 0/1 1/0 3/4
Grèce (2010) ³⁶	18 bactériémies	VIM-1 (17) VIM-type enzyme (1)	• Colistine (10) • Colistine-aminoglycoside (8)	6/4 4/4
Grèce (2011) ³⁷	53 bactériémies	KPC-2 (53)	• Carbapénème (1) • Colistine (7) • Tigécycline (5) • Aminoglycoside (2) • Colistine-aminoglycoside (2) • Carbapénème-aminoglycoside (1) • Tigécycline-colistine (9) • Tigécycline-aminoglycoside (4) • Carbapénème-tigécycline (1) • Carbapénème-tigécycline-colistine (2) • Tigécycline-colistine-aminoglycoside (1) • Aucun antibiotique actif (18)	0/1 3/4 3/2 2/0 2/0 1/0 9/0 4/0 1/0 2/0 1/0 7/11

2. EPC :

Les infections à entérobactéries productrices de carbapénèmases peuvent représenter une pathologie redoutable, notamment dans les situations cliniques graves, en raison des possibilités thérapeutiques limitées [65].

Les souches carbapénèmases positives isolées dans notre étude ont présentées un taux de résistance de 100% à la gentamicine (100%) et de 12% à l'amikacine, des valeurs plus importantes à ceux rapportés à Marrakech en 2019 pour la gentamicine (77%) et l'amikacine (23%). Tandis qu'une étude menée en Tunisie (2014 –2016) a rapporté des taux de résistances similaire à la Gentamicine (99%) et plus élevés à l'Amikacine (51%) [67].

La Colistine administrée par voie injectable est un antibiotique figurant dans la liste des antibiotiques « critiques» de l'ANSM en tant qu'antibiotique de dernier recours [68]. Il est notamment actif sur des souches d'entérobactéries productrices de carbapénèmases. En effet, dans notre étude toutes les souches gardaient une sensibilité (100%) à la colistine, résultat proche à celui d'une étude où la sensibilité à la colistine était à 96% [69].

Dans notre étude la sensibilité à tigécycline ne dépassait pas 50%, un taux proche (43%) est rapporté par une étude tunisienne en 2019 [69]. La tigécycline conserve une activité in vitro sur un grand nombre de bacilles à Gram négatif multi-résistants, par exemple, 98 % des 51 souches de *K. pneumoniae* résistantes aux carbapénèmes testées dans une étude récente restaient sensibles à cet antibiotique. Malgré cette bonne activité in vitro, la tigécycline a été associée à un sur-risque de mortalité et d'échecs cliniques et n'est pas recommandée en monothérapie dans les infections sévères. Ceci est en partie dû aux faibles concentrations plasmatiques (entre 0,6 et 0,9 mg/L) avec les doses actuellement recommandées. Ainsi, des posologies plus importantes de tigécycline (à la fois de dose de charge et de dose d'entretien) semblent être indispensables pour une efficacité optimale [70].

Dans une autre étude et dans le cadre d'une stratégie d'épargne des carbapénèmes dans des infections dues à *K. pneumoniae* en réanimation, on rapporte que l'utilisation d'une forte posologie de tigécycline associée à la colistine ou à la gentamicine et à la fosfomycine dans

certain cas obtenait un succès clinique dans 92 % des cas [70]. A ceci s'ajoute une étude dans laquelle, cette molécule a été prescrite en association avec imipénème, amikacine ou fosfomycine chez cinq patients dont quatre ont évolué favorablement.

En revanche, dans une étude rétrospective américaine sur les bactériuries à *K. pneumoniae* traitées (n = 87) ou non (n = 69) par antibiotiques, il a été montré que l'éradication microbiologique dans les urines ne dépassait pas 36% des cas avec tigécycline [70].

Il est donc recommandé d'utiliser la tigécycline en association dans le traitement des infections à EPC et dans le cadre des recommandations de la FDA, pour une meilleure efficacité.

3. PARC :

Aucune souche n'a été sensible à la tigécycline, vu que le *P.aeruginosa* est naturellement résistant à tigécycline (Tableau 7).

Dans notre série de BMR, PARC a présenté des résistances élevées aux bêtalactamines. En effet, l'aztréonam, l'association ticarcilline-tazobactam et l'association piperacilline-tazobactam présentaient une résistance de 90%, ce qui rejoint les résultats d'une série brésilienne [71], à ceci s'ajoute un taux de résistance élevée à la ciprofloxacine 90%, valeur proche de celle d'une étude menée à Rabat en 2016 [72], contrairement à une autre étude où la ciprofloxacine présentait des taux moins élevés [71],

Pour les aminosides, précisément la tobramicyne et l'amikacine, le taux de sensibilité s'élève à 100%, le temps où plusieurs études ont noté une augmentation des résistances aux aminosides, qui serait en rapport avec leur utilisation fréquente en association avec les bêtalactamines [71].

PARC présentait également une sensibilité élevée à l'imipénème 100% et moins élevée au meropenam 70%, en effet deux études au Maroc ont montré des valeurs moins élevées pour l'imipénème [72].

Tableau VIII: Antibiotiques actifs et résistance naturelle chez *Pseudomonas aeruginosa*

Antibiotiques habituellement actifs		Résistance naturelle
Liste standard	Liste complémentaire	
Ticarcilline	Ticarcilline/ acide clavulanique	Pénicillines G, A, M
Pipéracilline	Pipéracilline/ tazobactam	Céphalosporines I, II, oxyminocéphalosporines (céfotaxime, ceftriaxone)
Ceftazidime	Céfépime	Ertapénème
Imipénème ou méropénème ou doripénème		
Aztréonam		Glycopeptides
Gentamicine	Nétilmicine	Kanamycine
Tobramycine	Fosfomycine	Rifampicine
Amikacine		
Ciprofloxacine	Lévofloxacine	Quinolones anciennes
Colistine	Sulfamides	Triméthoprim
		Cotrimoxazole
		Cyclines (dont tigécycline)
		Chloramphénicol
		Macrolides
		Acide fusidique

4. ABMR :

Acinetobacter baumannii est un germe nosocomial parfois impliqué dans des pathologies graves en particulier chez les patients hospitalisés en unités de soins intensifs. Il possède de nombreux mécanismes de résistance et peut être impliqué dans les situations d'impasse thérapeutique. La multirésistance aux antibiotiques chez *A.baumannii* notamment aux carbapénèmes (considérées comme le traitement de choix des infections impliquant ce germe) limite les possibilités thérapeutiques[73].

Dans notre étude, les souches d'*A. baumannii* multirésistant présentait une résistance accrue à la majorité des antibiotiques, 95% des isolats résistants à l'Imipénème. Des études nationales et internationales récentes ont soulevé des résultats similaires (Figure28) [74,75,76,]

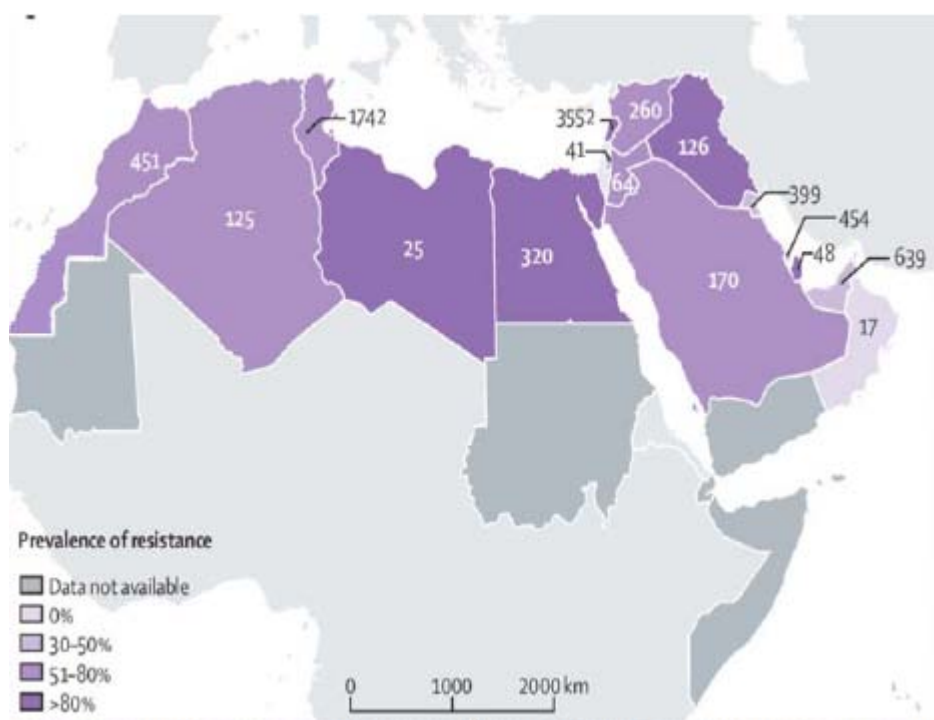


figure 40 : Distribution géographique d'*Acinetobacter baumannii* résistant aux carbapénèmes dans les pays de la Ligue arabe entre 2008 et 2016

La tigécycline a montré une bonne efficacité in vitro sur la plupart des souches *d'A. baumannii* testées, y compris multirésistantes avec quelques réserves : le nombre de souches testées rapporté dans la littérature reste limité, et une équipe a même récemment décrit une prévalence élevée de résistance à la tigécycline au sein des souches multirésistantes isolées dans son établissement [81], une autre étude a enregistré un taux de 10.98% de résistance à la tigécycline [79], en effet dans notre étude on a trouvé un taux de résistance plus important qui s'élève à 66%.

La tigécycline représente un nouveau choix de traitement pour les BMR comme *A. baumannii*, mais l'augmentation la résistance *d'A. baumannii* à la tigécycline est un indicateur pour utiliser ce médicament à bon escient dans des cas sélectionnés et de préférence en association [79].

Parmi les aminosides, les taux de résistance étaient élevés pour l'amikacine (85%) et la gentamicine (92%). Nos données sont loin à celle obtenues au CHU de Marrakech en 2019 où la résistance à l'Amikacine et la gentamicine étaient respectivement de 39% ,61% [77] Le taux de résistance le plus élevé était en Egypte en 2018 avec un taux de 100% [78].

Quant à la colistine ; qui est le plus souvent la seule alternative thérapeutique pour les souches *d'A.baumannii* résistantes aux carbapénèmes ; toutes les souches étudiées ont gardé une sensibilité à cette molécule. Plusieurs études confirment ce résultat [77–79]. Cependant le taux le plus alarmant de résistance a été rapporté en Inde en 2015 avec un pourcentage de 53.12% [80].

5. Efficacité de la tigécycline :

Dans notre étude 60% des BMR étaient sensible à la tigécycline, un taux proche d'une étude française qui rapporte 68% de sensibilité [82], à cela s'ajoute deux études mais avec des résultats plus importants, 93% de sensibilité chez des patients diabétiques en Tunisie [83] et 94%

en utilisant la tigécycline en monothérapie dans une étude allemande quelque soit le type de la bactérie multirésistante, hors résistance naturelle pour la molécule [84].

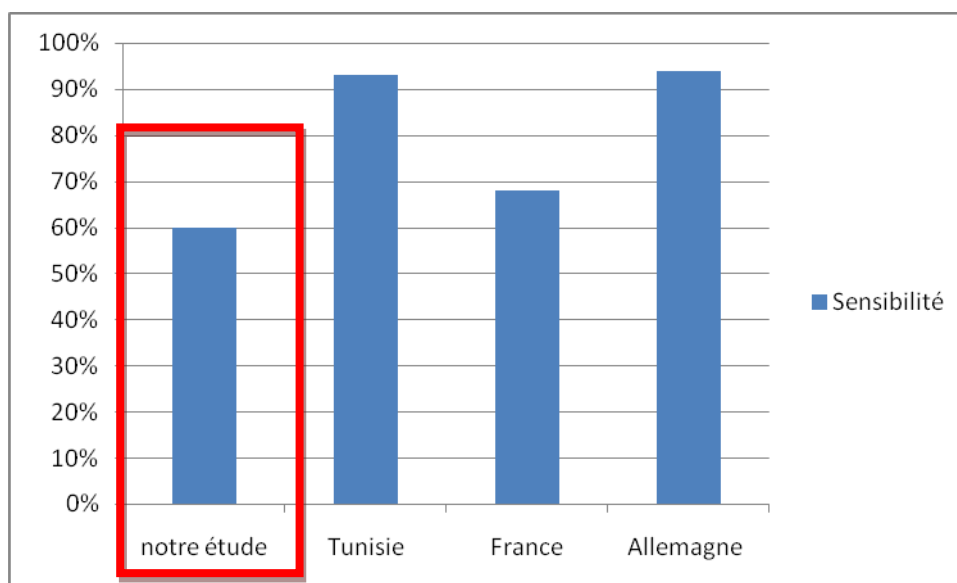


Figure41: les taux de sensibilité des BMR à la tigécycline dans certains centres hospitaliers



CONCLUSION



La résistance bactérienne aux agents antimicrobiens et l'émergence de différentes souches de BMR est un problème majeur de santé publique, responsable d'une morbi-mortalité élevée et un surcout des soins et dont la surveillance obligatoire permettra de diminuer les effets et les conséquences sur les différents piliers de soin.

Cette étude avait pour objectif principal d'évaluer l'importance que représente le problème des BMR et des BHR au niveau de l'hôpital militaire de Marrakech à travers une étude rétrospective étalée sur une période de 2015 à 2020 ainsi que l'évaluation de l'efficacité de la tigécycline dans le traitement de ces bactéries.

Dans notre étude nous avons pu rapporter une fréquence élevée de résistance des BMR à la tigécycline, les *EB-BLSE* étaient les germes les plus isolés (79%) dont 74% étaient sensibles à la tigécycline, suivies par *ABMR* (15%) dont 66% des isolats étaient sensibles, *EPC* (7%) avec 50% de sensibilité, *SARM* (7%) dont 86% étaient sensibles et enfin *PARC* (1%) qui est naturellement résistant à la tigécycline.

L'arsenal thérapeutique n'aura jamais été autant limité qu'aujourd'hui, là où par le passé, celui-ci était vaste et proposait un large éventail de molécules. Ces résistances ont poussé les différentes institutions de santé à revoir entièrement le système actuel. Il ne s'agit plus de traiter seulement une bactérie, mais de considérer tous les facteurs occasionnant cette résistance. L'utilisation de la tigécycline reste marginale fréquemment en 2e ligne sur les BMR documentées, son intérêt reste limité dans les infections à CG+ (en dehors des exceptionnels *staphylocoques* et *entérocoques* résistant aux glycopeptides), elle présente un intérêt certain dans les infections à BGN multirésistants. Elle est même devenue une molécule incontournable dans la prise en charge de ce type de germe, en général elle est utilisée en association et des posologies élevées sont recommandées.

Pour cela, il est important de voir tout le processus de cette résistance. L'utilisation des antibiotiques doit être un point de départ pour pouvoir évaluer leurs mésusages ou les limites actuelles de ces thérapeutiques. Ensuite, il est important d'étudier le cœur du problème

notamment avec les mécanismes bactériens impliqués dans cette résistance. Pour traiter ces bactéries, les antibiotiques ont atteint leurs limites et il est essentiel de connaître l'origine de ce manque de sensibilité des bactéries. De ces limites, de nouvelles thérapeutiques doivent émerger à travers des protocoles de recherche et des démarches d'innovation afin de permettre de devancer les résistances en produisant des molécules pour lesquelles les bactéries ne sont pas aptes à lutter.



A travers une pression de sélection trop importante, les bactéries ont développé de nouveaux mécanismes pour occulter l'effet des antibactériens. L'émergence de la résistance aux antibiotiques est un enjeu majeur de santé publique à l'échelle internationale. Des souches de bactéries multi- ou hautement résistantes (BMR ou BHR) sont décrites de manière croissante à travers le monde alors que, dans le même temps, très peu de nouvelles molécules antibiotiques sont développées.

Cette étude menée rétrospectivement sur une durée de cinq ans a permis d'avoir une idée sur les taux de résistance à la tigécycline et d'établir le profil épidémiologique, bactériologique et la sensibilité aux antibiotiques des principales bactéries multirésistantes isolées au niveau de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech, sur la base des données disponibles au niveau des registres du laboratoire de microbiologie.

Les BMR isolées ont représentés 51% de l'ensemble des isolats, leurs évolution durant la période d'étude a été marquée par une augmentation de la fréquence d'isolement, le taux le plus élevé était en 2019 avec 214 isolats. La répartition des isolats des BMR selon la nature des prélèvements a révélé que 50% des souches prévenaient des examens cytbactériologiques des urines, suivies par les prélèvements suppurées (23%). Les services de réanimation ont été l'origine de la majorité des BMR identifiées (40%), suivies par les prélèvements externes (30%).

L'identification bactérienne ainsi que l'antibiogramme relatif ont été réalisés par méthode automatisée sur Phoenix M50 (Becton Dickinson) et l'étude de la sensibilité aux antibiotiques était effectuée selon les normes du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CASFM /EUCAST 2021). Les *EB BLSE* étaient les principales bactéries isolées 79%, représentées principalement par *Escherichia coli* (45%) suivie de *Klebsiella pneumoniae* (21%), ces deux bactéries présentaient respectivement des taux de sensibilité à la tigécycline de 90% et 64%, suivies par *ABMR*(15%) avec un taux de sensibilité à la tigécycline de 66%, *EPC* (9%) dont 50% étaient sensibles à la tigécycline, *SARM*(7%) avec une sensibilité de 85% et enfin *PARC* avec

résistance à 100% à la tigécycline. 60% était Le taux global de sensibilité des BMR isolées dans notre étude à la tigécycline.

La tigécycline est un antibiotique ayant sa place dans l'arsenal thérapeutique actuel car cette molécule n'est pas affectée par les mécanismes de défense utilisés par les bactéries les plus fréquemment isolées dans les infections nosocomiales et communautaires. Son utilisation dans les traitements empiriques est en revanche limitée, surtout en milieu hospitalier, en raison de son inefficacité sur *P. aeruginosa*. Les résultats de cette étude témoignent de l'augmentation inquiétante de la fréquence de la résistance des BMR à la tigécycline, ce qui nécessite une surveillance continue de l'évolution des résistances bactériennes, afin de détecter rapidement et limiter au mieux le développement de mécanismes de résistance vis-à-vis de cet antibiotique prometteur.

ABSTRACT:

The Through too much selection pressure, bacteria have developed new mechanisms to obscure the effect of antibacterials. The emergence of antibiotic resistance is a major international public health issue. Strains of multi- or highly resistant bacteria (BMR or BHR) are increasingly described around the world while, at the same time, very few new antibiotic molecules are being developed.

This study, carried out retrospectively over a period of five years, made it possible to gain an idea of the rates of resistance to tigecycline and to establish the epidemiological, bacteriological and antibiotic sensitivity profile of the main multidrug-resistant bacteria isolated at the Military hospital Avicenne of Marrakech, on the basis of the data available at the laboratory of microbiology.

The isolated BMRs represented 49% of all isolates, their evolution during the study period was marked by an increase in the frequency of isolation, the highest rate was in 2019 with 214 isolates. The distribution of BMR isolates according to the nature of the samples revealed that 50% of the strains prevented cytobacteriological examinations of the urine, followed by suppurative samples (23%). Critical care services were the source of the majority of identified BMRs (40%), followed by external samples (30%).

The bacterial identification as well as the relative antibiogram were carried out by automated method on Phoenix 100 (Becton Dickinson) and the study of sensitivity to antibiotics was carried out according to the standards of the Antibiotic Committee of the French Society of Microbiology (CASFM / EUCAST 2021). ESBL EBs were the main bacteria isolated 79%, represented mainly by *Escherichia coli* (45%) followed by *Klebsiella pneumoniae* (21%), these two bacteria had respectively sensitivity rates to tigecycline of 90% and 64%, followed by *ABMR* (15%) with a sensitivity rate to tigecycline of 66%, *EPC* (9%) of which 50% were sensitive to tigecycline, *MRSA* (7%) with a sensitivity of 85% and finally *PARC* (1%) with 75% resistance and 25%

intermediate strain to tigecycline. 60% was the overall sensitivity rate of the BMRs isolated in our study to tigecycline.

Tigecycline is an antibiotic that has its place in the current therapeutic arsenal because this molecule is not affected by the defense mechanisms used by the bacteria most frequently isolated in nosocomial and community infections. However, its use in empirical treatments is limited, especially in hospitals, due to its ineffectiveness on *P. aeruginosa*. The results of this study testify to the worrying increase in the frequency of resistance of BMRs to tigecycline, which requires continuous monitoring of the evolution of bacterial resistance, in order to rapidly detect and limit as much as possible the development of disease mechanisms. resistance to this promising antibiotic.

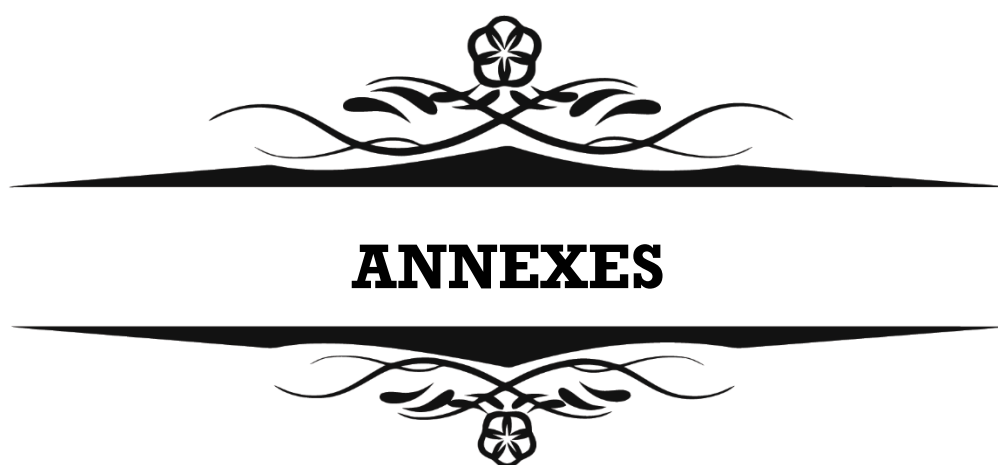
ملخص

أدى تطوير البكتيريا لآليات جديدة لإخفاء تأثير مضادات الجراثيم ظهور مقاومة المضادات الحيوية هو قضية دولية رئيسية للصحة العامة. يتم وصف سلالات من البكتيريا متعددة أو عالية المقاومة BMR أو BHR بشكل متزايد في جميع أنحاء العالم بينما ، في نفس الوقت ، يتم تطوير عدد قليل جدًا من جزيئات المضادات الحيوية الجديدة.

أتاحت هذه الدراسة ، التي أجريت بأثر رجعي على مدى خمس سنوات ، الحصول على فكرة عن معدلات مقاومة tigécycline وتكوين الصورة الوبائية والبكتريولوجية والحساسية للمضادات الحيوية للبكتيريا الرئيسية المقاومة للأدوية المتعددة المعزولة، على مستوى المستشفى العسكري ابن سينا بمراكش على أساس المعطيات المتوفرة على مستوى سجلات معمل الأحياء الدقيقة.

مثل معدل البكتيريا متعددة المقاومة المعزولة 49٪ من جميع العزلات ، وقد اتسم تطورها خلال فترة الدراسة بزيادة وتيرة العزلة ، وكان أعلى معدل في عام 2019 حيث بلغ 214 عزلة. أظهر توزيع عزلات BMR حسب طبيعة العينات أن 50٪ من السلالات حالت دون إجراء فحوصات خلوية للبول ، تليها عينات قححية (23٪). كانت خدمات الإنعاش مصدر غالبية معدلات البكتيريا متعددة المقاومة المعزولة (40٪) ، تليها العينات الخارجية (30٪). (تم إجراء التعرف على البكتيريا وكذلك المضاد الحيوي النسبي بالطريقة الآلية على Phoenix Becton M50 Dickinson وتم إجراء دراسة الحساسية للمضادات الحيوية وفقًا لمعايير لجنة المضادات الحيوية التابعة للجمعية الفرنسية لعلم الأحياء الدقيقة (2021) CASFM / EUCAST). كانت *ESBL EBs* البكتيريا الرئيسية المعزولة 79٪ ، ممثلة بشكل رئيسي بكتيريا *Escherichia coli* (45%) تليها *Klebsiella pneumoniae* (21%) ، وكان لهاتين البكتيريا معدلات حساسية تجاه tigécycline بنسبة 90٪ و 64٪ ، تليها *ABMR* (15%) مع معدل حساسية 66% tigécycline ، (9%) EPC 50% منها كانت حساسة tigécycline ، (7%) MRSA بحساسية 85٪ وأخيراً (1%) PARC مع 75٪ مقاومة و 25٪ سلالة وسيطة لـ tigécycline كان 60٪ هو معدل الحساسية الكلي لمعدلات البكتيريا متعددة المقاومة المعزولة في دراستنا لـ tigécycline .

Tigecycline هو مضاد حيوي له مكانه في الترسانة العلاجية الحالية لأن هذا الجزيء لا يتأثر بالآليات الدفاع التي تستخدمها البكتيريا المعزولة بشكل متكرر في عدوى المستشفيات. ومع ذلك، فإن استخدامه في العلاجات التجريبية محدود، خاصة في المستشفيات، بسبب عدم فعاليته في علاج *P. aeruginosa*. تشهد نتائج هذه الدراسة على الزيادة المقلقة في تواتر مقاومة BMRs لـ tigecycline ، الأمر الذي يتطلب مراقبة مستمرة لتطور المقاومة البكتيرية ، من أجل الكشف السريع عن آليات المرض والحد منها قدر الإمكان. هذا مضاد حيوي واعد.



Annexes :

Antibiotiques à tester sur l'antibiogramme de *Staphylococcus aureus* selon les recommandations du CA-SFM 2021

Penicillins ¹	Disk content (µg)				
		S ≤	R >	S ≥	R <
Benzylpenicillin, <i>S. aureus</i>	0.125 ¹	0.125 ¹	26 ^{A,B}	26 ^{A,B}	26 ^{A,B}
Benzylpenicillin, <i>S. lugdunensis</i>	0.125	0.125	26	26	26
Benzylpenicillin, Coagulase-negative staphylococci	Note ²	Note ²	Note ^C	Note ^C	Note ^C
Ampicillin, <i>S. saprophyticus</i>	Note ^{2,3}	Note ^{2,3}	18 ^{C,D}	18 ^{C,D}	18 ^{C,D}
Ampicillin-sulbactam	Note ^{1,2,3}	Note ^{1,2,3}	Note ^{A,C,D}	Note ^{A,C,D}	Note ^{A,C,D}
Amoxicillin	Note ^{1,2,3}	Note ^{1,2,3}	Note ^{A,C,D}	Note ^{A,C,D}	Note ^{A,C,D}
Amoxicillin-clavulanic acid	Note ^{1,2,3}	Note ^{1,2,3}	Note ^{A,C,D}	Note ^{A,C,D}	Note ^{A,C,D}
Piperacillin	Note ^{1,2,3}	Note ^{1,2,3}	Note ^{A,C,D}	Note ^{A,C,D}	Note ^{A,C,D}
Piperacillin-tazobactam	Note ^{1,2,3}	Note ^{1,2,3}	Note ^{A,C,D}	Note ^{A,C,D}	Note ^{A,C,D}
Ticarcillin	Note ^{1,2}	Note ^{1,2}	Note ^{A,C}	Note ^{A,C}	Note ^{A,C}
Ticarcillin-clavulanic acid	Note ^{1,2}	Note ^{1,2}	Note ^{A,C}	Note ^{A,C}	Note ^{A,C}
Temocillin	–	–	–	–	–
Phenoxymethylpenicillin, <i>S. aureus</i>	Note ¹	Note ¹	Note ^A	Note ^A	Note ^A
Phenoxymethylpenicillin, Coagulase-negative staphylococci	– ²	– ²	Note ^C	Note ^C	Note ^C
Oxacillin (screen only), <i>S. pseudintermedius</i> and <i>S. schleiferi</i>	NA	NA	20 ^E	20 ^E	20 ^E
Oxacillin⁴, other staphylococci	Note ^{1,4}	Note ^{1,4}	Note ^A	Note ^A	Note ^A
Cloxacillin	Note ^{1,2}	Note ^{1,2}	Note ^{A,C}	Note ^{A,C}	Note ^{A,C}
Dicloxacillin	Note ^{1,2}	Note ^{1,2}	Note ^{A,C}	Note ^{A,C}	Note ^{A,C}
Flucloxacillin	Note ^{1,2}	Note ^{1,2}	Note ^{A,C}	Note ^{A,C}	Note ^{A,C}
Mecillinam oral (pivmecillinam) (uncomplicated UTI only)	–	–	–	–	–

Cephalosporins ¹	Disk content (µg)			
	S ≤	R >	S ≥	R <
Cefaclor ²	Note ¹	Note ¹	Note ^A	Note ^A
Cefadroxil	Note ¹	Note ¹	Note ^A	Note ^A
Cefalexin	Note ¹	Note ¹	Note ^A	Note ^A
Cefazolin	Note ¹	Note ¹	Note ^A	Note ^A
Cefepime	Note ¹	Note ¹	Note ^A	Note ^A
Cefiderocol	–	–	–	–
Cefixime	–	–	–	–
Cefotaxime ²	Note ¹	Note ¹	Note ^A	Note ^A
Cefoxitin (screen only), <i>S. aureus</i> and coagulase–negative staphylococci other than <i>S. epidermidis</i>	Note ^{3,4}	Note ^{3,4}	22 ^{A,B}	22 ^{A,B}
Cefoxitin (screen only), <i>S. epidermidis</i>	Note ⁴	Note ⁴	25 ^{A,B}	25 ^{A,B}
Cefoxitin (screen only), <i>S. pseudintermedius</i> and <i>S. schleiferi</i>	Note ⁵	Note ⁵	Note ^C	Note ^C
Cefpodoxime	Note ¹	Note ¹	Note ^A	Note ^A
Ceftaroline(indications other than pneumonia), <i>S. aureus</i>	1 ⁶	2 ^{6,7}	20 ^D	17 ^{D,E}
Ceftaroline (pneumonia), <i>S. aureus</i>	1 ⁶	1 ⁶	20 ^D	20 ^D
Ceftazidime	–	–	–	–
Ceftazidime–avibactam	–	–	–	–
Ceftibuten	–	–	–	–
Ceftobiprole, <i>S. aureus</i>	2 ⁸	2 ⁸	17 ^F	17 ^F
Ceftolozane–tazobactam	–	–	–	–
Ceftriaxone ²	Note ¹	Note ¹	Note ^A	Note ^A
Cefuroxime iv	Note ¹	Note ¹	Note ^A	Note ^A
Cefuroxime oral	Note ¹	Note ¹	Note ^A	Note ^A

Place de la tigécycline dans le traitement des infections à bactéries multirésistantes

Carbapenems ¹	Disk content (µg)			
	S ≤	R >	S ≥	R <
Doripenem	Note ¹	Note ¹	Note ^A	Note ^A
Ertapenem	Note ¹	Note ¹	Note ^A	Note ^A
Imipenem	Note ¹	Note ¹	Note ^A	Note ^A
Imipenem–relebactam	Note ¹	Note ¹	Note ^A	Note ^A
Meropenem	Note ¹	Note ¹	Note ^A	Note ^A
Meropenem–vaborbactam	Note ¹	Note ¹	Note ^A	Note ^A

Monobactams	Disk content (µg)			
	S ≤	R >	S ≥	R <
Aztreonam	–	–	–	–

Fluoroquinolones ¹	Disk content (µg)			
	S ≤	R >	S ≥	R <
Ciprofloxacin, <i>S. aureus</i>	0.001	1	50 ^A	21 ^A
Ciprofloxacin, Coagulase–negative staphylococci	0.001	1	50 ^A	24 ^A
Delafloxacin, <i>S. aureus</i>	0.25	0.25	Note ^B	Note ^B
Levofloxacin, <i>S. aureus</i>	0.001	1	50 ^A	22 ^A
Levofloxacin, Coagulase–negative staphylococci	0.001	1	50 ^A	24 ^A
Moxifloxacin, <i>S. aureus</i>	0.25	0.25	25 ^A	25 ^A
Moxifloxacin, Coagulase–negative staphylococci	0.25	0.25	28 ^A	28 ^A
Nalidixic acid (screen only)	NA	NA	NA	NA
Norfloxacin (screen only)	NA	NA	17 ^C	Note ^C
Ofloxacin	Note ²	Note ²	Note ^D	Note ^D

Aminoglycosides ¹	Disk content (µg)				
	S ≤	R >	S ≥	R <	
Amikacin², <i>S. aureus</i>	(8) ¹	(8) ¹	(18) ^A	(18) ^A	
Amikacin², Coagulase-negative staphylococci	(8) ¹	(8) ¹	(22) ^A	(22) ^A	
Gentamicin, <i>S. aureus</i>	(1) ¹	(1) ¹	(18) ^A	(18) ^A	
Gentamicin, Coagulase-negative staphylococci	(1) ¹	(1) ¹	(22) ^A	(22) ^A	
Netilmicin	IE	IE	IE	IE	
Tobramycin, <i>S. aureus</i>	(1) ¹	(1) ¹	(18) ^A	(18) ^A	
Tobramycin, Coagulase-negative staphylococci	(1) ¹	(1) ¹	(22) ^A	(22) ^A	

Glycopeptides and lipoglycopeptides ¹	Disk content (µg)				
	S ≤	R >	S ≥	R <	
Dalbavancin²	0.125 ^{3,4}	0.125 ³	Note ^A	Note ^A	
Oritavancin², <i>S. aureus</i>	0.125 ^{3,4}	0.125 ³	Note ^A	Note ^A	
Teicoplanin², <i>S. aureus</i>	2	2	Note ^A	Note ^A	
Teicoplanin, Coagulase-negative staphylococci	4	4	Note ^A	Note ^A	
Telavancin², MRSA	0.125 ^{3,5}	0.125 ³	Note ^A	Note ^A	
Vancomycin², <i>S. aureus</i>	2	2	Note ^A	Note ^A	
Vancomycin², Coagulase-negative staphylococci	4	4	Note ^A	Note ^A	

Place de la tigécycline dans le traitement des infections à bactéries multirésistantes

Macrolides, lincosamides and streptogramins	Disk content (µg)			
	S ≤	R >	S ≥	R <
Azithromycin	1 ¹	2 ¹	Note ^A	Note ^A
Clarithromycin	1 ¹	2 ¹	Note ^A	Note ^A
Erythromycin	1 ¹	2 ¹	21 ^A	18 ^A
Roxithromycin	1 ¹	2 ¹	Note ^A	Note ^A
Telithromycin	1E	1E	1E	1E
Clindamycin ²	0.25	0.5	22 ^B	19 ^B
Quinupristin–dalfopristin	1	2	21	18 ^C

Tetracyclines	Disk content (µg)			
	S ≤	R >	S ≥	R <
Doxycycline	1 ¹	2 ¹	Note ^A	Note ^A
Eravacycline, <i>S. aureus</i>	0.25	0.25	20 ^B	20 ^B
Minocycline	0.5 ¹	0.5 ¹	23 ^A	23 ^A
Tetracycline	1 ¹	2 ¹	22 ^A	19 ^A
Tigecycline ²	0.5 ³	0.5 ³	19	19

Oxazolidinones	Disk content (µg)			
	S ≤	R >	S ≥	R <
Linezolid	4	4	21	21
Tedizolid	0.5 ¹	0.5	21 ^A	21

Miscellaneous agents	Disk content (µg)			
	S ≤	R >	S ≥	R <
Chloramphenicol	8	8	18	18
Colistin	–	–	–	–
Daptomycin ¹	1 ²	1 ²	Note ^A	Note ^A
Fosfomycin iv	32 ³	32 ³	Note ^A	Note ^A
Fosfomycin oral	–	–	–	–
Fusidic acid	1	1	24	24
Lefamulin, <i>S. aureus</i>	0.25	0.25	23	23
Metronidazole	–	–	–	–
Nitrofurantoin (uncomplicated UTI only), <i>S. saprophyticus</i>	64	64	13	13
Nitroxoline (uncomplicated UTI only), <i>S. saprophyticus</i>	IE	IE	IE	IE
Rifampicin	0.06	0.5	26	23
Spectinomycin	–	–	–	–
Trimethoprim (uncomplicated UTI only)	4	4	14	14
Trimethoprim–sulfamethoxazole ⁴	2	4	17	14

Antibiotiques à tester sur l'antibiogramme d'Entérobactéries BLSE et EPC selon les recommandations du CA-SFM avec leurs concentrations et diamètres critiques (CA-SFM, 2021)

Penicillins ¹	MIC breakpoints (mg/L)			Disk content (µg)	Zone diameter breakpoints (mm)		
	S ≤	R >	ATU		S ≥	R <	ATU
Benzylpenicillin	–	–			–	–	
Ampicillin¹	8	8		10	14 ^A	14 ^A	
Ampicillin-sulbactam¹	8 ²	8 ²		10–10	14 ^A	14 ^A	
Amoxicillin¹	8	8		–	Note ^B	Note ^B	
Amoxicillin-clavulanic acid¹	8 ³	8 ³		20–10	19 ^A	19 ^A	19–20
Amoxicillin-clavulanic acid (uncomplicated UTI only)	32 ³	32 ³		20–10	16 ^A	16 ^A	
Piperacillin	8	8		30	20	20	
Piperacillin-tazobactam	8 ⁴	8 ⁴	16	30–6	20	20	19
Ticarcillin	8	16		75	23	20	
Ticarcillin-clavulanic acid	8 ³	16 ³		75–10	23	20	
Temocillin (infections originating from the urinary tract), <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp. (except <i>K. aerogenes</i>) and <i>P. mirabilis</i>	0.001	16		30	50 ^C	17 ^C	
Phenoxymethylpenicillin	–	–			–	–	
Oxacillin	–	–			–	–	
Cloxacillin	–	–			–	–	
Dicloxacillin	–	–			–	–	
Flucloxacillin	–	–			–	–	
Mecillinam oral (pivmecillinam) (uncomplicated UTI only), <i>E. coli</i> , <i>Citrobacter</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp., <i>Raoultella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp. and <i>P. mirabilis</i>	8 ⁵	8 ⁵		10	15 ^C	15 ^C	

Place de la tigécycline dans le traitement des infections à bactéries multirésistantes

Cephalosporins ¹	MIC breakpoints (mg/L)			Disk content (µg)	Zone diameter breakpoints (mm)		
	S ≤	R >	ATU		S ≥	R <	ATU
Cefaclor	–	–			–	–	
Cefadroxil (uncomplicated UTI only)	16	16		30	12	12	
Cefalexin (uncomplicated UTI only)	16	16		30	14	14	
Cefazolin (infections originating from the urinary tract), <i>E. coli</i> , and <i>Klebsiella spp.</i> (except <i>K. aerogenes</i>)	0.001 ²	4 ²		30	50 ^A	20 ^A	
Cefepime	1	4		30	27	24	
Cefiderocol	2 ³	2 ³		30	22	22	18–22
Cefixime (uncomplicated UTI only)	1	1		5	17	17	
Cefotaxime (indications other than meningitis)	1	2		5	20	17	
Cefotaxime (meningitis)	1	1		5	20	20	
Cefoxitin (screen only) ⁴	Note ⁴	Note ⁴		30	19	19	
Cefpodoxime (uncomplicated UTI only)	1	1		10	21	21	
Ceftaroline	0.5	0.5		5	23	23	22–23
Ceftazidime	1	4		10	22	19	
Ceftazidime–avibactam	8 ⁵	8 ⁵		10–4	13	13	
Ceftibuten (infections originating from the urinary tract)	1	1		30	23	23	
Ceftobiprole	0.25	0.25		5	23	23	
Ceftolozane–tazobactam ⁶	2 ⁷	2 ⁷		30–10	22	22	19–21
Ceftriaxone (indications other than meningitis)	1	2		30	25	22	
Ceftriaxone (meningitis)	1	1		30	25	25	
Cefuroxime iv, <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> (except <i>K. aerogenes</i>), <i>Raoultella spp.</i> and <i>P. mirabilis</i>	0.001	8		30	50	19	
Cefuroxime oral (uncomplicated UTI only), <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> (except <i>K. aerogenes</i>), <i>Raoultella spp.</i> and <i>P. mirabilis</i>	8	8		30	19	19	

Place de la tigécycline dans le traitement des infections à bactéries multirésistantes

Carbapenems ¹	MIC breakpoints (mg/L)			Disk content (µg)	Zone diameter breakpoints (mm)		
	S ≤	R >	ATU		S ≥	R <	ATU
Doripenem	1	2		10	24	21	
Ertapenem	0.5	0.5		10	25	25	
Imipenem , <i>Enterobacterales</i> except <i>Morganellaceae</i>	2	4		10	22	19	
Imipenem² , <i>Morganellaceae</i>	0.001	4		10	50	19	
Imipenem–relebactam , <i>Enterobacterales</i> except <i>Morganellaceae</i>	2 ³	2 ³		10–25	22	22	
Meropenem (indications other than meningitis)	2	8		10	22	16	
Meropenem (meningitis)	2	2		10	22	22	
Meropenem–vaborbactam	8 ⁴	8 ⁴		IP	IP	IP	

Monobactams	MIC breakpoints (mg/L)			Disk content (µg)	Zone diameter breakpoints (mm)		
	S ≤	R >	ATU		S ≥	R <	ATU
Aztreonam¹	1	4		30	26	21	

Fluoroquinolones	MIC breakpoints (mg/L)			Disk content (µg)	Zone diameter breakpoints (mm)		
	S ≤	R >	ATU		S ≥	R <	ATU
Ciprofloxacin	0.25	0.5	0.5	5	25	22	22–24
Ciprofloxacin¹ , <i>Salmonella</i> spp.	0.06	0.06			Note ^A	Note ^A	
Pefloxacin (screen only) ^{1,2} <i>Salmonella</i> spp.	NA	NA		5	24 ^{B,C}	24 ^{B,C}	
Delafoxacin , <i>E. coli</i>	0.125	0.125			Note ^D	Note ^D	
Levofloxacin	0.5	1		5	23	19	
Moxifloxacin	0.25	0.25		5	22	22	
Nalidixic acid (screen only)	NA	NA			NA	NA	
Norfloxacin (uncomplicated UTI only)	0.5	0.5		10	22	22	
Ofloxacin	0.25	0.5		5	24	22	

Place de la tigécycline dans le traitement des infections à bactéries multirésistantes

Aminoglycosides ^{1,2}	MIC breakpoints (mg/L)			Disk content (µg)	Zone diameter breakpoints (mm)		
	S ≤	R >	ATU		S ≥	R <	ATU
Amikacin (systemic infections)	(8) ¹	(8) ¹		30	(18) ^A	(18) ^A	
Amikacin (infections originating from the urinary tract)	8	8		30	18	18	
Gentamicin (systemic infections)	(2) ¹	(2) ¹		10	(17) ^A	(17) ^A	
Gentamicin (infections originating from the urinary tract)	2	2		10	17	17	
Netilmicin	IE	IE			IE	IE	
Tobramycin (systemic infections)	(2) ¹	(2) ¹		10	(16) ^A	(16) ^A	
Tobramycin (infections originating from the urinary tract)	2	2		10	16	16	

Glycopeptides and lipoglycopeptides	MIC breakpoints (mg/L)			Disk content (µg)	Zone diameter breakpoints (mm)		
	S ≤	R >	ATU		S ≥	R <	ATU
Dalbavancin	–	–			–	–	
Oritavancin	–	–			–	–	
Teicoplanin	–	–			–	–	
Telavancin	–	–			–	–	
Vancomycin	–	–			–	–	

Macrolides, lincosamides and streptogramins	MIC breakpoints (mg/L)			Disk content (µg)	Zone diameter breakpoints (mm)		
	S ≤	R >	ATU		S ≥	R <	ATU
Azithromycin ¹	–	–			–	–	
Clarithromycin	–	–			–	–	
Erythromycin	–	–			–	–	
Roxithromycin	–	–			–	–	
Telithromycin	–	–			–	–	
Clindamycin	–	–			–	–	
Quinupristin–dalfopristin	–	–			–	–	

Place de la tigécycline dans le traitement des infections à bactéries multirésistantes

Tetracyclines	MIC breakpoints (mg/L)			Disk content (µg)	Zone diameter breakpoints (mm)		
	S ≤	R >	ATU		S ≥	R <	ATU
Doxycycline	–	–			–	–	
Eravacycline, <i>E. coli</i>	0.5	0.5		20	17	17	
Minocycline	–	–			–	–	
Tetracycline¹	–	–			–	–	
Tigecycline, <i>E. coli</i> and <i>C. koseri</i>	0.5 ^{2,3}	0.5 ^{2,3}		15	18 ^{A,B}	18 ^{A,B}	

Oxazolidinones	MIC breakpoints (mg/L)			Disk content (µg)	Zone diameter breakpoints (mm)		
	S ≤	R >	ATU		S ≥	R <	ATU
Linezolid	–	–			–	–	
Tedizolid	–	–			–	–	

Miscellaneous agents	MIC breakpoints (mg/L)			Disk content (µg)	Zone diameter breakpoints (mm)		
	S ≤	R >	ATU		S ≥	R <	ATU
Chloramphenicol	8	8		30	17	17	
Colistin¹	2	2			Note ^A	Note ^A	
Daptomycin	–	–			–	–	
Fosfomycin iv	32 ²	32 ²		200 ^B	21 ^{C,D}	21 ^{C,D}	
Fosfomycin oral (uncomplicated UTI only), <i>E. coli</i>	8 ²	8 ²		200 ^B	24 ^D	24 ^D	
Fusidic acid	–	–			–	–	
Lefamulin	–	–			–	–	
Metronidazole	–	–			–	–	
Nitrofurantoin (uncomplicated UTI only), <i>E. coli</i>	64	64		100	11	11	
Nitroxoline (uncomplicated UTI only), <i>E. coli</i>	16	16		30	15	15	
Rifampicin	–	–			–	–	
Spectinomycin	–	–			–	–	
Trimethoprim (uncomplicated UTI only)	4	4		5	15	15	
Trimethoprim–sulfamethoxazole³	2	4		1.25–23.75	14	11	

Antibiotiques à tester sur l'antibiogramme d'*A.baumannii* selon les recommandations du CA-SFM avec leurs concentrations et diamètres critiques (CA-SFM, 2021)

Penicillins ¹	MIC breakpoints (mg/L)			Disk content (µg)	Zone diameter breakpoints (mm)		
	S ≤	R >	ATU		S ≥	R <	ATU
Benzylpenicillin	–	–			–	–	
Ampicillin	–	–			–	–	
Ampicillin–sulbactam	IE	IE			IE	IE	
Amoxicillin	–	–			–	–	
Amoxicillin–clavulanic acid	–	–			–	–	
Piperacillin	IE	IE			IE	IE	
Piperacillin–tazobactam	IE	IE			IE	IE	
Ticarcillin	IE	IE			IE	IE	
Ticarcillin–clavulanic acid	IE	IE			IE	IE	
Temocillin	–	–			–	–	
Phenoxymethylpenicillin	–	–			–	–	
Oxacillin	–	–			–	–	
Cloxacillin	–	–			–	–	
Dicloxacillin	–	–			–	–	
Flucloxacillin	–	–			–	–	
Mecillinam oral (pivmecillinam) (uncomplicated UTI only)	–	–			–	–	

Cephalosporins	MIC breakpoints (mg/L)			Disk content (µg)	Zone diameter breakpoints (mm)		
	S ≤	R >	ATU		S ≥	R <	ATU
Cefaclor	–	–			–	–	
Cefadroxil	–	–			–	–	
Cefalexin	–	–			–	–	
Cefazolin	–	–			–	–	
Cefepime	–	–			–	–	
Cefiderocol	IE ¹	IE ¹			Note ^A	Note ^A	
Cefixime	–	–			–	–	
Cefotaxime	–	–			–	–	
Cefoxitin	–	–			–	–	
Cefpodoxime	–	–			–	–	
Ceftaroline	–	–			–	–	

Place de la tigécycline dans le traitement des infections à bactéries multirésistantes

Ceftazidime	–	–			–	–	
Ceftazidime–avibactam	–	–			–	–	
Ceftibuten	–	–			–	–	
Ceftobiprole	–	–			–	–	
Ceftolozane–tazobactam	–	–			–	–	
Ceftriaxone	–	–			–	–	
Cefuroxime iv	–	–			–	–	
Cefuroxime oral	–	–			–	–	

Carbapenems	MIC breakpoints (mg/L)			Disk content (µg)	Zone diameter breakpoints (mm)		
	S ≤	R >	ATU		S ≥	R <	ATU
Doripenem	0.001	2		10	50	22	
Ertapenem	–	–			–	–	
Imipenem	2	4		10	24	21	
Imipenem–relebactam²	2 ¹	2 ¹		10–25	24	24	
Meropenem (indications other than meningitis)	2	8		10	21	15	
Meropenem (meningitis)	2	2		10	21	21	
Meropenem–vaborbactam²	Note ²	Note ²			Note ^A	Note ^A	

Monobactams	MIC breakpoints (mg/L)			Disk content (µg)	Zone diameter breakpoints (mm)		
	S ≤	R >	ATU		S ≥	R <	ATU
Aztreonam	–	–			–	–	

Fluoroquinolones	MIC breakpoints (mg/L)			Disk content (µg)	Zone diameter breakpoints (mm)		
	S ≤	R >	ATU		S ≥	R <	ATU
Ciprofloxacin	0.001	1		5	50	21	
Delafloxacin	IE	IE			IE	IE	
Levofloxacin	0.5	1		5	23	20	
Moxifloxacin	–	–			–	–	
Nalidixic acid (screen only)	NA	NA			NA	NA	
Norfloxacin (uncomplicated UTI only)	–	–			–	–	
Ofloxacin	–	–			–	–	

Aminoglycosides ¹	MIC breakpoints (mg/L)			Disk content (µg)	Zone diameter breakpoints (mm)		
	S ≤	R >	ATU		S ≥	R <	ATU
Amikacin (systemic infections)	(8) ¹	(8) ¹		30	(19) ^A	(19) ^A	
Amikacin (infections originating from the urinary tract)	8	8		30	19	19	
Gentamicin (systemic infections)	(4) ¹	(4) ¹		10	(17) ^A	(17) ^A	
Gentamicin (infections originating from the urinary tract)	4	4		10	17	17	
Netilmicin	IE	IE			IE	IE	
Tobramycin (systemic infections)	(4) ¹	(4) ¹		10	(17) ^A	(17) ^A	
Tobramycin (infections originating from the urinary tract)	4	4		10	17	17	

Glycopeptides and lipoglycopeptides	MIC breakpoints (mg/L)			Disk content (µg)	Zone diameter breakpoints (mm)		
	S ≤	R >	ATU		S ≥	R <	ATU
Dalbavancin	–	–			–	–	
Oritavancin	–	–			–	–	
Teicoplanin	–	–			–	–	
Telavancin	–	–			–	–	
Vancomycin	–	–			–	–	

Macrolides, lincosamides and streptogramins	MIC breakpoints (mg/L)			Disk content (µg)	Zone diameter breakpoints (mm)		
	S ≤	R >	ATU		S ≥	R <	ATU
Azithromycin	–	–			–	–	
Clarithromycin	–	–			–	–	
Erythromycin	–	–			–	–	
Roxithromycin	–	–			–	–	
Telithromycin	–	–			–	–	
Clindamycin	–	–			–	–	
Quinupristin–dalbopristin	–	–			–	–	

Place de la tigécycline dans le traitement des infections à bactéries multirésistantes

Tetracyclines	MIC breakpoints (mg/L)			Disk content (µg)	Zone diameter breakpoints (mm)		
	S ≤	R >	ATU		S ≥	R <	ATU
Doxycycline	–	–			–	–	
Eravacycline	IE	IE			IE	IE	
Minocycline	IE	IE			IE	IE	
Tetracycline	–	–			–	–	
Tigecycline	IE	IE			IE	IE	

Oxazolidinones	MIC breakpoints (mg/L)			Disk content (µg)	Zone diameter breakpoints (mm)		
	S ≤	R >	ATU		S ≥	R <	ATU
Linezolid	–	–			–	–	
Tedizolid	–	–			–	–	

Miscellaneous agents	MIC breakpoints (mg/L)			Disk content (µg)	Zone diameter breakpoints (mm)		
	S ≤	R >	ATU		S ≥	R <	ATU
Chloramphenicol	–	–			–	–	
Colistin¹	2	2			Note ^A	Note ^A	
Daptomycin	–	–			–	–	
Fosfomycin iv	–	–			–	–	
Fosfomycin oral	–	–			–	–	
Fusidic acid	–	–			–	–	
Lefamulin	–	–			–	–	
Metronidazole	–	–			–	–	
Nitrofurantoin (uncomplicated UTI only)	–	–			–	–	
Nitroxoline (uncomplicated UTI only)	–	–			–	–	
Rifampicin	–	–			–	–	
Spectinomycin	–	–			–	–	
Trimethoprim (uncomplicated UTI only)	–	–			–	–	
Trimethoprim–sulfamethoxazole²	2	4		1.25–23.75	14	11	

Antibiotiques à tester sur l'antibiogramme de *Pseudomonas aeruginosa* selon les recommandations du CA-SFM avec leurs concentrations et diamètres critiques (CA-SFM, 2021)

Penicillins	MIC breakpoints (mg/L)			Zone diameter breakpoints (mm)		
	S ≤	R >	ATU	S ≥	R <	ATU
Benzylpenicillin	–	–		–	–	
Ampicillin	–	–		–	–	
Ampicillin–sulbactam	–	–		–	–	
Amoxicillin	–	–		–	–	
Amoxicillin–clavulanic acid	–	–		–	–	
Piperacillin	0.001	16		50	18	18–19
Piperacillin–tazobactam	0.001 ¹	16 ¹		50	18	18–19
Ticarcillin	0.001	16		50	18	
Ticarcillin–clavulanic acid	0.001 ²	16 ²		50	18	
Temocillin	–	–		–	–	
Phenoxymethylpenicillin	–	–		–	–	
Oxacillin	–	–		–	–	
Cloxacillin	–	–		–	–	
Dicloxacillin	–	–		–	–	
Flucloxacillin	–	–		–	–	
Mecillinam oral (pivmecillinam) (uncomplicated UTI only)	–	–		–	–	

Place de la tigécycline dans le traitement des infections à bactéries multirésistantes

Cephalosporins	MIC breakpoints (mg/L)			Zone diameter breakpoints (mm)		
	S ≤	R >	ATU	S ≥	R <	ATU
Cefaclor	–	–		–	–	
Cefadroxil	–	–		–	–	
Cefalexin	–	–		–	–	
Cefazolin	–	–		–	–	
Cefepime	0.001	8		50	21	
Cefiderocol, <i>P. aeruginosa</i>	2 ¹	2 ¹		22	22	14–22
Cefixime	–	–		–	–	
Cefotaxime	–	–		–	–	
Cefoxitin	–	–		–	–	
Cefpodoxime	–	–		–	–	
Ceftaroline	–	–		–	–	
Ceftazidime	0.001	8		50	17	
Ceftazidime–avibactam, <i>P. aeruginosa</i>	8 ²	8 ²		17	17	16–17
Ceftibuten	–	–		–	–	
Ceftobiprole	IE	IE		IE	IE	
Ceftolozane–tazobactam ³ , <i>P. aeruginosa</i>	4 ⁴	4 ⁴		23	23	
Ceftriaxone	–	–		–	–	
Cefuroxime iv	–	–		–	–	
Cefuroxime oral	–	–		–	–	

Place de la tigécycline dans le traitement des infections à bactéries multirésistantes

Carbapenems	MIC breakpoints (mg/L)			Zone diameter breakpoints (mm)		
	S ≤	R >	ATU	S ≥	R <	ATU
Doripenem	0.001	2		50	22	
Ertapenem	–	–		–	–	
Imipenem	0.001	4		50	20	
Imipenem–relebactam, <i>P. aeruginosa</i>	2 ¹	2 ¹		22	22	
Meropenem (indications other than meningitis)	2	8		24	18	
Meropenem (meningitis)	2	2		24	24	
Meropenem– vaborbactam, <i>P. aeruginosa</i>	8 ²	8 ²		IP	IP	

Monobactams	MIC breakpoints (mg/L)			Zone diameter breakpoints (mm)		
	S ≤	R >	ATU	S ≥	R <	ATU
Aztreonam	0.001	16		50	18	

Fluoroquinolones	MIC breakpoints (mg/L)			Zone diameter breakpoints (mm)		
	S ≤	R >	ATU	S ≥	R <	ATU
Ciprofloxacin	0.001	0.5		50	26	
Delafloxacin	IE	IE		IE	IE	
Levofloxacin	0.001	1		50	22	
Moxifloxacin	–	–		–	–	
Nalidixic acid (screen only)	NA	NA		NA	NA	
Norfloxacin (uncomplicated UTI only)	–	–		–	–	
Ofloxacin	–	–		–	–	

Aminoglycosides ¹	MIC breakpoints (mg/L)			Zone diameter breakpoints (mm)		
	S ≤	R >	ATU	S ≥	R <	ATU
Amikacin (systemic infections)	(16) ¹	(16) ¹		(15) ^A	(15) ^A	
Amikacin (infections originating from the urinary tract)	16	16		15	15	
Gentamicin (systemic infections)	IE	IE		IE	IE	
Gentamicin (infections originating from the urinary tract)	IE	IE		IE	IE	
Netilmicin	IE	IE		IE	IE	
Tobramycin (systemic infections)	(2) ¹	(2) ¹		(18) ^A	(18) ^A	
Tobramycin (infections originating from the urinary tract)	2	2		18	18	

Glycopeptides and lipoglycopeptides	MIC breakpoints (mg/L)			Zone diameter breakpoints (mm)		
	S ≤	R >	ATU	S ≥	R <	ATU
Dalbavancin	–	–		–	–	
Oritavancin	–	–		–	–	
Teicoplanin	–	–		–	–	
Telavancin	–	–		–	–	
Vancomycin	–	–		–	–	

Macrolides, lincosamides and streptogramins	MIC breakpoints (mg/L)			Zone diameter breakpoints (mm)		
	S ≤	R >	ATU	S ≥	R <	ATU
Azithromycin	–	–		–	–	
Clarithromycin	–	–		–	–	
Erythromycin	–	–		–	–	
Roxithromycin	–	–		–	–	
Telithromycin	–	–		–	–	
Clindamycin	–	–		–	–	
Quinupristin- dalfopristin	–	–		–	–	

Tetracyclines	MIC breakpoints (mg/L)			Zone diameter breakpoints (mm)		
	S ≤	R >	ATU	S ≥	R <	ATU
Doxycycline	–	–		–	–	
Eravacycline	–	–		–	–	
Minocycline	–	–		–	–	
Tetracycline	–	–		–	–	
Tigecycline	–	–		–	–	

Oxazolidinones	MIC breakpoints (mg/L)			Zone diameter breakpoints (mm)		
	S ≤	R >	ATU	S ≥	R <	ATU
Linezolid	–	–		–	–	
Tedizolid	–	–		–	–	

Miscellaneous agents	MIC breakpoints (mg/L)			Zone diameter breakpoints (mm)		
	S ≤	R >	ATU	S ≥	R <	ATU
Chloramphenicol	–	–		–	–	

BIBLIOGRAPHIE

1. **S. Allcock et al.**
Antimicrobial resistance in human populations: challenges and opportunities, Glob. Heal. Epidemiol. Genomics **May 2017**.
2. **S. J. Hoffman et al.**
Stratégies visant l'accomplissement d'une action collective mondiale sur la résistance aux antimicrobiens, **juin 2021**
3. **FDA drug communication**
Disponible sur : <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/tigecycline-marketed-tygacil-information>
4. **F. Jehl, A. Chabaud, A. G.-J.**
des Anti-infectieux, and undefined **2015**,
5. **S. Haskouri,**
Résistance aux antibiotiques: mécanismes et évolution, **2020**.
6. **L. D. K. Weiss**
La résistance bactérienne la nouvelle guerre froide.
Disponible sur :
https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Outils/Guides_antibio_II/GUIDE_RESISTANCE_2012_web_FR.pdf
7. **Institut Pasteur. Résistance aux antibiotiques. Mars 2017, mis à jour avril 2017. Consulté le 7 février 2018.**
Disponible sur : <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/resistance-aux-antibiotiques>.
8. **RAL.**
Test de résistance aux antibiotiques. Publication 20 décembre 2017. Consulté le 6 mars **2018**.
9. **J. M. Manson, L. E. Hancock, and M. S. Gilmore,**
Mechanism of, chromosomal transfer of Enterococcus faecalis pathogenicity island, capsule, antimicrobial resistance, and other traits **2010**.
10. **L. Guardabassi and P. Courvalin,**
Modes of Antimicrobial Action and, Mechanisms of Bacterial Resistance, in Antimicrobial Resistance in Bacteria of Animal Origin, American Society of Microbiology, **2019**.
11. **.M. N. Alekshun and S. B. Levy**
Molecular Mechanisms of Antibacterial Multidrug Resistance, **2007**.
12. **MEHAMDIA, N. et MOUASSA, S**
Mécanismes de la résistance aux antibiotiques. Mémoire de master, université 8 Mai **2015**.
13. **J. M. Manson, L. E. Hancock, and M. S. Gilmore**
Mechanism of chromosomal transfer of Enterococcus faecalis pathogenicity island, capsule, antimicrobial resistance, and other traits **2015**.

14. **L. Guardabassi and P. Courvalin,**
Modes of Antimicrobial Action and Mechanisms of Bacterial Resistance,” in Antimicrobial Resistance in Bacteria of Animal Origin, American Society of Microbiology, 2019, pp. 1–18.
15. **media.nature.com, 2018**
Disponible sur ; <https://www.nature.com/articles/s41598-018-22549-6>
16. **Marc Garnier**
Multi-drug resistant bacteria: Impact on patient's prognosis in the intensive care unit, 2020.
17. **Résistance des entérobactéries à la colistine et aux carbapénèmes 2017**
Disponible sur ; <http://onerba.org/enquetes-expertises-alertes/enquetes-et-protocoles/>
18. **Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) – Annual Epidemiological Report for 2019.**
19. **Yvon Michel-Briand,**
Une histoire de la résistance aux antibiotiques, L'Harmattan, 2009.
20. **Anaïs Veyssiere**
La résistance aux antibiotiques des bactéries les plus communément rencontrées dans les infections communautaires. Université de Bordeaux 2019.
21. **L. Dortet, L. Poirel, and P. Nordmann,**
BACTÉRIOLOGIE Carbapénémases Épidémiologie, détection et identification des entérobactéries productrices de carbapénémases.” Accessed: Apr. 14, 2020.
22. **Fournier S, Brossier F, Fortineau N, Akpabie A, Aubry A, Barbut F, Chedhomme FX, Kassis Chikhani N, Lucet JC, Robert J, Seytre D, Simon I, Vanjak D, Zahar JR, Jarlier V** Contrôle des épidémies d'entérocoques résistants aux glycopeptides à l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris: trois ans d'expérience, 2004
23. **A. F. Widmer, R. P. Wenzel, A. Trilla, M. J. Bale, R. N. Jones, and B. N. Doebbeling,** “Outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* Infections in a Surgical Intensive Care Unit: Probable Transmission via Hands of a Health Care Worker,” Clinical Infectious Diseases, vol. 16. Oxford University Press
24. **Dominique Decré**
Acinetobacter baumannii et résistance aux antibiotiques: un modèle d'adaptation,” *Elsevier*, Accessed: Apr. 14, 2012.
25. **Joly-Guillou ML, Bergogne-Bérézin E.**
Les bactéries du genre *Acinetobacter* revisitées : leur importance actuelle. Antibiotiques, 2006, 8 (2), pp.94–99
26. **JM. Chakroun¹, K. Aouam**
THE TIGECYCLINE : A NEW ANTIBIOTIC RELATED TO THE CYCLINES, Service de Maladies Infectieuses. CHU Fattouma Bourguiba. – Laboratoire de Pharmacologie. Faculté de Médecine. Monastir, 2010.

27. **Tygacil. Résumé des Caractéristiques Produit. Vidal 2019**
Xie J, Wang T, Sun J, Chen S, Cai J, Zhang W, Dong H, Hu S, Zhang D, Wang X, Dong Y
Optimal tigecycline dosage regimen is urgently needed: results from a pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of tigecycline by Monte Carlo simulation Int J Infect Dis.2014.
28. **Bhavnani SM, Rubino CM, Hammel JP, Forrest A, Dartois N, Cooper CA, Korth-Bradley J, Ambrose PG.**
Pharmacological and patient-specific response determinants,2012.
29. **Tygacil. Résumé des Caractéristiques Produit. Vidal 2016**
30. **G. Plantefève**
Tigécycline, une glycylicycline pour quoi faire ? DOSSIER THÉMATIQUE “Les nouveaux antibiotiques.2017
31. **M.D. de Wyeth**
Antibiotique de la classe des tétracyclines (dérivé de la glycylicycline Pfizer Canada SR 21 avril 2020.
32. **Haute autorité de transparence.Tygacil.novembre2011**
33. **Tärnberg M, Nilsson LE, Dowzicky MJ,**
Antimicrobial activity against a global collection of skin and skin structure pathogens: results from the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (T.E.S.T), 2016.
34. **Rodloff AC Dowzicky MJ,**
Antimicrobial susceptibility among european gram-negative and gram-positive isolates collected as part of the tigecycline evaluation and surveillance trial (2004–2014). Chemotherapy, 2017.
35. **Sader HS, Castanheira M, Flamm RK, Mendes RE, Farrell DJ Jones RN,**
Tigecycline activity tested against carbapenemresistant Enterobacteriaceae from 18 European nations: results from the SENTRY surveillance program (2010–2013). Int J Antimicrob Agents, 2015.
36. **Froment Gomis P, Jean-Pierre H, Rousseau-Didelot MN, Compan B, Michon AL, Godreuil S,**
Tigecycline: CMI 50/90 towards 1766 Gram-negative bacilli (3rd generation cephalosporins resistant Enterobacteriaceae), Acinetobacter baumannii and Bacteroides fragilis group, University Hospital – Montpellier 2008–2011.
37. **Stephen P. Hawser, Samuel K. Bouchillon, Daryl J. Hoban, Robert E. Badal, Po-Ren Hsueh, and David L. Paterson.**
Emergence of High Levels of Extended-Spectrum-β-Lactamase-Producing Gram-Negative Bacilli in the Asia-Pacific Region: Data from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) Program, 2007. ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Aug. 2009, p. 3280–3284.

38. **N. SORAA, N. TASSI, F.M.R MAOULAININE, et al.** Epidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques au CHU de Marrakech.FMPM ,UCA,2016..
39. **D. Lepelletier, S. Ferréol et al.**
Infections nosocomiales à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline en réanimation médicale polyvalente : facteurs de risque, morbidité et impact économique.2004
40. **G.ELGHZOUANI,**
Les infections à germes multirésistants en réanimation,” Thèse Dr. en Med., 2010.
41. **R. Chu, T. Interet, D. U. Portage, and D. Du,**
L'incidence des bacteries multi-resistantes ‘ bmr’ en reanimation chu tlemcen: intere du portage digestif du 15 octobre 2016 au 28 fevrier 2017.
42. **M. Rothan-Tondeur,**
Surveillance des infections nosocomiales., no. 571. 1993.
43. **M. Akrim, A. Khattabi, Y. Souteyrand, and C. Nejari,**
Débat de Santé Publique RESISTANCE AUX ANTIMICROBIENS : ENSEMBLE, NOUS POUVONS VAINCRE CE RISQUE Rapport du 1er Débat de Santé Publique ENSP, Mardi 24 Juin 2014
44. **M. REDOUANE,**
PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE ET DE RESISTANCE DES BACTERIES MULTI RESISTANTES AU CHU HASSAN II DE FÈS.” Accessed: May 30, 2020
45. **Jarlier V, Arnaud A, Carbonne A,**
Résultats de la surveillance des Bactéries Multi Résistantes – Année 2009
Antimicrobial-Resistant Pathogens in Intensive Care Units in Canada: Results of the Canadian National Intensive Care Unit (CAN-ICU) Study, 2005–2006
46. **GP, AS Nor ,M Ramelah**
Antimicrobial susceptibility of clinical isolates of BMR from a Malaysian Hospital. Malaysian Journal of Medical Sciences. 2009, pp. 16:27
47. **ABADIE Joffrey**
UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES,
Antibiotiques : de la résistance aux nouvelles thérapeutiques..2017
48. **institut national d'excellence en santé québec.Tygacim**
<https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/extrait-davis-au-ministre/tygacil-34.html>
49. **Marie-Claude Michel**
Infection nosocomiale à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline chez un patient adulte hospitalisé : quel antibiotique choisir ? 2013.
50. **Nadmi H, Elotmani F, Talmi M, Zerouali K, Perrier-Gros-Claude JD, Timinouni M.**Antibiotic resistance profile of community acquired uropathogenic enterobacteria in El Jadida (Morocco)]. Médecine Mal Infect. 2010.

51. Gülmez D., Woodford N., Palepou M-FI, Mushtaq S., Metan G., Yakupogullari Y., et al.
Carbapenem-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from Turkey with OXA-48-like carbapenemases and outer membrane protein loss. 2007.
52. Chevet K., Guyot K., Mellon G., Vidal B., Couzigou C., Misset B., et al.
Phenotypic detection of carbapenemase associated with extended-spectrum beta-lactamase in *Klebsiella pneumoniae*. *Médecine Mal. Infect.* 2012.
53. Anago E., Ayi-Fanou L., Akpovi CD, Hounkpe WB, Agassounon-Djikpo Tchibozo M., Bankole HS, et al.
Antibiotic resistance and genotype of beta-lactamase producing *Escherichia coli* in nosocomial infections in Cotonou, Benin. *Ann. Clin. Microbiol Antimicrob*, 2015.
54. El Bouamri, M. C., Arsalane, L., Kamouni, Y., Berraha, M., & Zouhair,
Évolution récente du profil épidémiologique des entérobactéries. 2014.
55. Solayman AJDAKAR.
Les entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre élargi (BLSE): Profil épidémiologique actuel et conséquences thérapeutiques. Marrakech 2015
56. Adnane MORTAJI.
Ecologie bactérienne en réanimation et profil de résistance aux antibiotique. Marrakech 2019.
57. Lagha N, Abdelouahid DA, Hassaine H.
Etude de la résistance aux antibiotiques des entérobactéries productrices de β lactamases à spectre étendu (BLSE) isolées de l'hôpital de Laghouat. Université Abou Bekr Belkaïd Tlemcen; 2015.
58. Allali, S., Bagueri, M., Dimitri, M., Lakmichi, M., Dahami, Z., & Sarf, I.
Entérobactéries productrices de BLSE : prévalence, co-résistance et facteurs de risque ; où sommes nous. 2015.
59. Cherkaoui A, Emonet S, Renzi G, Riat A, Greub G, Schrenzel J.
ESBL and carbapenemases in *Enterobacteriaceae*. *Rev Med Suisse.* 2014.
60. Rio, Y., Okamba, P., Staal, A., Didion, J., & Jurin, F
Activité in vitro de la tigécycline vis-à-vis des germes pathogènes isolés d'infections respiratoires en Europe. Le Programme TEST. 2009.
61. Abdessalam Cherkaoui ,Stéphane Emonet ,Gesuele Renzi Arnaud Riat, Gilbert Greub , Jacques Schrenzel.
62. Bêtalactamases à spectre étendu et carbapénémases chez les *Enterobacteriaceae*, 2014.
63. Adeline MAMBIE
Alternatives aux Carbapénèmes dans les infections urinaires à entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (BLSE). Etude prospective de 26 cas dans la région Nord-Pas-de-Calais. Université de Lille 2013.
64. Y. Mootien · J.-R. Zahar.
Management of Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae* in Intensive Care Unit. . © SRLF et Lavoisier SAS 2018

- 65. Soukaina TIDRARINE.**
Epidémiologie des entérobactéries multirésistantes productrices de carbapénèmase à l'HIT. Marrakech 2019
- 66. BEN HELAL ET AL**
Occurrence and Characterization of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in a Tunisian Hospital. Tunisie 2016
- 67. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).**
Liste des antibiotiques critiques 2016.
Disponible en ligne sur : <http://ansm.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/Bienutiliser-les-antibiotiques>.
- 68. Maamar B., † Messadi A.A., Thabet L,**
CARBAPENEMASE-PRODUCING ENTEROBACTERIACEAE IN BURNS: PHENOTYPIC AND MOLECULAR STUDY. Centre de Traumatologie et des Grands Brûlés, Ben Arous, Tunisie 2019.
- 69. Cattoir, V.**
Traitement des infections dues à entérobactéries productrices de carbapénèmases. Journal Des Anti-Infectieux. 2014.
- 70. Dhraief S., 1 Messadi A.A., 2 Thabet**
BACTERIOLOGICAL PROFILE AND ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY OF ISOLATED BACTERIA IN A BURN INTENSIVE CARE UNIT OVER SEVEN YEARS Laboratoire de Biologie Médicale et Banque du Sang, Centre de Traumatologie et des Grands Brûlés, Ben Arous, Tunisie 2 Service de Réanimation des Brûlés, Centre de Traumatologie et des Grands Brûlés, Ben Arous, Tunisie
- 71. Ablavi Inès**
PSEUDOMONAS AERUGINOSA : épidémiologie et état actuel des résistances à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V. 2016
- 72. Froment Gomis, P., Jean-Pierre, H., Rousseau-Didelot, M.-N., Compan, B., Michon, A.-L., & Godreuil, S.**
Tigécycline : CMI 50/90 vis-à-vis de 1766 bacilles à Gram-négatif (entérobactéries résistantes aux céphalosporines de troisième génération), Acinetobacter baumannii et Bacteroides du groupe fragilis, CHU - Montpellier, 2013
- 73. S.Wafi,**
Epidémiologie et résistance aux antibiotiques des isolats cliniques d'Acinetobacter baumannii. 2017
- 74. H Khaldi**
Epidémiologie de l'infection à ACINETOBACTER baumannii au CHU de Marrakech. 2016.
- 75. MOHAMMAD DARVISHI ,**
Virulence Factors Profile and Antimicrobial Resistance of Acinetobacter baumannii, Strains Isolated from Various Infections Recovered from Immunosuppressive Patients 2016.
- 76. Acinetobacter baumannii : épidémiologie et résistance aux antibiotiques .2019**

77. Abdulzahra et al.

First report of colistin resistance among carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates recovered from hospitalized patients in Egypt. 2018.

78. Ali M. Somily, MD, FRCPC, Muhammad M. Absar,

Antimicrobial susceptibility patterns of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* against carbapenems, colistin, and tigecycline. 2012.

79. Bathinda Amandeep Kaur^{1*}, Amarjit Kaur Gill^{2*}, Satnam Singh^{3}, Narinder Kaur^{4*}, Anchal Mahajan^{3*}, Vivek Mittal⁴**

Prevalence and Antibigram of *Acinetobacter* spp. Isolated from Various Clinical Samples in a Tertiary Care Hospital, *2015.

80. Leclerc, T., Perez, J.-P., Debien, B., Clapson, P., & Lenoir, B.

Traitement d'un choc septique à *Acinetobacter baumannii* multirésistant par tigécycline en association. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation, 2007.

81. B. Jung a , G. Chanques a , M. Ghiba a , M. Cisse a , N. Rossel a , P.-F. Perrigault a , B. Souche a , H. Jean-Pierre b , S. Jaber.

Expérience de l'utilisation de la tigécycline dans le traitement des infections sévères en réanimation, 2010.

82. Dr L. Saada, Dr I. Kooli b, *, Dr Y. Kadri a, Dr M. Abdejlil b, Dr W. Marrakchi b, Dr A. Aouamb, Pr C. Loussaief b, Pr A. Toumi b, Dr H. Ben Brahimb, Pr M. Mastouri a, Pr M. Chakroun b,

Les bactéries multirésistantes (BMR) chez le diabétique : étude épidémiologique-clinique. Laboratoire de microbiologie, CHU Fattouma-Bourguiba, Monastir, Tunisie . 2020.

83. P.-A. Löschmann,² C. Eckmann, C. von Eiff, K.-F. Bodmann, and C. Petrik

Clinical efficacy of tigecycline used as monotherapy or in combination regimens for complicated infections with documented involvement of multiresistant bacteria, 2015.



أُقْسِمُ بِاللّٰهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أَر_اقِبَ اللّٰهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَنْ أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَافَّةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ
وَالْأَحْوَالِ بِإِذْنِهِ وَسَعْيِي فِي اسْتِنْقَازِهَا مِنَ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ
وَالْأَلَمِ وَالْقَلَقِ.

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمَ سِرَّهُمْ.
وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللّٰهِ، بِإِذْنِهِ رِعَايَتِي الطَّبِيبَةِ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ،
لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَنْ أَثَابِرَ عَلَى طَلَبِ الْعِلْمِ، أَسَخَّرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ .. لَا لِأَذَاهِ.
وَأَنْ أُوقِّرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرَنِي، وَأَكُونَ أَخْتًا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ
الطَّبِّيبَةِ

مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي، نَقِيَّةً مِمَّا يُشِينُهَا اتِّجَاهَ

اللّٰهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللّٰهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ



أطروحة رقم

سنة 2021

دور التيجيسيكلين في علاج التعفنات بالبكتيريا المتعددة المقاومة

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2021/06/28

من طرف

الآنسة كميليا دجاج

المزودة في 31/07/1995 ببني ملال

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

التيجيسيكلين-المقاومة-اختبار الحساسية-الحالة البوائية-البكتيريا المتعددة المقاومة

اللجنة

الرئيس

السيد س. الزوهرير

المشرف

أستاذ في علم البكتيريا و الفيروسات

السيدة ل. أرسلان

أستاذة في علم البكتيريا و الفيروسات

السيدة ك. زحلان

أستاذة في علم البكتيريا و الفيروسات

السيد ي. قاموس

أستاذ في التخدير والإنعاش

الحكام