



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



Année: 2023

Thèse N°: 107

EVOLUTION DE LA RESISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES ET STRATEGIE DE PREVENTION

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2023

PAR

Monsieur Moataz AMMARI
Né le 19 Septembre 1998 à Tanger

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Résistance aux antibiotiques; Bactéries; Evolution; Stratégie de prévention

Membres du Jury :

Monsieur Ahmed GAOUZI Professeur de Pédiatrie	Président
Monsieur Mimoun ZOUHDI Professeur de Microbiologie	Rapporteur
Madame Mariama CHADLI Professeur de Microbiologie	Juge
Madame Saida TELLAL Professeur de Biochimie	Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ
الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ ﴾

[سُورَةُ الْبَقَرَةِ: ٣٢]

صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ



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

DOYENS HONORAIRES :

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

ORGANISATION DÉCANALE :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

Chef du Service des Affaires Administratives

Mr. Abdellah KHALED

Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages

Mr. Najib MOUNIR

Chef du service des Finances

Mr. Rachid BENNIS

**Enseignant militaire*

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

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

Médecine interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine interne –Doyen de la FMPR

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Mat.

Orangers Rabat

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pharmacologie- Dir. du Centre National

PV Rabat

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen FMPT
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Doyen FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale– Dir. du CHIS Rabat
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie

**Enseignant militaire*

Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

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

Rabat

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Rabat

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

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*

****Enseignant militaire***

Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

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

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Dir. HMI Mohammed V](#)

Gynécologie-Obstétrique
Ne Urologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Dir. Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Neurologie [Doyen de la FMP Abulcassis](#)

Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-ptisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-ptisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-ptisiologie
Neurochirurgie

Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Anesthésie-Réanimation
Médecine interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Ne Urologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik

Anesthésie-Réanimation
Ne Urologie
Néphrologie
Pneumo-physiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Dir. Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie -
Neuro-chirurgie
Chirurgie Générale [Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D.**
Aff Acad. Est.
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek

Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*

Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Moulaya Ismail-Meknès](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie

****Enseignant militaire***

Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik

Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

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

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*

**Enseignant militaire*

Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Générale [Dir. de l' ERPPLM](#)

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Ne Urologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie réparatrice et plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Dir. Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie

Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUFI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nouridine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*

**Enseignant militaire*

O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. Dir. Hôp. Ibn Sina Marr.
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie Clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie Médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-Chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie

Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir

Rabat

Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamyia
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Mars 2010

Pr. Karim FILALI *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat

**Enseignant militaire*

Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie [Dir. Hôp. Spécialités](#)

Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-Chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation [Directeur de l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire](#)

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique

Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

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

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSghIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida

Pharmacologie *Doyen FP de l'UM6SS*
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie

**Enseignant militaire*

Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes

Pharmacie

Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. FILALI Karim*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENZAOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*

****Enseignant militaire***

Médecine interne
Pharmacologie ***Directrice du Méd. Phar.***
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique ***Vice-Doyen à la***

Génétique
Ne Urologie
Ophtalmologie
Ne Urologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Anesthésie-Réanimation ***Dir. ERSSM***
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine interne
Généologie-Obstétrique

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

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*
Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Hyg.
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2005

Pr. HAJJI Leila

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad

Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie réparatrice et plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et

Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et

Chirurgie Générale
Immunologie

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et

Radiologie
Anesthésie-Réanimation

**Enseignant militaire*

Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina

Pr. SOULY Karim

Pr. TAHRI Rajae

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*

Pr. ACHBOUK Abdelhafid*

Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid

Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*

Pr. BASSIR Rida Allah

Pr. BOUATTAR Tarik

Pr. BOUFETTAL Monsef

Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*

Pr. BOUZELMAT Hicham*

Pr. BOUKHRIS Jalal*

Pr. CHAFRY Bouchaib*

Pr. CHAHDI Hafsa*

Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*

Pr. DAMIRI Amal*

Pr. DOGHMI Nawfal*

Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir

Pr. EL ANNAZ Hicham*

Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*

Pr. EL HJOUJI Abderrahman*

Pr. EL KAOUI Hakim*

Pr. EL WALI Abderrahman*

Pr. EN-NAFAA Issam*

Pr. HAMAMA Jalal*

Pr. HEMMAOUI Bouchaib*

Pr. HJIRA Naouafal*

Pr. JIRA Mohamed*

Pr. JNIENE Asmaa

Pr. LARAQUI Hicham*

Pr. MAHFOUD Tarik*

Pr. MEZIANE Mohammed*

Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*

Pr. MOUZARI Yassine*

Pr. NAOUI Hafida*

Pr. OBTEL MAJDOULINE

Hyg.

Pr. OURRAI ABDELHAKIM*

Pr. SAOUAB RACHIDA*

Pr. SBITTI YASSIR*

Pr. ZADDOUG OMAR*

Pr. ZIDOUH SAAD*

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*

Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*

Pr. ATOUF OUFAA

Pr. BAKALI Youness

Oncologie Médicale

Anatomie

Microbiologie

Histologie-Embryologie--Cytogénétique

Néphrologie

Chirurgie réparatrice et plastique

Radiothérapie

Gynécologie-Obstétrique

Anatomie

Néphrologie

Anatomie

Chirurgie-Générale

Cardiologie

Traumatologie-Orthopédie

Traumatologie-Orthopédie

Anatomie pathologique

Neuro-chirurgie

Anatomie Pathologique

Anesthésie-Réanimation

Pharmacie-Galénique

Virologie

Gynécologie-Obstétrique

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Anesthésie-Réanimation

Radiologie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

O.R.L

Dermatologie

Médecine interne

Physiologie

Chirurgie-Générale

Oncologie Médicale

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Cardio-Vasculaire

Ophtalmologie

Parasitologie-Mycologie

Médecine préventive, santé publique et

Pédiatrie

Radiologie

Oncologie Médicale

Traumatologie-Orthopédie

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie réparatrice et plastique

Oncologie Médicale

Immunologie

Chirurgie Générale

**Enseignant militaire*

Pr. BAMOUS Mehdi*
 Pr. BELBACHIR Siham
 Pr. BELKOUCH Ahmed*
 Catastrophes
 Pr. BENNIS Azzelarab*
 Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham
 Pr. DOUMIRI Mouhssine
 Pr. EDDERAI Meryem*
 Pr. EL KTAIBI Abderrahim*
 Pr. EL MAAROUFI Hicham*
 Pr. EL OMRI Noual*
 Pr. ELQATNI Mohamed*
 Pr. FAHRY Aicha*
 Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*
 Pr. IKEN Maryem
 Pr. JAAFARI Abdelhamid*
 Pr. KHALFI Lahcen*
 Faciale
 Pr. KHEYI Jamal*
 Pr. KHIBRI Hajar
 Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae
 Pr. LABOUDI Fouad
 Pr. LAHKIM Mohamed*
 Pr. MEKAOUI Nour
 Pr. MOJEMMI Brahim
 Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad
 Pr. SATTE AMAL*
 Pr. SOUHI Hicham*
 Pr. TADLAOUI Yasmina*
 Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*
 Pr. ZAHID Hafid*
 Pr. ZAJJARI Yassir*
 Pr. ZAKARYA Imane*

CCV
 Psychiatrie
 Médecine des Urgences et des

 Traumatologie-Orthopédie
 Génétique
 Anesthésie-Réanimation
 Radiologie
 Anatomie Pathologique
 Hématologie Clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Pharmacie Galénique
 Néphrologie
 Parasitologie
 Anesthésie-Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-

 Cardiologie
 Médecine interne
 Radiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Chimie Analytique
 Neurochirurgie
 Neurologie
 Pneumo-phtisiologie
 Pharmacie Clinique
 Virologie
 Hématologie
 Néphrologie
 Pharmacognosie

**Enseignant militaire*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Chimique
Pr. BARKIYOU Malika
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. DAKKA Taoufiq
Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. RIDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed

Physiologie
Biochimie-Chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie

Histologie-Embryologie
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Physiologie *Vice-Doyen chargé de la*

Pharmacologie
Biologie moléculaire/Biotechnologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik
Pr. BENZEID Hanane
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. CHERGUI Abdelhak
végétales
Pr. DOUKKALI Anass
Pr. EL BAKKALI Mustapha
Pr. EL JASTIMI Jamila
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. LAZRAK Fatima
Pr. LYAHYAI Jaber
Pr. OUADGHIRI Mouna
Pr. RAMLI Youssef
Pr. SERRAGUI Samira
Pr. TAZI Ahnini
Pr. YAGOUBI Maamar

Microbiologie et Biologie moléculaire
Chimie
Biochimie-Chimie
Botanique, Biologie et physiologie

Chimie Analytique
Physiologie
Chimie
Histologie-Embryologie
Chimie
Génétique
Microbiologie et Biologie
Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pharmacologie
Génétique
Eau, Environnement

Mise à jour le 21/02/2022

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

**Enseignant militaire*



Dédicaces



A Allah

*Tout puissant Qui m'a inspiré Qui m'a guidé dans le bon chemin Je
vous dois ce que je suis devenue.*

Louanges et remerciements Pour votre clémence et miséricorde.

A ma très chère mère BEN ALLAL Laila

Nourri par tes qualités, et comblé de ton amour, je ne peux qu'être heureux et fier d'être ton fils.

Tu es ma source inépuisable de tendresse, de patience, patience et beaucoup de patience. Tu es la lumière qui jaillit dans mes jours et mes soirs. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes ces longues années de mes études, Tu as usé de ta santé par tant de sacrifices... J'en suis tellement reconnaissant.

Aucun mot ne décrira jamais assez la formidable mère que tu es. Je te dédie ce travail en gage de ma profonde reconnaissance et de ma tendre affection, Je t'aime fort ma Reine.

A mon très cher père AMMARI Mohammed

Quoique je puisse dire ou écrire, je ne pourrais jamais exprimer ma grande affection, ma profonde reconnaissance et ma fierté d'être ton fils.

Tu as veillé sur mon éducation et mon bien être avec amour, tendresse, dévouement et perfection.

Tes prières et ta bénédiction m'ont été d'un grand soutien tout au long de ma vie, En témoignage de brut d'années de sacrifices, d'encouragement, de ton soutien inconditionnel dans mes choix et ton support moral ainsi que financier.

Je te dédie ce travail, le fruit de toutes tes peines et tes efforts, et je profite de cette occasion, pour te remercier de tout mon cœur J'espère qu'en ce jour, l'un de tes rêves se réalise à travers moi. Puisse Dieu te préserver et te procurer longue vie, bonne santé et bonheur.

A mon très cher frère Houssam *Aucun mot ne décrira jamais assez la chance que j'ai d'avoir un magnifique frère comme toi,*

Merci énormément de m'avoir encouragé tout au long de mon parcours pour traverser les épreuves pénibles de la vie.

Puisse Dieu te combler de bonheur, de santé et te procurer longue vie.

A mon petit frère Ahmed *Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers toi. Je te remercie énormément et j'espère que tu trouveras dans cette thèse l'expression de mon affection pour toi.*

Je te souhaite un avenir florissant et une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.

Que Dieu te protège.

A ma très chère grand-mère : Oum keltoum Ben Allal

Je ne trouve pas les mots pour traduire tout ce que je ressens envers une grand-mère exceptionnelle dont j'ai la fierté D'être le petit fils.

Ta noblesse et ta bonté sont sans limites. Ta générosité aussi pure qu'elle soit me rend admirateur.

Que ce travail soit un hommage à la merveilleuse personne que tu es, et que Dieu Tout puissant, préserve ton sourire et t'assure une bonne santé et une longue vie

A la mémoire de mes grands-pères et ma grand-mère paternelle:

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

رحمكم الله

A mes très chers oncles, tantes, cousins et cousines *En témoignage de mon
immense respect, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite
une vie pleine de bonheur et de succès et que dieu, le tout puissant, vous protège
et vous garde.*

A mes meilleurs amis : Anouar El Abdellaoui, Hajji Yassir, Handaoui Farouk, Megane Omar, El Hadri Mohamed Yassin, Anouk Naoufal, Kanboui Marouane

On m'a toujours dit que nos amis deviennent une seconde famille que l'on voit plus souvent que la vraie à force d'être présent dans toutes les situations délicates. Je confirme aujourd'hui cette rumeur : vous êtes ma seconde famille et je pense que ce lien est éternel. Je ne saurais exprimer mes sentiments de considération et de gratitude envers votre soutien et vos encouragements le long de mes études.

Vous avez égayé toutes ces longues années de labeur, les fous rires, les voyages, les folies, les anxiétés. Sans vous, ce chemin aurait été sans goût. Que Dieu bénisse notre amitié et puissions-nous rester unis.

Vous méritez tous le bonheur, la prospérité, et le succès du monde.

A tous les moments qu'on a passés ensemble, à tous nos souvenirs ! Je vous souhaite une longue vie pleine de bonheur et de prospérité. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon respect.

Merci pour tous les moments formidables qu'on a partagés.

A Mes amies et collègues Yasmin Azarkane, Hajar Rimi:

Nous avons partagé les bons et les mauvais moments des études médicales. Merci pour votre amitié et vos encouragements. Je vous dédie ce modeste travail. Sur ce, je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

A Mon amie et collègue Mariam Chaou :

Merci d'avoir été là à tous les instants. Tu m'as énormément soutenu dans les moments difficiles mais aujourd'hui est un jour heureux et je tiens profondément à te dédier ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

DANKE !

A Mes chers amis : Yassine Mezzat, Bakr Mhamdi

C'était un honneur et un plaisir de partager ces longues années avec vous. Je vous remercie pour tous les bons moments et je vous souhaite tous une excellente carrière professionnelle.

A Tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

À tous ceux dont l'oubli de la plume n'est pas celui du cœur.

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer...



Remerciements



A notre Maître et Président de Jury,

Pr Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

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

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

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

À notre maître et Rapporteur de thèse

Pr. Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

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

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

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

A notre Maître et Membre du jury,

Pr. Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

C'est un grand honneur pour moi que vous ayez accepté de siéger parmi le jury de cette thèse. Je vous exprime ma profonde admiration pour la sympathie par laquelle vous m'avez accueillie et la modestie qui émane de votre personne.

Veillez considérer ce modeste travail comme expression de ma vive reconnaissance.

A notre maitre et Membre du jury,

Pr. Mariama CHADLI

Professeur de Microbiologie

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

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

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

Abréviations

ADN	: Acide désoxy-ribonucléique
AEMPS	: Agence espagnole des médicaments et des dispositifs médicaux
AMP	: Antimicrobial peptides
ARN	: Acide ribonucléique
ARNt	: Acide ribonucléique de transfert
ATB	: Antibiotique
BLNAR	: Beta lactamase négative, résistante à l'ampicilline
BLPACR	: Beta Lactamase Positive, résistante à l'amoxicilline- acide clavulanique
BLPAR	: Beta lactamase positive, résistante à l'ampicilline
BLSE	: Bêta-Lactamases à Spectre Etendu
CAESAR	: Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
CLSI	: Clinical Laboratory Standard Institute
CMB	: concentration minimale bactéricide
CMI	: Concentration Minimales Inhibitrice
COVID-19	: Coronavirus disease of 2019.
CPOE	: Computerized physician order entry
CRE	: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae
DHPS	: Dihydroptéroate synthase
EARS-NET	: European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
ERV	: entérocoques résistant à la vancomycine
ESAC-Net	: European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network
EUCAST	: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FAO	: Food and Agriculture Organization of the United Nations
FDA	: Food and Drug Administration,

GAP-AMR	: Global Action Plan on antimicrobial resistance
IAS	: Infections associées aux soins
IN	: infections nosocomiales
INH	: isoniazide
IT	: Indice thérapeutique
JIACRA	: Joint Inter-Agency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis
MDR	: Multiple drug-resistance
NAG	: N-acétylglucosamine
NAM	: l'acide N-acétylmuramique
NDM-1	: New Delhi métallo-Bêta-lactamase-1
OMS	: Organisation mondiale de la Santé
OMSA	: Organisation mondiale de la santé animale
PABA	: Para-aminobenzoïque
PBP	: Penicillin-binding proteins
PRAN	: Plan national de résistance aux antibiotiques
PROA	: Programmes d'optimisation de l'utilisation des antibiotiques
PSDP	: Pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline
QAC	: Quaternary Ammonium Compounds
RAM	: Résistance aux antimicrobiens
SARM	: Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline
SARS-CoV-2	: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.
SIDA	: Syndrome d'immunodéficience acquise
TMP	: Triméthoprime
UE	: Union européenne
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine



Liste des illustrations



Liste des figures

Figure 1: Mode d'action des antibiotiques	10
Figure 2: Structure des bactéries Gran négative et Gram positive	11
Figure 3: Alexander Fleming.....	19
Figure 4: A gauche Ernst Chain	20
Figure 5: A droite Howard Florey	20
Figure 6: Evolution de l'antibiorésistance	23
Figure 7: Evolution dans le temps des évènements impliqués dans l'antibiorésistance	24
Figure 8: Représentation de la prolifération bactérienne par pression sélective.....	25
Figure 9: Plasmide, transposon et intégron conférant une résistance bactérienne.....	28
Figure 10: Différents transfert horizontaux de gènes	29
Figure 11: Types de résistance bactérienne aux antibiotiques	29
Figure 12: Pompe d'efflux expulsant l'antibiotique.....	32
Figure 13: Cibles et mécanismes de résistance des antibiotiques	33
Figure 14: Représentation schématique de l'augmentation de la résistance bactérienne aux antibiotiques	34
Figure 15: Taux de colonisation par des bactéries résistantes aux antibiotiques détectées pour 1000 voyageurs en bonne santé	37
Figure 16: Principales causes de la résistance Bactérienne aux antibiotiques selon OMS.	40
Figure 17: Activation de l'isoniazide par la catalase-peroxydase (katG)	42
Figure 18: Mécanismes de transfert horizontal de gènes. (A) Conjugaison ; (B) Transduction ; (C) Transformation naturelle	43
Figure 19: Bactéries résistantes aux antibiotiques selon l'OMS	49
Figure 20: Prévalence des IN entre 2005 et 2010 au niveau du CHU de Rabat et CHU de Fès.....	51

Figure 21: Prévalence de l'utilisation d'antibiotiques entre 2005 et 2010 au niveau du CHU de Rabat et CHU de Fès	52
Figure 22: Résistances élevées des différentes espèces bactériennes	52
Figure 23: L'incidence de l'IN dans une unité de réanimation médicale au CHU de Rabat....	53
Figure 24: Evolution de l'utilisation des antibiotiques entre 2000-2015 au Maroc.....	54
Figure 25: Estimations des décès attribuables à la résistance aux antimicrobiens par rapport aux autres causes de décès en 2050	56
Figure 26: Surveillance de la résistance aux antimicrobiens en 2019. Comparaison entre les pays de l'UE au cours de la période (2005-2019) pour le <i>K. pneumoniae</i> résistant aux carbapénèmes	58
Figure 27: Diagramme du rôle et de la pertinence des différents facteurs dans le développement de la résistance aux antimicrobiens	59
Figure 28: Membres courants de la famille des Enterobacteriaceae	63
Figure 29: Evolution de la résistance des Staphylocoques	79
Figure 30: Evolution de la stratégie thérapeutique de <i>N. gonorrhoeae</i>	88
Figure 31: Agents pathogènes bactériens détectés chez les patients du COVID-19.....	107
Figure 32: Utilisation d'antibiotiques dans les hôpitaux espagnols au cours de la période 2017-2020	109
Figure 33: Propriétés immunomodulatrices des AMP	113
Figure 34: Exemples d'acteurs et d'actions dans le cadre de la gestion des antimicrobiens.	144

Liste des tableaux

Tableau 1: Classification des antibiotiques	6
Tableau 2: Classification des antibiotiques ciblant la paroi bactérienne	12
Tableau 3: Classification des antibiotiques affectant la membrane cytoplasmique	14
Tableau 4: Classification des antibiotiques qui ont pour cible les ribosomes	15
Tableau 5: Pourcentages de souches d'E. coli et de K. pneumoniae productrices de BLSE et résistantes aux antimicrobiens non hydrolysés par ces enzymes isolées en Espagne en 2000 et 2006	65
Tableau 6: Pourcentages de souches d'E. coli et de K. pneumoniae exprimant différents types de BLSE isolées en Espagne en 2000 et 2006	66
Tableau 7: Alternatives thérapeutiques dans les infections par des micro-organismes producteurs de BLSE.....	73
Tableau 8: Supports génétiques de la résistance de Neisseria gonorrhoeae	89
Tableau 9: Résistance acquise des streptocoques aux MLSK(Macrolides-lincosamides-streptogramines).....	98
Tableau 10: AMPs thérapeutiques en cours d'essais cliniques	115
Tableau 11: Stratégie mondiale pour une surveillance adéquate de la résistance aux antibiotiques.....	130



Sommaire



I-Introduction	2
II-Généralités sur les antibiotiques	5
1-Définition	5
2-Classification	6
3-Modalités d'action des antibiotiques	9
1ère Partie : La résistance bactérienne aux antibiotiques	18
I-Historique	19
II- La résistance bactérienne aux antibiotiques	25
II-1- Définition de la résistance bactérienne.....	25
II-2- Types de résistance bactérienne	26
II-2-1. Résistance naturelle	27
II-2-2. Résistance acquise	27
II-3- Mécanismes de résistance bactérienne	30
II-4- Causes de la résistance bactérienne	33
II-4-1-Activité anthropique	34
II-4-2-Génétique bactérienne	41
II-5- Conséquences de la résistance aux antibiotiques	45
III-Epidémiologie de la résistance bactérienne	49
1. Le classement de l'organisation mondiale de la santé (OMS)	49
2. Variabilité géographique	51
2.1. Au Maroc.....	51
2-2. Situation actuelle de la résistance aux antibiotiques au monde	55
2ème Partie : Evolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques	62
I-Evolution de la résistance des enterobacteries	63
II-Evolution de la résistance des staphylocoques	74

III-Evolution de la résistance des meningocoques	81
IV-Evolution de la résistance des gonocoques	85
V-Evolution de la résistance des haemophilus	90
VI-Evolution de la résistance des Acinetobacter baumannii.....	93
VII-Evolution de la résistance des streptocoques.....	95
VIII-Etat actuel des principaux germes pathogènes au Maroc.....	100
IX- La résistance bactérienne dans le contexte de la pandémie covid-19	102
IX-1-Analyse de la résistance bactérienne dans le contexte de la pandémie	102
IX-2-Co-infections bactériennes chez les patients atteints de COVID-19	105
IX-3-L'approche "One Health" appliquée à la pandémie de SARS-CoV-2	109
IX-4-Stratégies de lutte contre la résistance bactérienne en période de pandémie	112
3ème Partie : Surveillance, stratégie de prévention	119
I-Surveillance de la résistance aux antibiotiques	120
II-Stratégie de prévention.....	131
III-Recommandations	143
1. Médecin	144
2. Pharmacien	146
3. La communauté dans son ensemble	149
Conclusion	150
Résumés	152
Références.....	156



Introduction



I-Introduction :

La découverte des antibiotiques et leur commercialisation à partir de 1940 ont changé la perspective médicale sur les maladies infectieuses, ainsi que l'espérance de vie de la population, car la mortalité due aux maladies infectieuses était considérablement élevée. Presque dès le début de leur utilisation, on a découvert que certaines bactéries devenaient résistantes à leur action antibactérienne. Fleming avait déjà mis en garde contre ce problème dans son discours lors de la remise du prix Nobel de médecine en 1945.

Aujourd'hui, l'utilisation massive et inappropriée des antibiotiques est à l'origine d'un problème mondial imminent. La résistance aux antibiotiques entraîne une augmentation du nombre de décès dus à des infections difficiles à traiter, ainsi qu'une hausse des coûts des soins de santé en raison de la prolongation des hospitalisations et de la nécessité d'accroître les ressources.

La résistance bactérienne est la capacité, naturelle ou acquise, d'une bactérie à résister à l'action d'un ou plusieurs antibiotiques. L'utilisation inappropriée de ces médicaments favorise la sélection naturelle et soumet les bactéries à des modifications génétiques, ce qui donne des bactéries résistantes et multirésistantes aux traitements antibiotiques.

La résistance aux antibiotiques est responsable de graves conséquences cliniques et économiques, liées à l'augmentation de la morbidité et de la mortalité, en raison des retards dans la fourniture d'un traitement efficace contre les infections causées par des bactéries résistantes.

Afin de pouvoir combattre le phénomène de l'antibiorésistance, il est indispensable de comprendre les mécanismes de ce dernier, de mettre en œuvre des systèmes de surveillance, et de concevoir que nous contribuons tous à sa réduction: médecin, pharmacien et la communauté dans son ensemble.

Dans cette thèse, on aura l'occasion d'aborder plusieurs aspects de l'antibiorésistance, on aura en première partie des généralités sur la résistance bactérienne et les antibiotiques, ainsi que les types, causes, conséquences et épidémiologie de cette résistance.

En deuxième partie, nous allons établir l'effet de la pandémie actuelle sur le phénomène de l'antibiorésistance, tandis que l'évolution de la résistance aux antibiotiques chez les principales bactéries en microbiologie humaine.

Enfin la dernière partie sera consacrée aux systèmes de surveillance mis en œuvre pour le contrôle de la résistance, les stratégies de prévention, ainsi que des recommandations pour les professionnels de santé et population générale.



Généralités sur les antibiotiques



II-Généralités sur les antibiotiques :

1-Définition :

Le terme « antibiotique » était déjà connu et utilisé au 19^{ème} siècle pour désigner des lieux présentant des conditions défavorables à la vie. Ce n'est qu'en 1941 que le microbiologiste américain Selman Abraham Waksman a utilisé pour la première fois le terme « antibiotique » pour désigner des molécules organiques complexes qui éliminent ou limitent la croissance des bactéries en agissant sur des cibles spécifiques [1].

En 1910, un antibiotique appelé salvarsan a été utilisé pour la première fois pour combattre la syphilis, causée par *Treponema pallidum* [2]. Malgré cette avancée thérapeutique, ce n'est qu'en 1928, avec la découverte de la pénicilline, que commence l'âge d'or des médicaments antimicrobiens [3]. Cet âge d'or a atteint son apogée dans les années 1950.

La découverte des antibiotiques a changé la donne dans la vie de l'humanité, dont les principaux avantages sont les suivants:

- ✓ Traitement des infections: La disponibilité d'un arsenal de molécules pour traiter les infections de toutes sortes qui, jusqu'aux premières décennies du 20^{ème} siècle, avaient un taux de mortalité élevé et constituaient la principale cause de décès.
- ✓ Prévention des infections: Tout au long du 20^{ème} siècle, parallèlement au développement des antibiotiques, une énorme efficacité des traitements médicaux a été générée. Grâce à la présence d'antibiotiques, non seulement les infections bactériennes ont été traitées, mais ces infections ont également été prévenues lors des traitements de chimiothérapie, dans des pathologies chroniques ou lors d'interventions chirurgicales.

Peu de temps après, à partir des années 1960, le développement et la découverte de nouveaux antibiotiques ont subi un fort déclin qui, entre autres facteurs, a conduit à l'émergence de résistances bactériennes aux différents antibiotiques connus et utilisés[3].

2-Classification :

Tableau 1: Classification des antibiotiques

Selon leur Mode de production	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Naturels ✓ Synthétiques ✓ Semi-synthétiques
Selon leur effet	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Bactéricides ✓ Bactériostatiques
Selon leur spectre	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Large spectre ✓ Spectre intermédiaire ✓ Spectre étroit
Selon leur mode d'action	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Antibiotiques affectant la synthèse de la paroi bactérienne ✓ Antibiotiques affectant la membrane plasmique ✓ Antibiotiques affectant la synthèse des protéines procaryotes ✓ Antibiotiques affectant la synthèse de l'ADN bactérien ✓ Antibiotiques qui inhibent les voies métaboliques

En fonction de leur mode de production :

Les antibiotiques peuvent être classés en antibiotiques naturels, synthétisés chimiquement et semi-synthétiques.

- Les antibiotiques naturels correspondent à des produits fabriqués par des micro-organismes, principalement des bactéries et des champignons, au cours de leur croissance cellulaire. C'est le cas de la pénicilline.
- Les antibiotiques synthétiques sont des molécules produites par synthèse chimique organique. Ces molécules ne sont produites par aucun micro-organisme. C'est le cas des sulfamides.

- Les antibiotiques semi-synthétiques sont les antibiotiques les plus utilisés dans la pratique clinique actuelle. Ils sont obtenus par modification chimique synthétique d'un antibiotique naturel afin de modifier certaines de ses caractéristiques pour améliorer ou renforcer son effet.

Classification des antibiotiques en fonction de leur effet

✓ Effet bactéricide des antibiotiques

L'effet bactéricide consiste à tuer le micro-organisme sensible. Les antibiotiques bactéricides doivent toujours être administrés dans les infections graves, lorsqu'une destruction rapide des micro-organismes est nécessaire pour contrôler l'infection, et lorsqu'il n'y a pas de système immunitaire adéquat pour arrêter le processus infectieux [4]. Les exemples de maladies infectieuses où les antibiotiques bactéricides doivent être utilisés sont la méningo-encéphalite purulente et l'endocardite infectieuse, ainsi que chez le patient présentant une fièvre et une neutropénie, ou en cas d'infection chez le patient atteint du SIDA.

✓ Effet bactériostatique des antibiotiques

L'effet bactériostatique consiste à produire une inhibition de la croissance bactérienne ; quant à l'immunogénèse, elle devrait fournir les éléments défensifs nécessaires au contrôle de la maladie. Par conséquent, ces antibiotiques ne doivent pas être indiqués chez les patients immunodéprimés. Ils agissent dans la phase stationnaire de la croissance bactérienne [5].

Certains antibiotiques ont un effet bactéricide ou bactériostatique selon que le médicament agit in vivo ou in vitro, et selon la dose administrée. Par exemple, l'amphotéricine B a un effet fongistatique in vivo et un effet fongicide in vitro ; la streptomycine et l'érythromycine ont un effet bactéricide lorsqu'elles sont administrées à fortes doses et un effet bactériostatique lorsqu'elles sont administrées à faibles doses.

Classification des antibiotiques en fonction de leur spectre :

➤ **Antibiotiques à large spectre :**

Agissent sur un large éventail de bactéries gram-positives et gram-négatives, ainsi que contre les Chlamydia, Mycoplasma, Rickettsia, Spirochaetes et Actinomycetes. Par exemple, les tétracyclines sont un groupe d'antibiotiques qui agissent sur la plupart des bactéries [6].

➤ **Antibiotiques à spectre intermédiaire :**

Ce type de composé agit sur un certain groupe de bactéries. Par exemple, les pénicillines naturelles présentent une activité sur les bactéries à Gram positif comme les streptocoques et les staphylocoques, et sur les bactéries à Gram négatif comme les gonocoques et les méningocoques [7].

➤ **Antibiotiques à spectre étroit :**

Ils n'agissent que sur un groupe limité de micro-organismes. Par exemple, les polymyxines sont un groupe d'antibiotiques qui ne montrent une activité que sur une partie des bactéries Gram-négatives; ou les antibiotiques isoniazides qui agissent sur une partie des Mycobactéries, spécifiquement Mycobacterium tuberculosis [8].

Une autre caractéristique importante des antibiotiques est **leur toxicité sélective**, qui est caractérisée par deux facteurs : la dose thérapeutique et la dose toxique.

La dose thérapeutique est la dose de l'antibiotique à laquelle il produit l'effet désiré. Cependant, dans de nombreux cas, les mêmes molécules administrées à des doses plus élevées peuvent produire un effet toxique qui peut être mortel.

- L'indice thérapeutique (IT) reflète l'efficacité de la molécule à produire un effet thérapeutique sans entraîner de toxicité pour le patient. L'index thérapeutique est défini comme la dose à laquelle il y a 50% de létalité ou de toxicité par rapport à la concentration à laquelle il y a 50% d'effet thérapeutique. Plus l'indice thérapeutique est élevé, plus l'administration est efficace et sûre.

- L'indice de sécurité est la dose à laquelle il y a une toxicité de 1% entre la concentration à laquelle il y a un effet thérapeutique de 99%. Plus l'indice de sécurité est élevé, plus l'utilisation thérapeutique du médicament est sûre.

Compte tenu de ce qui précède, des valeurs élevées de l'IT impliquent que la dose à laquelle les effets thérapeutiques sont observés est loin de la dose à laquelle la toxicité se produit. En revanche, lorsqu'ils sont très proches, proches de 1, la toxicité peut facilement être générée et l'administration est dangereuse.

Cela dépend largement du fait que l'antibiotique agisse sur des cibles exclusives aux agents infectieux pathogènes ou sur celles également présentes chez le patient. Par exemple, les antibiotiques à effet antitumoral sont des molécules qui s'intercalent souvent dans l'ADN, mais leur effet s'exerce à la fois sur les bactéries à l'origine d'une infection donnée et sur l'ADN des cellules du patient. C'est pour cette raison que la dose thérapeutique se superpose à la dose toxique, produisant un effet négatif (par exemple, les effets secondaires associés à la chimiothérapie des tumeurs).

3-Modalités d'action des antibiotiques :

Les antibiotiques interviennent par toxicité sélective sur les bactéries, en essayant de provoquer le moins d'effets secondaires possible sur les cellules hôtes, ce qui est possible en raison des différences structurelles entre la cellule procaryote et eucaryote. Ces inégalités sont utilisées pour déterminer les sites d'action et les cibles des médicaments. Les antibiotiques peuvent donc agir par différents mécanismes d'action :

Classification des antibiotiques en fonction de leur mécanisme d'action :

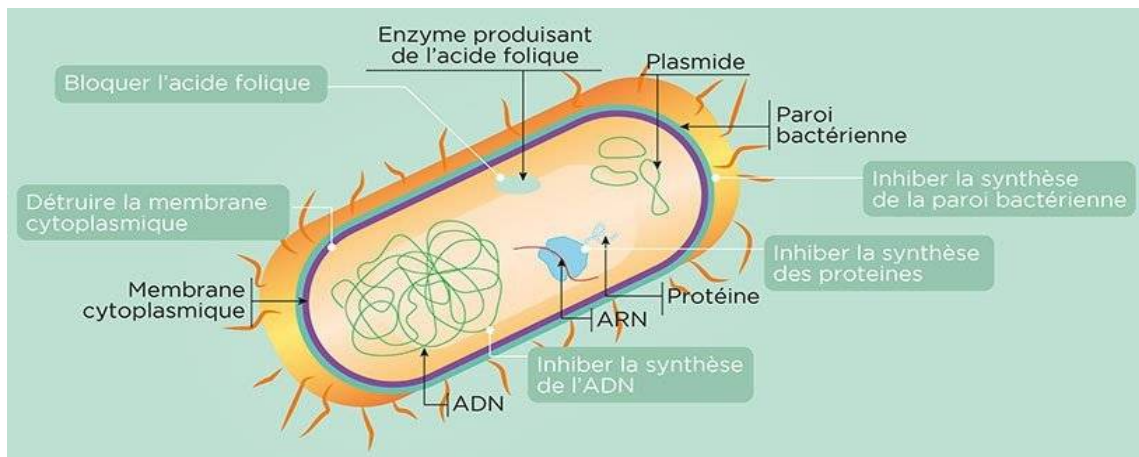


Figure 1: Mode d'action des antibiotiques [9].

✓ **Antibiotiques affectant la biosynthèse de la paroi bactérienne :**

La paroi bactérienne est une structure qui protège la cellule des changements osmotiques du milieu extérieur, lui confère forme et rigidité, et contient des éléments pathogènes caractéristiques de chaque espèce. Les antibiotiques ayant ce mode d'action ont une grande affinité pour les cellules bactériennes, car la structure de leur paroi est caractéristique de ces dernières, ce qui réduit les effets indésirables sur les cellules eucaryotes.

La composition chimique de la paroi cellulaire varie d'une bactérie gram-positive à une bactérie gram-négative.

La paroi des bactéries gram-positives est constituée d'une couche de peptidoglycane de 50 à 100 molécules d'épaisseur, alors que le peptidoglycane des bactéries gram-négatives n'a qu'une ou deux molécules d'épaisseur, plus une couche externe de lipopolysaccharide, qui est absente chez les espèces gram-positives. Le peptidoglycane est constitué de longues chaînes de polysaccharides dans lesquelles la N-acétylglucosamine (NAG) et l'acide N-acétylmuramique (NAM) alternent de façon linéaire. Ces longues chaînes sont réticulées par des ponts peptidiques via des liaisons amides avec les groupes D-alanine de l'acide N-acétylmuramique.

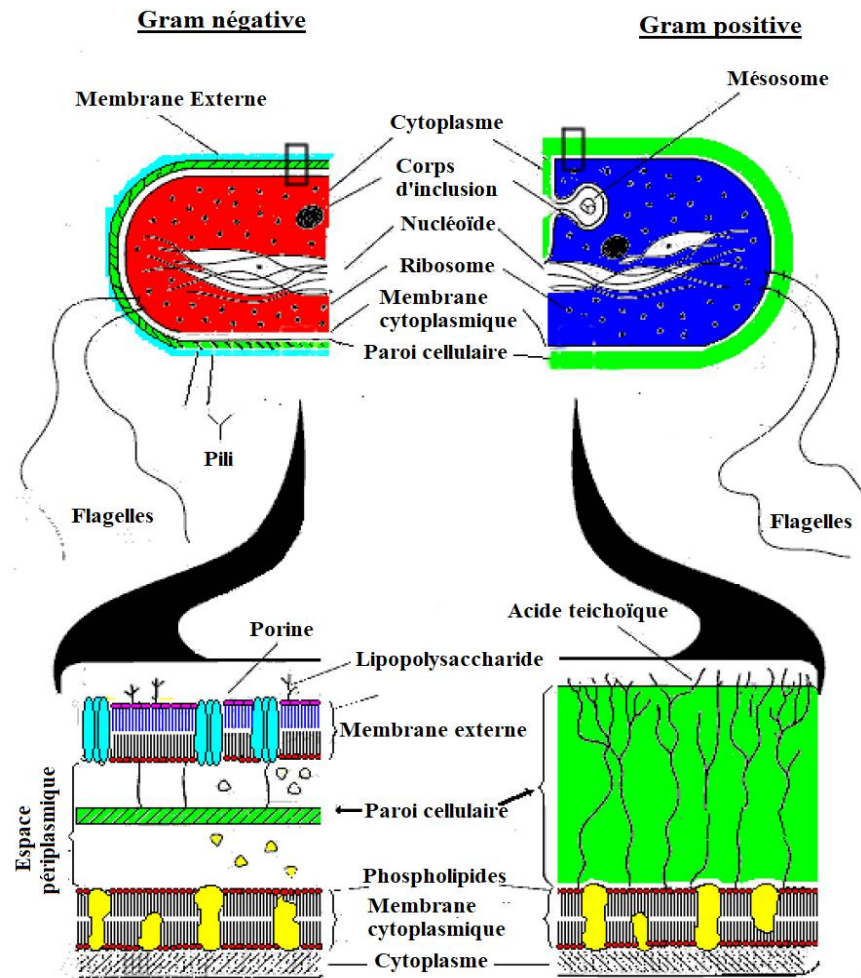


Figure 2: Structure des bactéries Gram négative et Gram positive [5].

La synthèse de la paroi bactérienne a été divisée en 3 étapes : En agissant sur l'une de ses 3 parties, la partie cytoplasmique qui synthétise les précurseurs du peptidoglycane, le transport à travers la membrane cytoplasmique ou l'organisation finale de la structure du peptidoglycane.

1. La première étape est intra cytoplasmique et consiste en la synthèse des unités NAG et NAM.
2. La deuxième étape est intra membranaire ; les unités NAM et NAG sont couplées par un transporteur de lipides, qui est le 1-décaprénylphosphate.

3. La dernière étape est extra membranaire et consiste en l'incorporation du nouveau peptidoglycane dans le peptidoglycane existant, c'est-à-dire que des ponts peptidiques extra cytoplasmiques sont formés.

Les ATB agissant sur la paroi bactérienne empêchent les étapes successives de la synthèse de la paroi bactérienne ; en conséquence de cette interférence, la cellule bactérienne sans paroi ne peut pas résister aux changements osmotiques, gonfle et éclate. Ainsi, les antibiotiques bêtalactamines (pénicillines, céphalosporines), la bacitracine, la vancomycine, la téicoplanine et la fosfomycine sont bactéricides car elles tuent la cellule bactérienne au moment de la division et n'agissent donc pas lorsque la cellule est statique.

Tableau 2: Classification des antibiotiques ciblant la paroi bactérienne

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

✓ **Antibiotiques affectant la membrane cytoplasmique :**

Ces antibiotiques endommagent la cellule, altérant sa perméabilité, le processus des ions et des substances et son métabolisme, entraînant sa mort car elle perd son homéostasie. Ils peuvent être toxiques pour les cellules humaines en raison des similitudes entre les composants sur lesquels ils agissent [10].

La membrane cytoplasmique a des fonctions importantes pour la vitalité des bactéries. Ses propriétés incluent le fait d'agir comme une barrière de perméabilité sélective, contrôlant ainsi la composition du milieu cellulaire interne.

Les antibiotiques utilisés en pratique clinique, qui agissent en modifiant la membrane cellulaire, sont les polymyxines et les polyènes (nystatine et amphotéricine B).

Ils agissent comme des détergents ou des tensioactifs cationiques et provoquent une grave perturbation de la membrane cellulaire, modifiant la perméabilité et permettant la fuite d'acides aminés, de purines, de pyrimidines et d'autres molécules intracellulaires essentielles à la vie cellulaire. Les polymyxines agissent ainsi en interagissant avec les phospholipides de la membrane cellulaire, tandis que la nystatine et l'amphotéricine B sont actives contre les champignons, en se liant à un groupe stérol membranaire contenu uniquement dans les micro-organismes contre lesquels ces ATB sont utilisés.

Les bactéries les plus sensibles sont celles dont la membrane a une teneur plus élevée en phospholipides (gram-négatives). L'insensibilité ou la résistance est liée à l'imperméabilité de la paroi cellulaire à ces médicaments, comme dans le cas des bactéries gram-positives qui ont une paroi cellulaire très épaisse.

Tous ces antibiotiques sont lytiques, même chez les bactéries au repos, et ont un certain potentiel toxique, notamment l'amphotéricine B, car ils sont capables de se lier aux lipides de la membrane cytoplasmique des cellules de l'hôte.

Tableau 3: Classification des antibiotiques affectant la membrane cytoplasmique

FAMILLE	MOLECULE
POLYENES	Amphotéricine B Nystatine
IMIDAZOLÉS	Clotrimazole Miconazole Kétoconazole Fluconazole Itraconazole
POLYMIXINES	Polymyxine B Colistine

✓ **Antibiotiques affectant la biosynthèse des protéines procaryotes :**

Ce type d'antibiotique agit comme un bactériostatique.

Ils peuvent être divisés en deux groupes, selon qu'ils inhibent la transcription ou la traduction des protéines.

A. Inhibition de la transcription : Inhibition de la sous-unité bêta de l'enzyme ARN polymérase ADN-dépendante, entraînant l'inhibition de la synthèse de l'ARN messenger, qui transmet les informations de l'ADN nécessaires à la formation normale des protéines.

B. Inhibition de la traduction : elle est obtenue par la liaison de la molécule d'ATB à la sous-unité 30S ou 50S du ribosome bactérien.

Aminoglycosides : le plus étudié est la streptomycine, qui agit en se liant de manière spécifique et irréversible à un récepteur protéique sur les ribosomes 30S. Cette liaison provoque, d'une part, le blocage de l'activité normale du complexe d'initiation, ce qui arrête la synthèse des protéines et, d'autre part, elle déforme le codon du site A, provoquant l'incorporation de l'ARNt à un acide aminé autre que celui codé, formant des protéines anormales. Tétracyclines : se lient aux ribosomes 30S et bloquent la liaison aminoacyl : ARNt au site A.

Chloramphénicol et lincosamides : se lient au ribosome 50S et empêchent le transfert, inhibent la peptidyltransférase et donc la transpeptidation.

Macrolides : agissent sur les ribosomes 50S, empêchant la translocation, c'est-à-dire le passage du peptidyl-ARNt du site A au site P, après libération de l'ARNt.

Tableau 4: Classification des antibiotiques qui ont pour cible les ribosomes

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

✓ **Antibiotiques affectant la synthèse des acides nucléiques bactériens :**

Ils agissent généralement comme des bactéricides et présentent une certaine toxicité.

La biosynthèse de l'ADN bactérien est inhibée par deux mécanismes :

1. Par l'inhibition d'une topoisomérase, appelée ADN gyrase, une enzyme essentielle à la réplication de l'ADN. L'ADN gyrase possède deux sous-unités, A et B ; la sous-unité B a pour fonction d'enrouler les brins d'ADN, une étape nécessaire pour loger le noyau dans la bactérie en réduisant sa taille. Lorsque cette superhélice est terminée, la sous-unité A scelle la coupure dans l'ADN. Par exemple : les quinolones inhibent l'activité de cette enzyme.

2. Par la formation de composés toxiques pour les bactéries, résultant du pouvoir réducteur des anaérobies sur le radical nitro des ATB de type nitroimidazole. Les produits de réduction du groupe "nitro" se conjuguent avec l'ADN, entraînant sa déstabilisation et donc la mort cellulaire.

✓ **Antibiotiques qui inhibent les voies métaboliques (chimiothérapeutiques):**

Certains ATB, comme les sulfamides et le triméthoprime, inhibent les voies métaboliques qui empêchent la croissance bactérienne ; ils ont donc une action bactériostatique. Lorsque les deux médicaments sont administrés ensemble, leur action est bactéricide.

Les sulfamides inhibent de manière compétitive l'incorporation de l'acide para-aminobenzoïque (PABA) en raison de leur similitude chimique, empêchant, à partir de ce précurseur, la synthèse de l'acide folique bactérien, facteur essentiel à la croissance des micro-organismes. Lorsque la bactérie acquiert la capacité de produire du PABA ou d'inhiber les sulfamides, elle devient résistante.

Le triméthoprime (TMP) inhibe la dihydrofolate réductase (enzyme réduisant l'acide dihydrofolique), bloquant ainsi la formation d'acide tétrahydrofolique, un métabolite essentiel à la synthèse des purines par les bactéries. L'enzyme bactérienne est 50 000 à 100 000 fois plus sensible au TMP que l'enzyme humaine, ce qui explique son action. L'homme ne synthétise pas l'acide folique, mais l'incorpore dans son alimentation. Le TMP n'affecte donc pas la synthèse des purines chez l'homme. Le blocage séquentiel de la même voie biochimique par les sulfamides et le TMP entraîne un degré élevé de synergie contre un large spectre de micro-organismes.

Dans certains cas, tels que l'immunosuppression ou les infections spécifiques ou sévères, le traitement est réalisé en associant plusieurs antibiotiques, en profitant des interactions entre eux. Il faut les étudier car il peut y avoir plusieurs cas : Indifférence,

addition ou antagonisme de leurs effets ou synergie de leurs effets, un processus intéressant car dans cette situation l'effet des deux antibiotiques est significativement plus important que la somme des activités de chacun séparément [11].

Les processus cinétiques sont importants dans l'action des antibiotiques. Il est important de connaître la concentration du médicament dans l'infection, son volume de distribution et sa demi-vie d'élimination, ainsi que les éventuelles variations pharmacocinétiques d'élimination et de métabolisme.

Deux concepts fondamentaux sont la concentration minimale inhibitrice (CMI) et la concentration minimale bactéricide (CMB). La CMI reflète la concentration minimale de l'antibiotique capable d'inhiber la croissance bactérienne, tandis que la CMI exprime la concentration minimale de l'antibiotique capable de tuer une bactérie [12].

Les maladies hépatiques ou rénales peuvent affecter l'efficacité thérapeutique de l'antibiotique en modifiant son métabolisme ou sa voie d'élimination. Des facteurs tels que l'âge, la génétique, la grossesse et la lactation peuvent également limiter la capacité et l'utilisation des antibiotiques [12].

En raison de leur action antimicrobienne, les antibiotiques peuvent affecter la flore saprophyte de l'utilisateur, en endommageant certains de ses composants, et d'autres germes résistants à l'antibiotique peuvent proliférer, entraînant une colonisation. Cela se poursuit parfois par une infection que l'on appelle par son origine une surinfection. La flore des systèmes génito-urinaire, respiratoire et gastro-intestinal ainsi que la peau et les muqueuses peuvent être affectées, selon le spectre couvert par le médicament. Ce sont les effets indésirables les plus fréquents produits par l'utilisation de ces médicaments, et ils constituent un facteur important de l'adhésion au traitement. Il est essentiel de limiter le spectre de l'antibiotique au plus spécifique, ainsi que la durée du traitement. Une surinfection assez courante est la colite pseudomembraneuse, due à la sélection de *Clostridium difficile* lors d'un traitement antibiotique [11].



1ère Partie :
La résistance bactérienne
aux antibiotique



I-Historique :

Après l'introduction des premiers antibiotiques, des rapports sur la résistance des bactéries à ces composés, par le biais de divers mécanismes, ont rapidement commencé à apparaître [13]. Alexander Fleming, lauréat du prix Nobel en 1945, pour la découverte de la pénicilline, avait déjà averti sur les risques de la résistance aux antibiotiques ; néanmoins, une dizaine d'années après l'introduction à grande échelle de l'antibiotique, les premiers cas de résistance ont commencé à être signalés [14;15].



Figure 3: Alexander Fleming [16].

En 1928, le bactériologiste écossais Alexander Fleming découvre par inadvertance qu'un champignon (*Penicillium notatum*) inhibe le développement des colonies de *Staphylococcus aureus*. Il postule que le champignon doit avoir excrété un composé qui inhibe la bactérie et, en 1929, il parvient à isoler la molécule active et la nomme "pénicilline", le premier véritable antibiotique. Cependant, ce sont les travaux de Howard Walter Florey et Ernst Boris Chain qui ont élucidé la structure de la pénicilline G (la première pénicilline à être utilisée dans les infections bactériennes) en 1939 et qui ont pu purifier efficacement l'antibiotique et en augmenter la production [17]. L'arrivée de la pénicilline dans le traitement en 1945 a été la prochaine percée majeure dans la découverte des antibiotiques [18]. La structure de la pénicilline a été élucidée par une analyse cristallographique aux rayons X réalisée par Dorothy Crowfoot-Hodgkin la même année, ce qui a permis de la classer comme le premier membre de la famille des B-lactames, des antibiotiques naturels [19].



Figure 4: A gauche Ernst Chain [20].



Figure 5: A droite Howard Florey [21].

Les antibiotiques sont connus comme les "médicaments miracles" pour combattre les bactéries [22], et leur développement et leur éventuelle application thérapeutique constituent un miracle dans l'histoire de la médecine [23]. Les antibiotiques sont utilisés depuis des décennies non seulement à des fins médicales, mais aussi à titre préventif dans divers domaines, notamment l'élevage et l'agriculture [24]. La RAM désigne la capacité des bactéries et autres micro-organismes à résister à l'impact d'un antibiotique auquel ils étaient auparavant sensibles, ce qui permet aux germes de survivre et de prospérer [22]. La RAM est un phénomène inévitable car les microbes développent des mutations génétiques pour atténuer son effet létal [25]. La résistance a d'abord été observée chez les staphylocoques, les streptocoques et les gonocoques ; après l'introduction du tout premier antibiotique commercial, la pénicilline, sur le marché en 1941, le *S. aureus* résistant à la pénicilline est apparu un an plus tard, en 1942 [26]. De nouveau, la méthicilline, un antibiotique semi-synthétique apparenté à la pénicilline, a été introduite sur le marché en 1960 pour combattre le *S. aureus* résistant à la pénicilline, mais est devenue résistante à la méthicilline la même année [27]. La RAM a été une source de préoccupation majeure au fil des ans, car il faut peu de temps à un antibiotique pour développer une résistance, et avec plus de 70% des bactéries pathogènes résistantes à au moins un antibiotique [28], elle est devenue l'un des défis les plus sérieux pour la santé publique, la protection des aliments et les soins de santé durables.

Alexander Fleming a mis en garde contre le phénomène de la résistance en déclarant : "Il viendra un moment où la pénicilline pourra être achetée par n'importe quel homme d'affaires. Il existe un danger qu'un homme ignorant puisse facilement appliquer une dose insuffisante d'antibiotique et, en exposant les microbes à une quantité non létale du médicament, les rendre résistants" [29].

Malheureusement, l'homme n'a pas pris conscience de cet avertissement et, très vite, les premiers isolats résistants sont apparus, dans le cadre de l'évolution naturelle des bactéries qui s'adaptent à leur environnement. Ce phénomène s'est accéléré au fil du temps en raison de l'utilisation inappropriée des antibiotiques dans différents écosystèmes, favorisée par l'absence de réglementation et de contrôle de leur utilisation, ainsi que par les mauvais traitements, la vente libre ou sur Internet, la commercialisation d'antibiotiques de contrefaçon ou de mauvaise qualité, et l'absence de contrôle des résidus d'antimicrobiens dans les usines de production [30].

Dans les années 1950, la découverte de la capacité des antibiotiques à contribuer à la croissance des animaux d'intérêt économique (bétail, volaille) a marqué le début historique de l'utilisation des antibiotiques comme facteurs de croissance [31].

Il est rapporté qu'aux États-Unis, l'utilisation d'antibiotiques chez les animaux destinés à l'alimentation représente 80 % de tous les antibiotiques consommés, où 74 % des antibiotiques sont administrés avec l'alimentation, et non pour traiter ou prévenir une infection. D'autre part, 62% des antibiotiques utilisés chez les animaux sont représentés par des médicaments d'importance thérapeutique pour l'homme. Dans cette population, l'indication de l'antibiothérapie, la durée de l'antibiothérapie et le choix de l'antibiotique sont incorrects dans 30 à 50 % des cas [32;33].

Dans les années 1960, l'émergence de *Staphylococcus* résistant à la méthicilline et de *Pseudomonas* résistant à la gentamicine a confirmé la gravité de la résistance aux antibiotiques. Ce phénomène s'est accentué avec l'augmentation de la résistance à l'ampicilline dans les années 1970, l'émergence d'*Enterococcus* résistant à la

vancomycine dans les années 1990, et la propagation de la résistance à différentes familles d'antimicrobiens en fonction de leur vitesse d'utilisation et de leur quantité dans la pratique médicale, qui concerne désormais même la dernière génération d'antibiotiques [31]. Il convient de souligner l'émergence d'une résistance transférable à médiation plasmidique au linézolide chez *Staphylococcus sciuri* et *Enterococcus faecium* [34].

Ce qui précède est une raison suffisante pour préconiser l'utilisation rationnelle des antibiotiques aujourd'hui afin d'atténuer le taux d'augmentation ou d'émergence de nouvelles résistances. Ce besoin est rendu plus impératif par le manque de développement de nouveaux médicaments par l'industrie pharmaceutique, comme indiqué précédemment [35;36;37]. Bien que de nouveaux antibiotiques soient en cours de développement, ils ne seront pas la solution pour combattre les formes les plus dangereuses de certaines bactéries résistantes. C'est pourquoi on parle aujourd'hui d'une "crise des antibiotiques", considérée comme le prélude à une ère "post-antibiotique" [38].

La route vers la toto-résistance (60 ans de course poursuite)

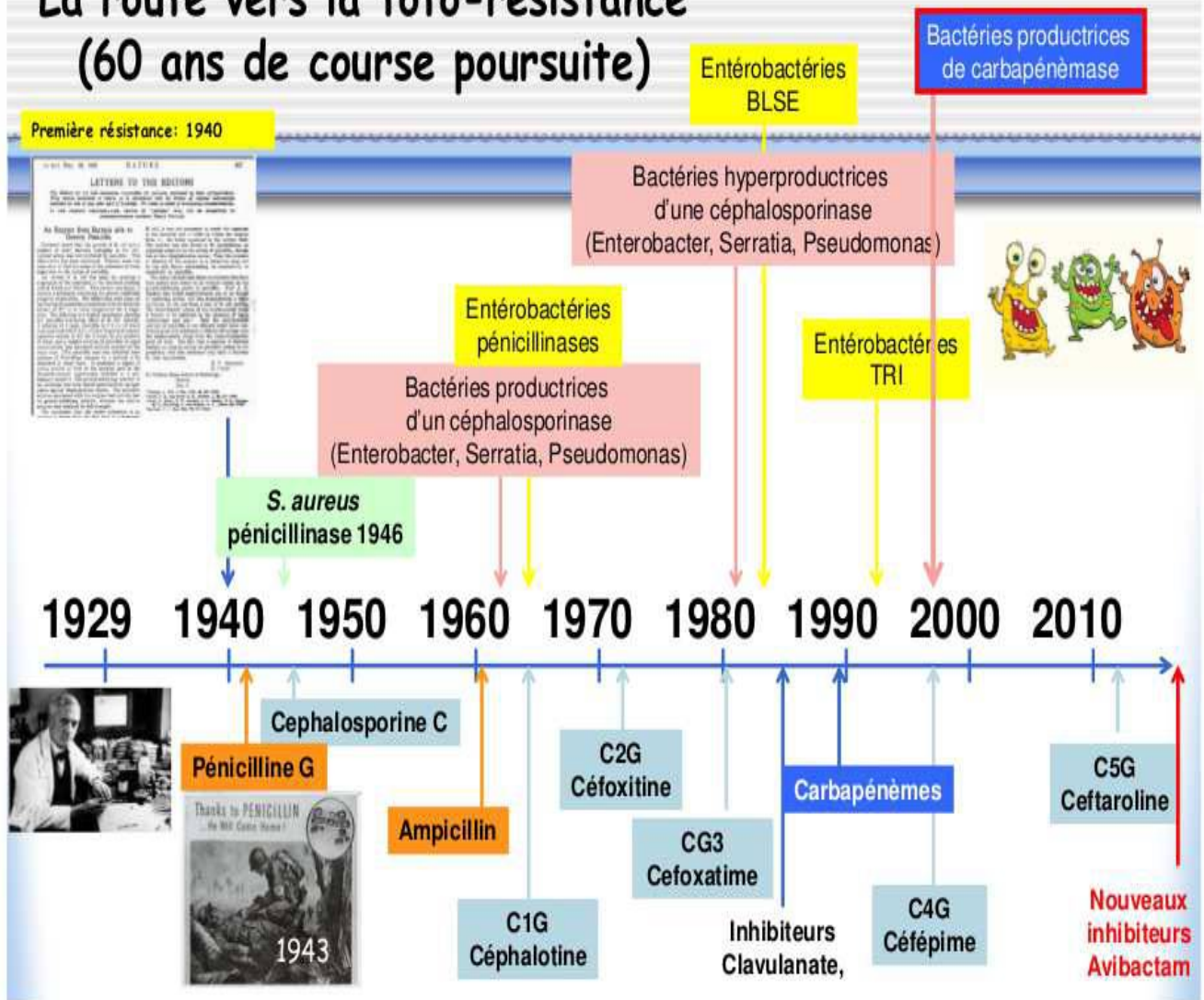


Figure 6: Evolution de l'antibiorésistance [39].

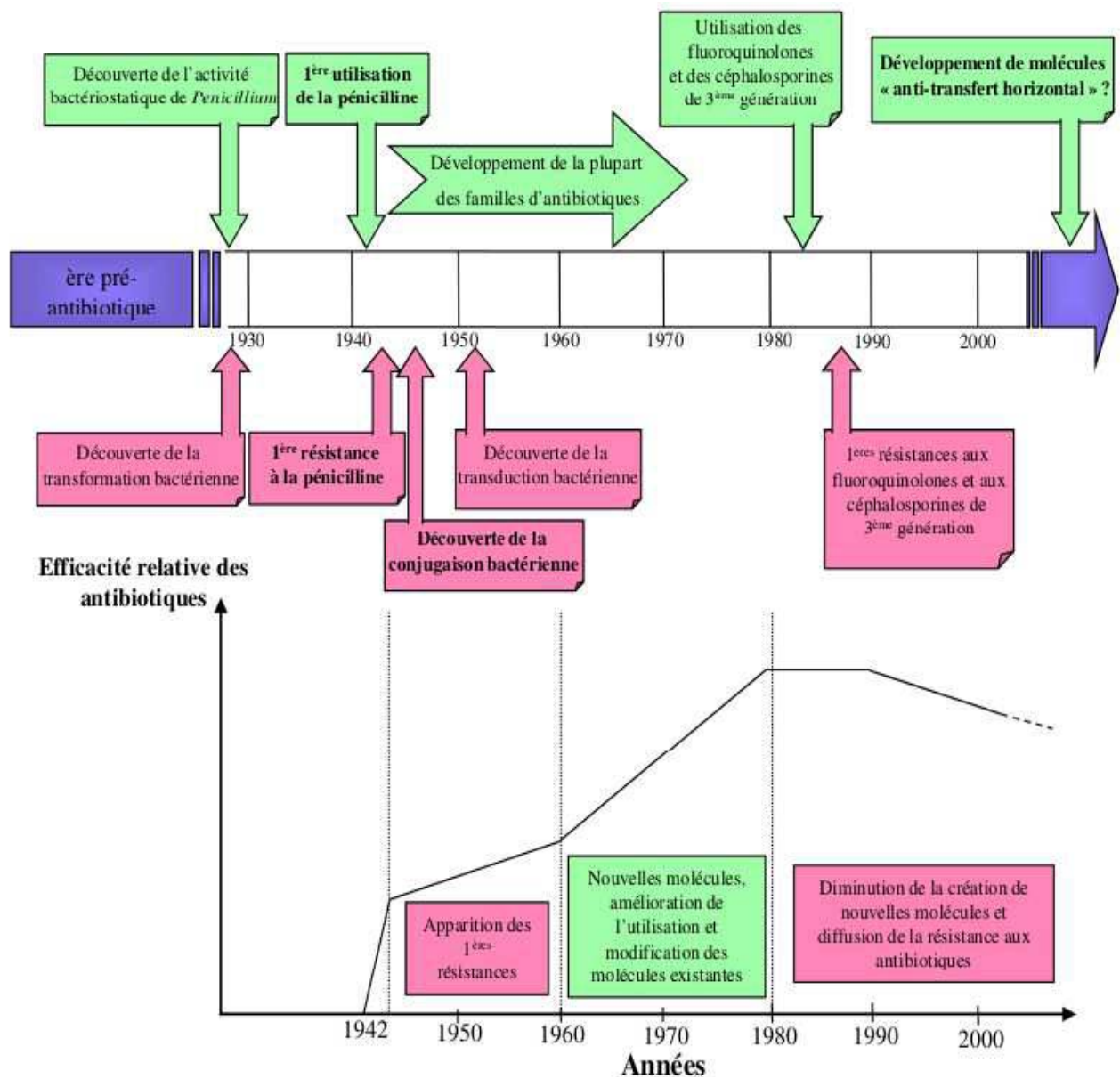


Figure 7: Evolution dans le temps des évènements impliqués dans l'antibiorésistance [40].

II- La résistance bactérienne aux antibiotiques :

II-1- Définition de la résistance bactérienne

L'efficacité d'un antibiotique à lutter contre un germe est fortement menacée par l'apparition potentielle d'une résistance [41].

La résistance bactérienne peut être définie par la diminution partielle ou totale de la sensibilité des bactéries à un ou plusieurs antibiotiques [42].

L'utilisation généralisée des antibiotiques en santé humaine et animale exerce une pression sélective sur les bactéries, favorisant l'émergence de souches résistantes.

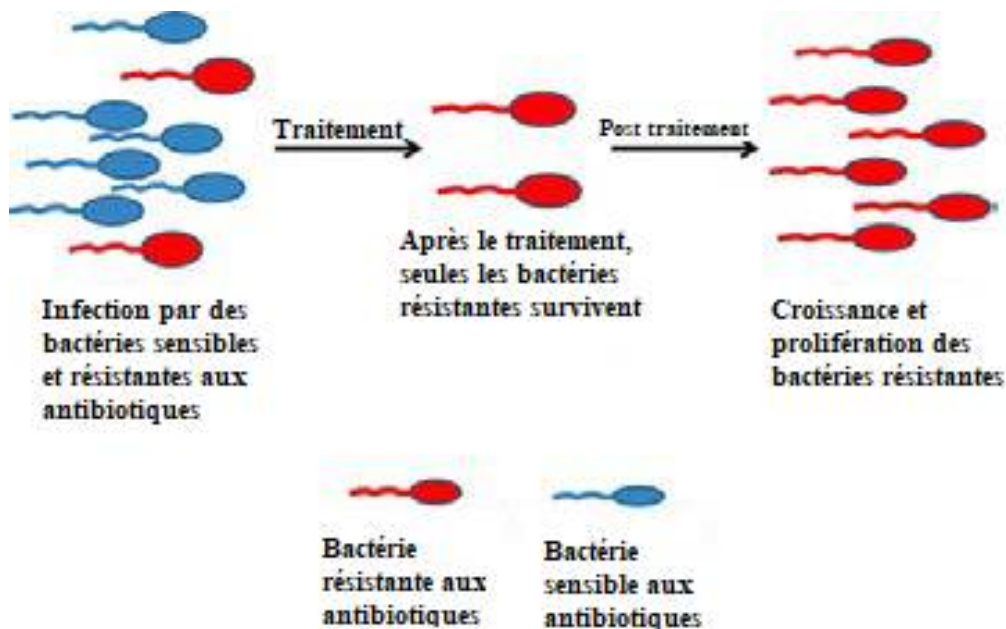


Figure 8: Représentation de la prolifération bactérienne par pression sélective

Chaque fois qu'une nouvelle classe d'antibiotiques est développée et commercialisée, des résistances bactériennes à cette dernière apparaissent. Ce phénomène de résistance aux antibiotiques a un impact négatif sur la morbidité et la mortalité des patients [43] et est devenu un grand problème de santé publique dans le monde. En 2013, environ 700 000 personnes sont décédées dans le monde à cause de la résistance aux antibiotiques [44].

L'organisation mondiale de la santé (OMS) a donné en 1961 deux définitions différentes à la résistance bactérienne aux antibiotiques :

○ **Définition thérapeutique :**

Une souche est "**résistante**" si la concentration d'antibiotique qu'elle peut tolérer est significativement supérieure à la concentration atteignable in vivo.

○ **Définition épidémiologique :**

Une bactérie est dite "**résistante**" si elle supporte des concentrations d'antibiotique significativement supérieures à celles qui inhibent le développement de la plupart des autres souches de la même espèce [45].

Une définition clinique et autre génétique peuvent être ajoutées pour compléter les deux définitions ci-dessus.

○ **Définition clinique :**

Elle est basée sur les concepts de succès clinique et d'échec clinique. Autrement dit, les bactéries résistantes échappent au traitement et se manifestent par des infections persistantes.

○ **Définition génétique :**

Elle correspond à la présence chez les bactéries de gènes de résistance, se traduisant comme des gènes altérés par une modification du code génétique [46].

II-2- Types de résistance bactérienne :

La résistance bactérienne aux antibiotiques est un phénomène naturel. Certaines bactéries sont naturellement résistantes aux antibiotiques. On parle de résistance naturelle quand le micro-organisme est naturellement résistant aux antibiotiques. C'est aussi un marqueur d'identification bactérienne. D'autres évitent, par le biais de changements génétiques, les effets des antibiotiques auxquels ils étaient auparavant sensibles. On parle de résistance acquise. Cela représente un marqueur épidémiologique [47].

II-2-1. Résistance naturelle :

La résistance naturelle ou innée est un caractère constant des souches d'une même espèce bactérienne et constitue un mécanisme permanent, génétiquement déterminé et non corrélé à la dose d'antibiotique. On peut citer comme exemple la résistance de *Proteus mirabilis* aux tétracyclines, due à un processus naturel d'expulsion des antibiotiques, et à la colistine, due à la présence d'un lipopolysaccharide qui diminue l'affinité des antibiotiques polypeptidiques pour leur site cible. *Klebsiella pneumoniae* est résistant aux pénicillines (ampicilline et amoxicilline) en raison de sa production naturelle de bêta-lactamases. Nous pouvons également mentionner les bacilles aérobies à Gram négatif résistants à la clindamycine car ils ne possèdent pas de site cible pour cet antibiotique [48].

II-2-2. Résistance acquise :

La résistance acquise est une caractéristique propre d'une espèce bactérienne, qui est naturellement sensible à un antibiotique mais qui a été génétiquement modifiée soit par mutation, soit par acquisition de gènes de résistance (plasmides, transposons et intégrons). Ils sont évolutifs et leur fréquence dépend de l'utilisation des antibiotiques [48].

✓ Résistance par mutation chromosomique :

En ce qui concerne la mutation d'un gène impliqué dans le mécanisme d'action d'un antibiotique, on peut citer l'exemple de la résistance aux quinolones par modification de l'ADN gyrase chez les entérobactéries, ou les mutations générées dans les gènes codant pour les porines, qui ont pour conséquence de bloquer l'entrée de l'antibiotique dans le micro-organisme.

✓ Résistance par acquisition de gènes :

D'autre part, l'acquisition de gènes de résistance à partir d'une souche appartenant à une espèce identique ou différente est réalisée selon différents processus :

conjugaison (via les plasmides, les intégrons et les transposons), transduction, et transformation. Ainsi, une bactérie peut acquérir une résistance à un ou plusieurs antibiotiques sans avoir été en contact avec eux [49].

Les plasmides et les transposons sont des éléments génétiques mobiles portant des gènes de résistance. Les plasmides sont des fragments d'ADN bactérien de longueur variable, dont certains ont la capacité de se répliquer indépendamment de la machinerie génétique dont dispose la cellule. Les transposons sont des séquences d'ADN (double brin) qui peuvent être transloquées entre des chromosomes ou d'un chromosome à un plasmide ou entre des plasmides, grâce à un système de recombinaison exclusif qui, associé à la capacité des plasmides à passer d'une cellule à l'autre lors de la conjugaison, permet l'acquisition de gènes de résistance entre des bactéries de la même espèce ou d'espèces différentes, facilitant ainsi la propagation de la résistance [50;51].

Certains plasmides et transposons possèdent des éléments génétiques appelés intégrons qui leur permettent de capturer plusieurs gènes exogènes conduisant à l'émergence d'une souche multirésistante (Figure 9) [51]. Les antibiotiques particulièrement touchés par ce mécanisme sont les bêta-lactames, les aminoglycosides, les tétracyclines, le chloramphénicol et les sulfamides ; un exemple est la résistance d'*Escherichia coli* et de *P. mirabilis* à l'ampicilline [52].

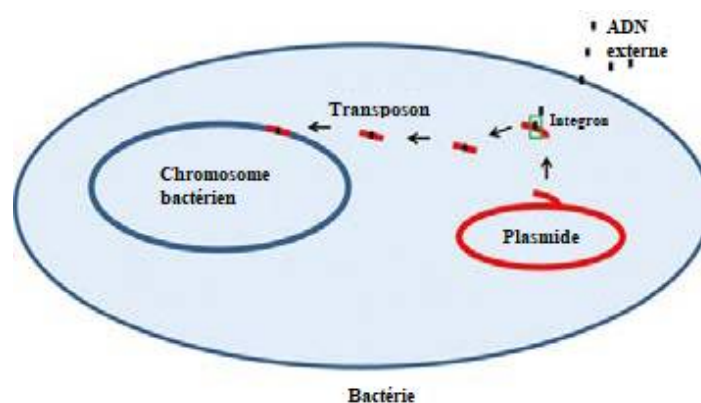


Figure 9: Plasmide, transposon et intégron conférant une résistance bactérienne [51].

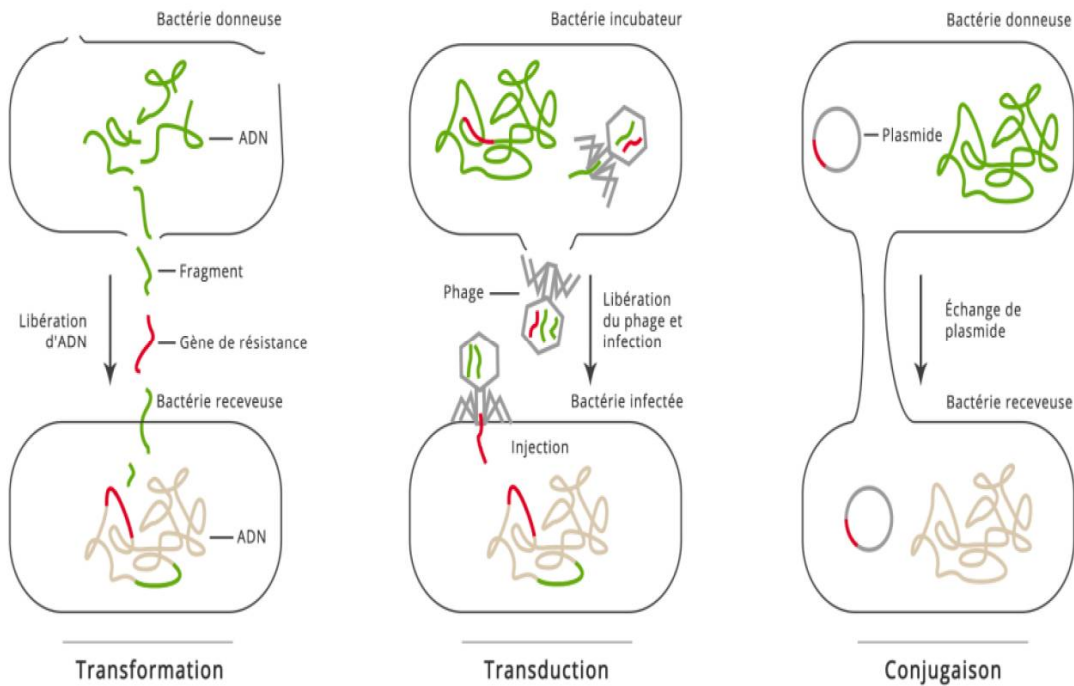


Figure 10: Différents transferts horizontaux de gènes [53]

En résumé :

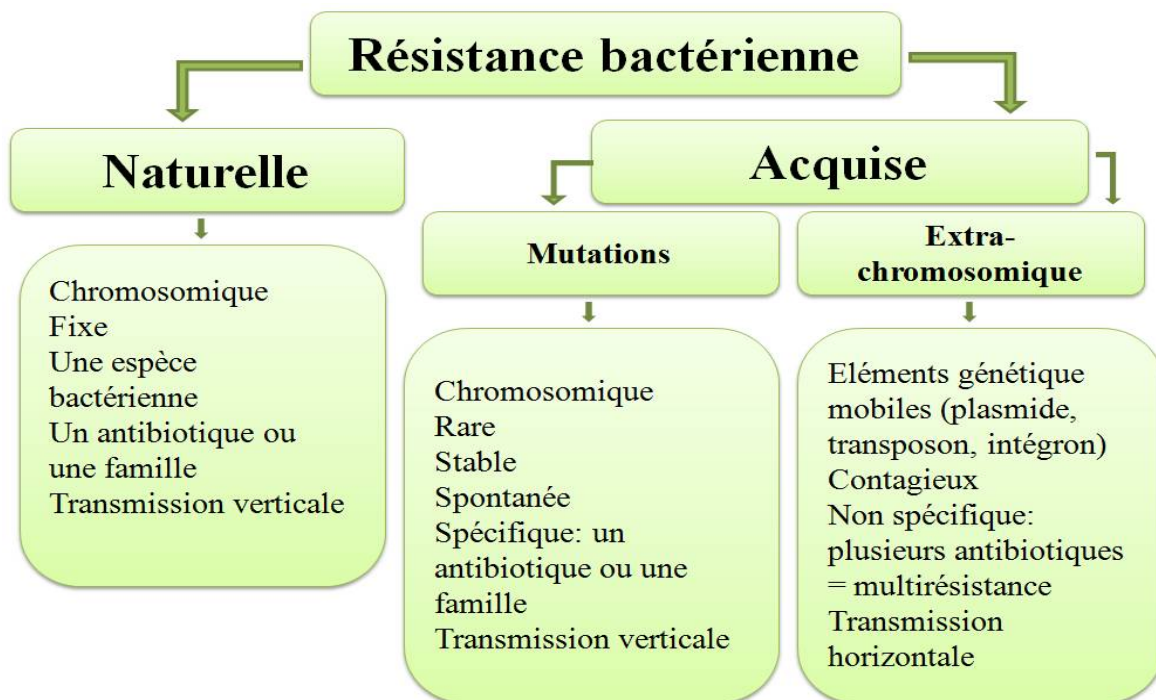


Figure 11: Types de résistance bactérienne aux antibiotiques [54]

II-3- Mécanismes de résistance bactérienne :

La résistance bactérienne naturelle et acquise peut être abordée d'un point de vue moléculaire et biochimique de telle sorte qu'elle peut être classée en trois mécanismes de base par lesquels les souches bactériennes peuvent acquérir une résistance aux antibiotiques en fonction du mécanisme exprimé et du mécanisme d'action de l'antibiotique. Les mécanismes de résistance sont les suivants : inactivation de l'antibiotique, altération du site cible de l'antibiotique et altération des barrières de perméabilité. Il convient de noter que ces trois mécanismes peuvent se produire simultanément [52].

Inactivation de l'antibiotique par destruction ou modification de la structure chimique :

Le phénotype de résistance aux antibiotiques par destruction ou modification de la structure chimique est un processus moléculaire caractérisé par la production d'enzymes qui assureront cette fonction. Les enzymes détruisant la structure chimique les plus connues sont les bêta-lactamases qui se caractérisent par l'hydrolyse du noyau de bêta-lactame par rupture de la liaison amide, une autre enzyme est l'érythromycine estérase qui catalyse l'hydrolyse du cycle lactone de l'antibiotique. Les enzymes modifiant la structure comprennent l'acétyltransférase du chloramphénicol ainsi que les enzymes qui modifient les aminoglycosides, les lincosamides et les streptogramines (acétylases, adénylases et phosphatases) [52;55].

Altération du site cible de l'antibiotique :

La résistance bactérienne conférée par l'altération du site où agit l'antibiotique consiste en la modification de certains sites spécifiques de la cellule bactérienne tels que la paroi cellulaire, la membrane cellulaire, la sous-unité ribosomale 50S ou 30S, entre autres. Par exemple, la modification par mutation des gènes GyrA et GyrB codant respectivement pour les topoisomérases II et IV, confère une résistance bactérienne à *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa* et *E. coli* contre les quinolones [51;55;56].

Quant aux modifications au niveau ribosomal, on peut citer les changements qui se produisent dans les sous-unités 30S et 50S qui sont les sites d'action des aminoglycosides, des macrolides, des tétracyclines et des lincosamides. Par exemple, la méthylation de l'ARN ribosomal de la sous-unité 50S confère à *S. aureus* et *S. epidermidis* une résistance aux tétracyclines, au chloramphénicol et aux macrolides. La résistance bactérienne contre la gentamicine, la tobramycine et l'amikacine est une mutation de la sous-unité ribosomique 30S [52;57].

Altération des barrières de perméabilité :

Ce mécanisme est dû à des modifications des récepteurs bactériens spécifiques pour les antimicrobiens ou à des altérations structurelles des composants de l'enveloppe cellulaire bactérienne (membrane ou paroi cellulaire) qui influencent la perméabilité, ainsi qu'à la perte de la capacité de transport actif à travers la membrane cellulaire ou à l'expression de pompes d'efflux qui sont activées lorsque l'antibiotique est introduit dans la cellule bactérienne [48].

La membrane cellulaire des bactéries Gram-négatives a une teneur en lipides plus élevée que celle des bactéries Gram-positives, avec une membrane externe contenant 40 % de lipopolysaccharides, qui constituent une barrière efficace à l'entrée des antibiotiques, en fonction de la composition chimique de ces derniers. L'internalisation des composés hydrophiles se fait par des canaux appelés porines, qui se trouvent dans la membrane interne. Ces canaux étant remplis d'eau, la pénétration des antibactériens dans ce cas dépendra de la taille de la molécule, de son hydrophobie et de sa charge électrique [52].

Pompes à efflux :

La membrane cellulaire contient des pompes d'efflux qui assurent l'internalisation et l'expulsion des antimicrobiens. Une grande variété de pompes d'efflux est à l'origine de la résistance antimicrobienne des bactéries à Gram positif et à

Gram négatif. L'efflux actif des antibiotiques est médié par des protéines transmembranaires. Dans le cas des bactéries Gram-négatives, elle implique également des composants de la membrane externe et du cytoplasme. Ces protéines forment des canaux qui exportent activement un agent antimicrobien hors de la cellule aussi vite qu'il y entre (figure 12). Ce mécanisme confère une résistance aux tétracyclines, quinolones, chloramphénicol, bêta-lactames, ainsi qu'aux antiseptiques et désinfectants de type ammonium quaternaire utilisés pour le nettoyage des surfaces [48;52;57].

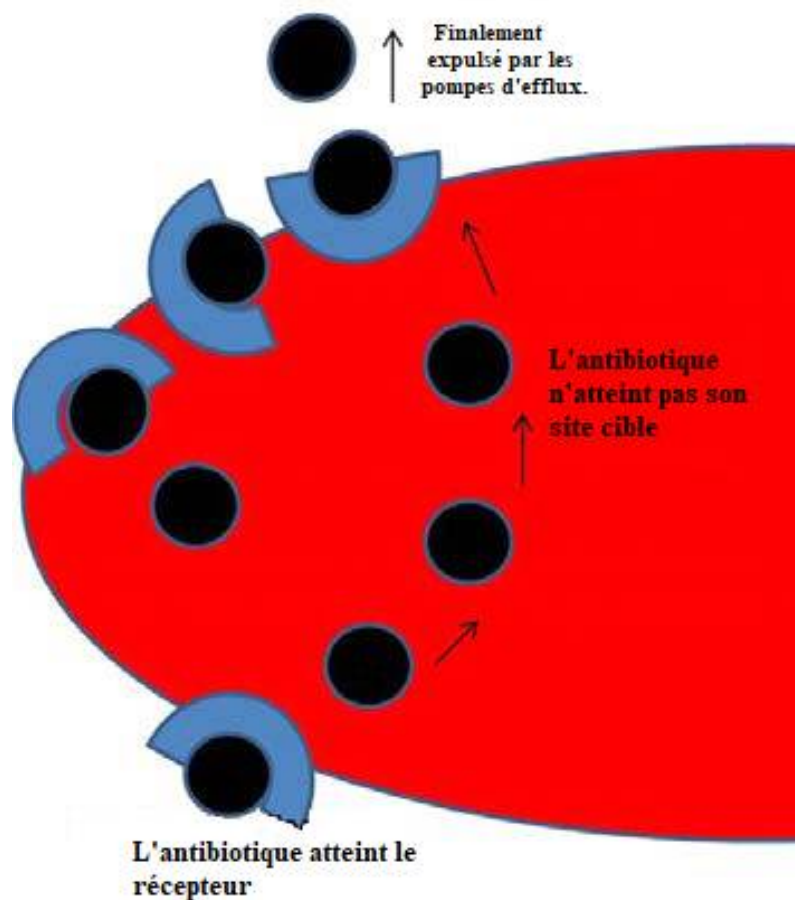


Figure 12: Pompe d'efflux expulsant l'antibiotique.

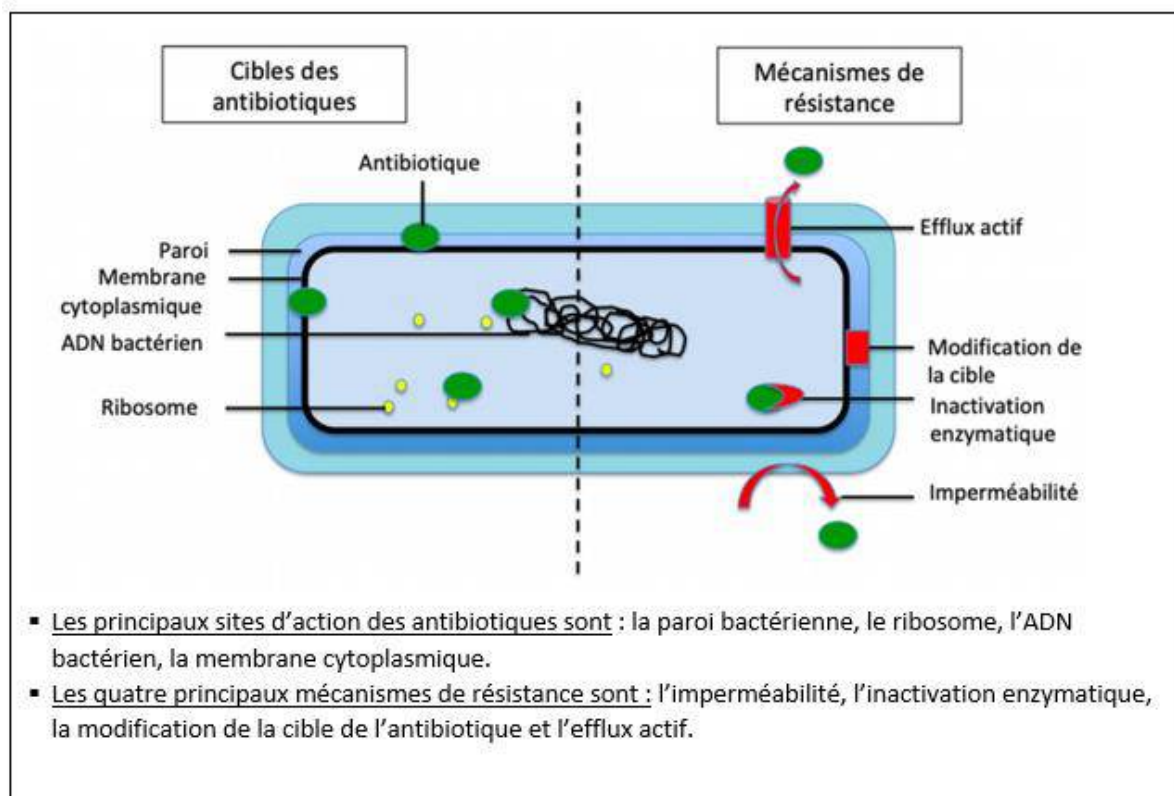


Figure 13: Cibles et mécanismes de résistance des antibiotiques [58]

II-4- Causes de la résistance bactérienne :

L'augmentation de la résistance aux antibiotiques passe par plusieurs étapes (figure 14).

Les bactéries à Gram négatif présentant le taux de résistance le plus élevé comprennent les espèces *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*, tandis que les bactéries à Gram positif comprennent les espèces *Staphylococcus aureus* et le genre *Enterococcus* [59]. Selon l'OMS, des infections (dont la pneumonie, la gonorrhée et la tuberculose) sont de plus en plus difficiles à traiter en raison de la diminution de l'efficacité des antibiotiques. Il est également prouvé que des antibiotiques tels que la ciprofloxacine (courante dans le traitement des infections urinaires) et la pénicilline (courante dans le traitement de la tuberculose) présentent des taux de résistance importants [60;61].

Ce chapitre explique les principales causes de ce phénomène, en se concentrant sur les activités humaines (activité anthropique) et également sur les mécanismes de la génétique bactérienne.

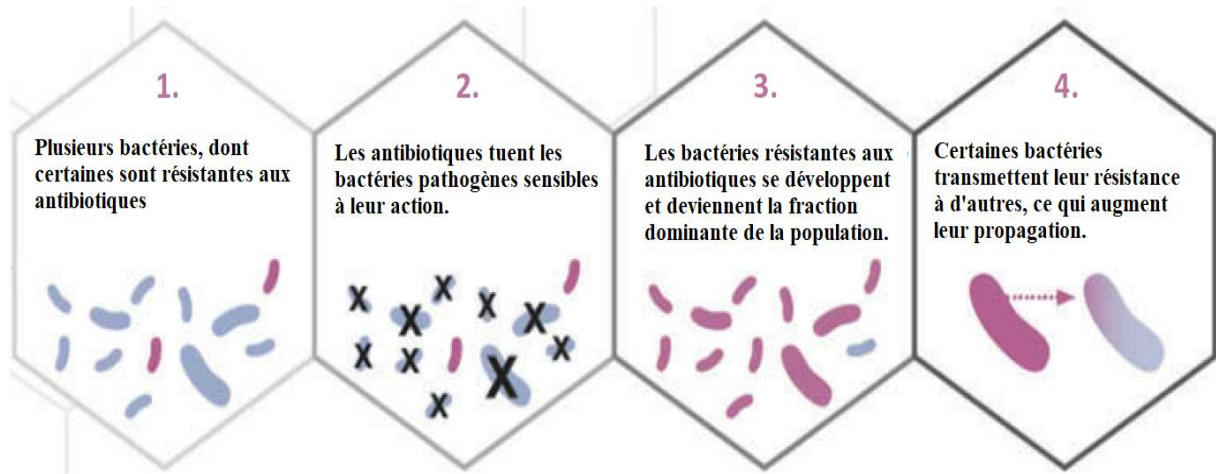


Figure 14: Représentation schématique de l'augmentation de la résistance bactérienne aux antibiotiques [62].

II-4-1-Activité anthropique :

- **L'automédication avec des antibiotiques :**

L'automédication est traditionnellement définie comme l'utilisation de médicaments de sa propre initiative ou sur recommandation d'une autre personne, sans consulter un médecin à cette fin. On peut en énumérer quelques raisons, comme le manque de temps pour consulter un médecin, le manque de services de santé et les difficultés financières [63]. L'automédication avec des antibiotiques est l'une des raisons de l'émergence de micro-organismes résistants aux antibiotiques. L'ignorance du grand public concernant la fonction des antibiotiques dans l'organisme, les limites de dosage acceptables et leurs effets indésirables conduit à un traitement inapproprié des maladies et peut entraîner des problèmes de résistance bactérienne [64].

Les connaissances et les croyances du public sont des facteurs qui ont une grande influence sur l'utilisation irrationnelle des antibiotiques. Dans une étude menée au niveau européen, il a été démontré que durant l'année 2016, 34% des Européens ont pris des antibiotiques, 57% ne savent pas que les antibiotiques ne sont pas efficaces contre les virus et 44% ne savent pas que les antibiotiques ne sont pas efficaces en cas de grippe ou de rhume. En outre, il existe certaines différences entre les groupes sociaux : l'utilisation d'antibiotiques est plus importante chez les personnes ayant un niveau d'éducation plus faible et moins de possibilités financières [65].

Il est donc nécessaire de sensibiliser et d'éduquer correctement la population sur ce sujet, afin que les gens soient mieux informés des risques de l'automédication, de la dose correcte et de la durée du traitement. Il est essentiel que les professionnels de la santé consacrent un peu plus de temps à l'éducation des patients, contribuant ainsi à l'utilisation rationnelle des antibiotiques et limitant les problèmes de résistance émergents [63].

- **Prescription inappropriée d'antibiotiques :**

La prescription d'antibiotiques est un processus qui doit être mené de manière rationnelle et efficace. Les prescripteurs doivent être conscients de la grande responsabilité inhérente à l'utilisation de ces substances [67].

Certains facteurs peuvent conduire à une prescription inappropriée d'antibiotiques (augmentant ainsi le risque de résistance), à savoir le fait que certains prescripteurs n'ont pas toujours suffisamment d'expérience en matière d'antibiothérapie et de maladies infectieuses [67], l'incertitude du diagnostic de la maladie, la pression exercée par les patients ou leurs proches sur les médecins et le fait qu'il y ait de nombreuses consultations pour le même médecin dans un court laps de temps, ce qui peut rendre le diagnostic de la maladie plus difficile et augmenter la prescription d'antibiotiques [59].

Selon une étude menée par Simões et al., il a été constaté qu'une des principales difficultés dans la prescription d'antibiotiques est liée au fait qu'il n'y a pas d'accès immédiat aux résultats microbiologiques. Il a également été constaté que les médecins prescripteurs ont une grande confiance dans la prescription lorsque les données microbiologiques du patient sont connues, il est donc important d'améliorer la communication entre le laboratoire et les prescripteurs [68].

- **Voyages internationaux :**

Le tourisme de loisirs, les conflits militaires et l'évolution des schémas migratoires sont une réalité de plus en plus courante. En outre, de nombreuses personnes parcourent de longues distances à la recherche d'un traitement médical ou chirurgical pour leurs maladies [69].

Les voyageurs des pays plus développés qui se rendent dans des pays moins développés peuvent acquérir des bactéries résistantes. Le risque que les voyageurs rentrent dans leur pays avec des bactéries résistantes aux antibiotiques dépend de l'endroit où ils ont voyagé et du type de bactérie. Les entérobactéries produisant des β -lactamases à large spectre (BLSE) figurent parmi les bactéries résistantes les plus fréquemment acquises lors des voyages internationaux. La figure 15 représente le résultat d'une étude dans laquelle les voyageurs revenant du sous-continent indien présentaient le taux le plus élevé de colonisation par des BLSE, suivis par ceux revenant d'autres parties du continent asiatique, du Moyen-Orient, d'Afrique et d'Amérique du Sud et centrale [70].

Les entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (CRE) constituent également une famille de bactéries dont la propagation mondiale est en augmentation. Un type de carbapénémase qui confère une résistance aux carbapénèmes est la métallo- β -lactamase de New Delhi (NDM-1). Cette carbapénémase a été détectée chez un patient hospitalisé en Suède après avoir été transféré de New Delhi. Il a ensuite été identifié dans des espèces bactériennes de tous les continents [70].

Les exemples ci-dessus démontrent l'impact de la mondialisation et des voyages internationaux sur la propagation de la résistance. Dans cette perspective, des stratégies doivent être adoptées pour réduire la transmission des micro-organismes résistants et des efforts mondiaux sont nécessaires pour améliorer le contrôle des infections et la surveillance de la résistance, en particulier dans les pays moins développés [70].

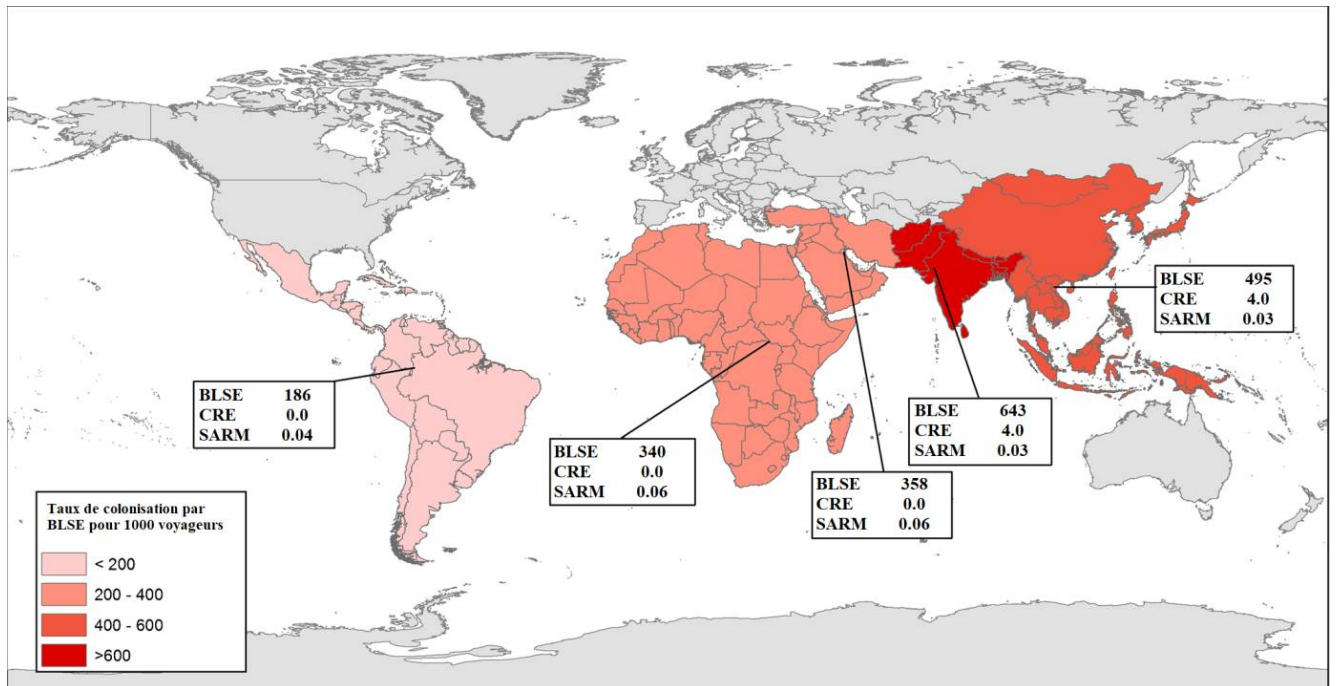


Figure 15: Taux de colonisation par des bactéries résistantes aux antibiotiques détectées pour 1000 voyageurs en bonne santé [70].

- **Mauvaise hygiène des mains :**

L'environnement hospitalier est une cause importante de dissémination des bactéries multirésistantes, en raison de la forte probabilité de transmission croisée par les mains des professionnels de la santé. Les unités de soins intensifs contribuent grandement à la dissémination, en raison de la plus forte densité de patients à haut risque, de l'exposition élevée des patients à des antibiotiques à large spectre et également en raison du transport des patients entre les différentes unités et services

hospitaliers, ce qui peut constituer un point de départ pour les épidémies dans tout l'hôpital. Dans une étude menée dans une unité de soins intensifs, l'hygiène des mains s'est avérée être le moyen le plus efficace de prévenir la transmission de la BLSE [71].

Outre les professionnels de la santé travaillant dans les unités hospitalières, les visiteurs des patients peuvent également porter des micro-organismes pathogènes sur leurs mains et ne pas pratiquer l'hygiène des mains avant d'entrer dans les salles de visite, ce qui peut entraîner un risque accru d'infection. Certaines bactéries pouvant être transmises par cette voie sont le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) et *Escherichia coli* [72].

L'importance de la pratique de l'hygiène des mains est reconnue depuis le début du 19^{ème} siècle et depuis, de nombreuses études ont été menées et prouvent qu'elle peut, en fait, réduire de manière significative le risque de transmission croisée et qu'elle est également la stratégie la plus rentable pour le contrôle des infections [73].

- **La promotion de la croissance dans la production animale**

Chez les animaux, les antibiotiques sont principalement utilisés pour le traitement et la prévention de maladies telles que les mastites, les maladies respiratoires et gastro-intestinales et d'autres infections d'origine bactérienne. Cependant, ils sont également utilisés pour favoriser la croissance [74]. L'ajout de quantités subthérapeutiques d'antibiotiques favorisant la croissance est devenu une pratique très courante dans certains pays afin d'augmenter le taux de croissance et d'améliorer l'efficacité alimentaire des animaux [75]. L'Union européenne (UE) a complètement interdit l'utilisation d'antibiotiques pour stimuler la croissance des animaux en 2006 [76].

L'administration prolongée d'antibiotiques chez un grand nombre d'animaux entraîne une augmentation du nombre de bactéries résistantes. Il se produit un déséquilibre écologique qui favorise la propagation d'un grand nombre de gènes de

résistance et chaque animal qui se nourrit d'un antibiotique peut devenir une source de production et de dispersion de bactéries, dont beaucoup sont multirésistantes. L'utilisation continue d'un antibiotique peut conduire à l'émergence d'une résistance à divers antibiotiques, en raison de la présence de gènes de résistance dans les plasmides et les transposons [77].

Un exemple de résistance aux antibiotiques chez les animaux est la résistance de *Salmonella Heidelberg* aux céphalosporines à large spectre due à l'utilisation du ceftiofur (une céphalosporine pour la prophylaxie de l'omphalite à *Escherichia coli*) chez les volailles. Il existe également un lien étroit entre l'utilisation de l'avoparcine (un glycopeptide) pour favoriser la croissance des animaux destinés à l'alimentation et l'émergence d'entérocoques résistants à la vancomycine [75].

- **Contamination de l'environnement**

Les antibiotiques sont considérés comme des contaminants environnementaux car ils sont administrés aux humains et aux animaux et restent dans l'environnement à travers un cycle complexe de transformation et d'accumulation. Les antibiotiques administrés sont excrétés dans les fèces et les urines et la plupart ne sont pas métabolisés. En outre, les procédés classiques de traitement de l'eau ne sont pas totalement efficaces pour éliminer ces résidus. Par conséquent, les antibiotiques peuvent atteindre les eaux de surface, les eaux souterraines et finalement l'eau potable [78]. Les pénicillines se dégradent plus facilement, tandis que les fluoroquinolones et les tétracyclines sont plus persistantes et s'accumulent à des concentrations plus élevées dans l'environnement [79]. Les déchets excrétés dans l'environnement contiennent non seulement des antibiotiques mais aussi des gènes de résistance [80].

Certaines études suggèrent que les eaux usées des industries pharmaceutiques peuvent être une source potentielle de contamination dans certains endroits. Par exemple, dans une station d'épuration en Inde (eau provenant de certaines industries), des concentrations élevées de ciprofloxacine (jusqu'à 6,5mg/L) et de norfloxacine

(jusqu'à 0,52mg/L) ont été détectées, ce qui démontre la forte présence de déchets industriels non traités [81]. Les effluents hospitaliers sont également considérés comme des réservoirs importants et contiennent des gènes de résistance aux antibiotiques, à savoir vanA (gène de résistance à la vancomycine) et mecA (gène de résistance à la méthicilline) [82].



Figure 16: Principales causes de la résistance Bactérienne aux antibiotiques selon OMS [83].

II-4-2-Génétique bactérienne :

Les mécanismes génétiques des bactéries contribuent également à l'augmentation de la résistance aux antibiotiques. La résistance bactérienne peut être causée par des mutations dans les gènes existants, l'acquisition de gènes de résistance ou une combinaison des deux. Les éléments génétiques mobiles, tels que les plasmides et les transposons, ont été responsables de la propagation de la résistance aux antibiotiques chez de nombreuses bactéries [84].

Les plasmides sont constitués de segments d'ADN extrachromosomiques, qui ont la capacité de se répliquer indépendamment du chromosome, peuvent être transférés entre bactéries via des pilules et ont la capacité de porter des gènes de résistance qui confèrent un avantage à la cellule hôte (dans ces cas, ils sont appelés plasmides R). Les transposons sont des séquences génétiques qui peuvent se déplacer à l'intérieur du chromosome. Ils sont constitués de séquences d'insertion, de différents gènes et de l'enzyme transposase (qui est responsable de la transposition de cet élément génétique dans le chromosome) [84].

- **Mutations :**

Lorsqu'un nouvel antibiotique interagit pour la première fois avec une bactérie, il devient un nouveau défi pour la bactérie et entrave sa croissance. Les bactéries peuvent développer des mécanismes d'adaptation pour surmonter ces conditions défavorables par des mutations génétiques [85].

Les mutations sont des modifications de la séquence d'ADN et peuvent être de différents types : délétion ou insertion de fragments, translocation, inversion, duplication de l'ADN ou substitution d'une seule paire de bases [86]. Les mutations sont l'un des mécanismes utilisés par les bactéries pour s'adapter à l'introduction de nouveaux antibiotiques dans leur environnement. Bien qu'une mutation puisse sembler mineure et ne réduire que légèrement la sensibilité de la bactérie à l'antibiotique, elle peut être le point de départ de la survie initiale de la bactérie jusqu'à ce qu'elle acquière d'autres mutations qui aboutissent à une résistance totale à l'antibiotique [87].

Exemple : Mutations chez *Mycobacterium tuberculosis*

La tuberculose est une maladie causée par la bactérie *Mycobacterium tuberculosis*, et l'un des antibiotiques utilisés dans son traitement est l'isoniazide. L'INH agit en inhibant la production d'acides mycoliques. Il s'agit d'acides gras qui confèrent une imperméabilité à la paroi cellulaire des bactéries. Ils sont présents principalement dans les mycobactéries et constituent une cible sélective des médicaments destinés au traitement de la tuberculose. L'isoniazide est administré sous forme de prodrogue et nécessite une activation par l'enzyme catalase-peroxydase (codée par le gène *katG*) pour passer sous sa forme active et exercer son effet sur les bactéries (Figure 17) [88]. Les mutations de *katG* entraînent une perte de l'activité catalase-peroxydase, de sorte que l'isoniazide n'est pas activé. C'est le mécanisme le plus courant de résistance à cet antibiotique [89].

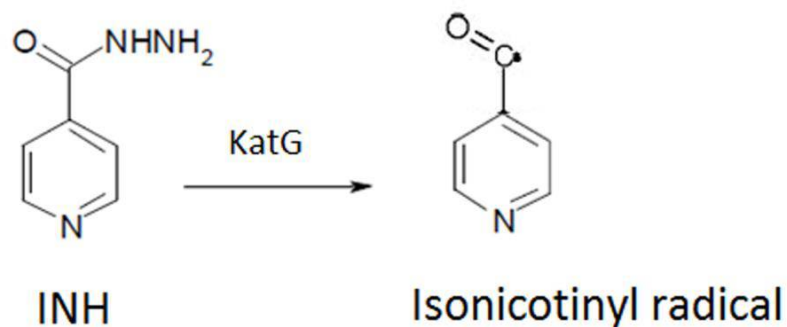


Figure 17: Activation de l'isoniazide par la catalase-peroxydase (*katG*) [88].

- **Transfert de gènes :**

- Transfert vertical de gènes

Le transfert vertical de gènes se produit lorsque la cellule mère transfère du matériel génétique à la cellule fille au cours du processus de division cellulaire. Ce type de transfert est généralement associé à la transmission de mutations à la descendance d'une cellule mutée [90].

Transfert horizontal de gènes

Le transfert horizontal de gènes est la transmission de matériel génétique entre organismes, et peut se produire entre des espèces ou des genres différents. C'est un processus qui a eu un grand impact sur l'évolution de diverses espèces et qui peut se produire entre des micro-organismes procaryotes, entre des procaryotes et des eucaryotes, et entre des eucaryotes [91;92]. Certaines études ont montré qu'environ 75 % de chaque génome a été acquis par transfert horizontal de gènes au cours de l'évolution. En outre, de nombreuses "superbactéries" multirésistantes sont récemment apparues à la suite de ce même processus, ce qui a entraîné des épidémies dans les hôpitaux et les collectivités [93].

Les bactéries ont un cytoplasme (dans lequel se trouve le génome) isolé du monde extérieur par une membrane et une paroi cellulaire, et le matériel génétique ne peut pas les traverser passivement. Il existe certains mécanismes qui permettent à l'ADN étranger d'accéder au génome, à savoir la conjugaison, la transduction et la transformation naturelle, illustrés dans la figure 18 [94].

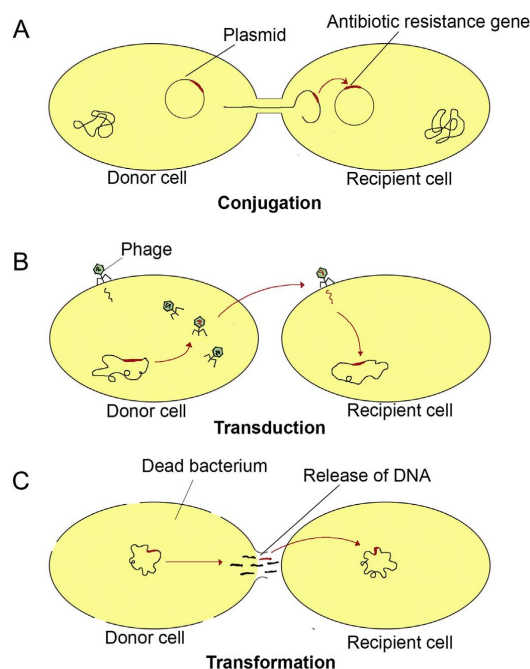


Figure 18: Mécanismes de transfert horizontal de gènes. (A) Conjugaison ; (B) Transduction; (C) Transformation naturelle [95].

La conjugaison (Figure 18 - (A)) est un mécanisme dans lequel il y a un transfert de matériel génétique, généralement dans des plasmides, et qui nécessite un contact direct entre la cellule donneuse et la cellule receveuse, par le biais d'une pilule sexuelle (c'est par ce biais que le passage du matériel génétique entre les deux cellules a lieu) [92;94;95].

La transduction (figure 18 - (B)) consiste en un transfert de matériel génétique entre bactéries au moyen de bactériophages (ou phages), des virus qui intègrent le matériel génétique de la cellule hôte dans leur capsid. Ces derniers transportent le matériel génétique vers la nouvelle cellule hôte, sans qu'il y ait de contact entre les cellules [92;94;95;96].

La transformation naturelle (Figure 18 - (C)) consiste en l'entrée d'ADN exogène provenant de l'environnement. Il s'agit d'un mécanisme par lequel de l'ADN libre (provenant principalement de micro-organismes morts) est absorbé par la bactérie et cette dernière incorpore ce fragment dans son génome [92;94;95].

Exemple : transfert horizontal de gènes chez Staphylococcus aureus

Les gènes de résistance aux antibiotiques de Staphylococcus aureus sont situés dans des éléments génétiques mobiles acquis par transfert horizontal. Un îlot génomique transféré de cette manière, appelé chromosome cassette staphylococcique mec, est responsable de la propagation du gène mecA, qui confère à ces bactéries une résistance à la méthicilline (augmentant ainsi la propagation mondiale du SARM). En plus de ce gène, cet îlot génomique comprend d'autres gènes qui confèrent une résistance à divers antibiotiques tels que la tétracycline, la streptogramine et la kanamycine [93].

Ainsi, le transfert horizontal de gènes a été fondamental pour l'évolution et la diversification des génomes bactériens et l'adaptation des bactéries à des environnements changeants, permettant l'accumulation rapide de séquences génomiques [96].

II-5- Conséquences de la résistance aux antibiotiques :

Comme nous l'avons vu dans les chapitres précédents, la résistance aux antibiotiques est un phénomène complexe, impliquant de multiples facteurs, et constitue l'une des principales préoccupations liées à la santé publique. Dans ce chapitre, les principales conséquences de ce problème mondial sont présentées.

- **Augmentation de la prévalence et de l'incidence des infections dues à des bactéries multirésistantes :**

La présence d'une multirésistance bactérienne entraîne plusieurs problèmes associés, dont l'échec des schémas antibiotiques normalement utilisés pour le traitement des infections, ce qui retarde l'administration d'une antibiothérapie adéquate et réduit les options thérapeutiques existantes [97].

Selon l'OMS, il s'agit d'une menace croissante pour la santé publique dans le monde entier, qui exige que des mesures soient prises dans la société et dans tous les secteurs gouvernementaux. La résistance même à la colistine, qui est l'antibiotique de dernier recours pour traiter les infections causées par des entérobactéries résistantes aux carbapénèmes, rend impossible le traitement de ces infections [98].

Les infections dues à des bactéries résistantes peuvent entraîner un risque accru d'hospitalisation, des complications pour les patients, la nécessité de recourir à des soins intensifs et peuvent même entraîner la mort. On estime que les personnes infectées par le SARM ont 64 % de chances de plus de mourir que celles infectées par le *Staphylococcus aureus* sensible aux antibiotiques [98;99].

- **Impossibilité de la réalisation de certains actes médicaux :**

L'une des conséquences importantes de la résistance bactérienne aux antibiotiques est également l'impossibilité de réaliser certaines interventions médicales telles que la chimiothérapie, les opérations chirurgicales, les césariennes et les transplantations d'organes en raison du risque élevé d'infection [98;100].

Par exemple, une étude a montré qu'en l'absence d'antibiotiques efficaces, 30 à 40% des patients subissant une prothèse totale de la hanche pourraient développer une infection bactérienne postopératoire et un taux de mortalité d'environ 30 % [100].

- **Impact sur le microbiome :**

Il est important de garder à l'esprit que les antibiotiques, en détruisant les bactéries à l'origine des infections, ont également certaines conséquences sur les bactéries (commensales) qui résident normalement dans notre organisme et qui sont présentes dans le même environnement que les bactéries cibles de l'antibiotique, appelées microbiote. Ces micro-organismes, leurs métabolites et les interactions qu'ils établissent entre eux et avec l'hôte constituent le microbiome. Ces bactéries symbiotiques sont très importantes dans le développement physiologique, dans la maturation du système immunitaire et dans la prévention de l'invasion de l'organisme par des agents pathogènes [101].

Des études ont montré que certaines modifications du microbiote humain sont dues à un traitement antibiotique. Les antibiotiques peuvent modifier le microbiome en favorisant l'échange de gènes qui confèrent une résistance entre les différents éléments du microbiote, ce qui entrave la capacité à traiter les éventuelles infections qui peuvent survenir. Les mécanismes responsables de cet échange de gènes sont la transformation naturelle, la conjugaison et la transduction (mécanismes de transfert horizontal de gènes) [102].

Ce sujet nécessite encore d'autres études, méthodes et techniques pour mieux comprendre l'interaction entre les antibiotiques, le microbiome et les micro-organismes pathogènes, ainsi que les voies évolutives par lesquelles les éléments génétiques codant pour la résistance sont disséminés au sein d'une communauté [102].

- **Conséquences pour la santé animale et la production alimentaire :**

Il existe de nombreuses preuves que des bactéries telles que *Campylobacter*, *Salmonella* et SARM peuvent se propager entre les animaux et les humains et, en outre, certains gènes de résistance (*vanA*, par exemple) peuvent être transmis entre les

bactéries qui colonisent les animaux et celles qui colonisent les humains, ce qui constitue un impact potentiel sur la santé publique [103].

Outre ce problème, d'autres liés à la résistance aux antibiotiques chez les animaux peuvent également être énumérés. Par exemple, dans le domaine des soins vétérinaires, à savoir les hôpitaux et les cliniques, des techniques de diagnostic avancées sont déjà disponibles et il est possible de pratiquer la chirurgie et les soins intensifs. Cela peut entraîner une forte densité animale dans ces espaces et l'utilisation de nombreux antibiotiques pour traiter les infections. L'ensemble de ce scénario pourrait entraîner une prévalence croissante des infections bactériennes multirésistantes chez les animaux. Des rapports font état d'infections par le SARM et des bactéries à Gram négatif présentant une résistance aux céphalosporines de troisième génération et aux carbapénèmes chez les chiens et les chevaux. La résistance aux antibiotiques est source de souffrance et d'effets émotionnels négatifs pour les animaux, mais aussi pour leurs propriétaires [103].

Les animaux élevés dans le but de produire des aliments (tels que la viande, le lait et les œufs) sont très importants pour l'économie mondiale. Il existe une production alimentaire à petite échelle, qui consiste à élever des animaux pour la consommation domestique, et une production à grande échelle, dans laquelle un grand nombre d'animaux sont élevés pour produire des aliments destinés à être vendus sur le marché intérieur ou à l'étranger. Les maladies bactériennes du tractus entérique sont très fréquentes chez ces animaux, et des mastites apparaissent souvent chez les animaux producteurs de lait. Ces infections peuvent causer plus de problèmes lorsque les animaux sont élevés en groupe, en raison de la contagion. Le manque d'accès à des thérapies efficaces en raison de la résistance bactérienne peut entraîner des pertes économiques et une baisse de la productivité alimentaire [103].

- **Impact économique :**

La résistance aux antibiotiques a des conséquences négatives sur la vie humaine et animale. En outre, elle a également des incidences économiques pertinentes. Les

infections causées par des bactéries résistantes sont plus longues et donc plus coûteuses à traiter, et certaines espèces de bactéries nécessitent une plus longue période d'hospitalisation, entraînant par conséquent des coûts de traitement plus élevés par rapport aux patients infectés par des bactéries non résistantes. Par exemple, la faible sensibilité de *Streptococcus pneumoniae* à la pénicilline a conduit à l'utilisation d'autres antibiotiques plus coûteux tels que les céphalosporines, les macrolides et les fluoroquinolones pour le traiter [100].

Les analyses documentaires existantes concluent que le coût associé à la résistance aux antimicrobiens est élevé dans le monde entier et diffère d'un pays à l'autre. Pour illustrer l'importance des coûts économiques, on estime que, rien qu'en Europe, la résistance entraîne des coûts supérieurs à 9 milliards d'euros par an. Selon les Centres de contrôle et de prévention des maladies (CDC : Centers for Disease Control and Prevention), ces coûts s'élèvent à environ 55 milliards de dollars chaque année aux États-Unis d'Amérique. Face à ce problème, les niveaux de pauvreté peuvent augmenter (surtout dans les pays à faible revenu) et l'écart entre les pays développés et les pays en développement tend également à se creuser. Il a également été démontré que le produit intérieur brut mondial annuel pourrait diminuer de 1 % et que, dans les pays en développement, il pourrait diminuer de 5 à 7 % d'ici 2050 [104].

Toutefois, il est important de noter que malgré tous les risques liés à la surconsommation d'antibiotiques mentionnés ci-dessus, un monde sans antibiotiques est un scénario très improbable. Par exemple, l'administration d'antibiotiques à titre prophylactique permet à la plupart des patients de se remettre d'une opération sans infection. Si cette prophylaxie devait être retirée, le taux d'infection postopératoire serait beaucoup plus élevé. De ce point de vue, les antibiotiques utilisés en plus du traitement des infections présentent également des avantages et peuvent contribuer à améliorer la qualité de vie des personnes [105]. Comme il s'agit là des conséquences de la résistance aux antibiotiques sur la santé publique, il est important d'adopter des stratégies pour tenter de contourner la résistance bactérienne croissante.

III-Epidémiologie de la résistance bactérienne :

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

En 2017, l'OMS a communiqué un inventaire de bactéries résistantes qui constituent un vrai danger à l'échelle internationale [106].

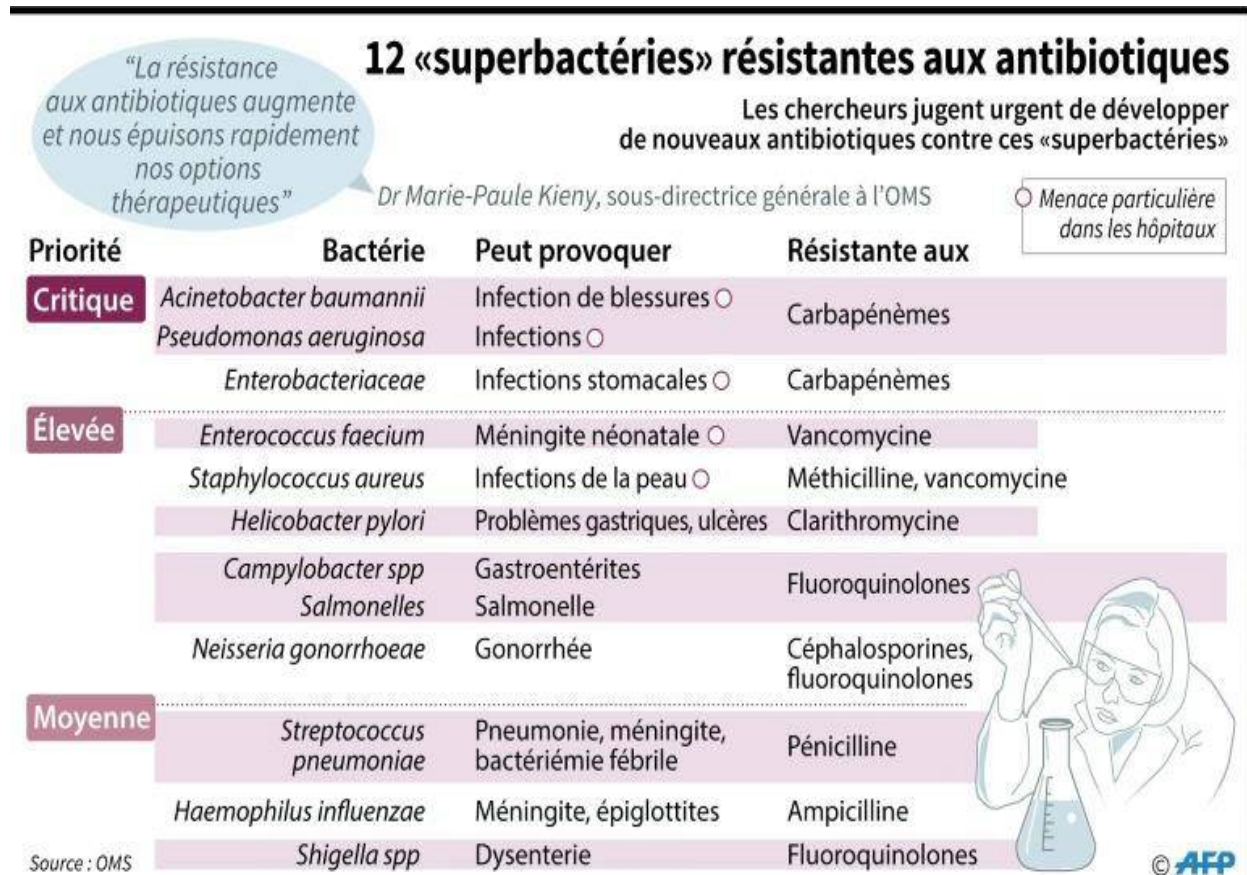


Figure 19: Bactéries résistantes aux antibiotiques selon l'OMS [106]

La liste des bactéries résistantes aux antibiotiques de l'OMS est répartie en trois catégories selon l'urgence du besoin de nouveaux antibiotiques: critique, élevée ou moyenne.

Le groupe le plus critique est constitué des bactéries multi résistantes tant que : *Acinetobacter*, *Pseudomonas* et nombreuses entérobactéries (y compris *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Serratia* et *Proteus*). Elles constituent un grand défi dans les hôpitaux, les maisons de retraite, ou chez les patients nécessitant l'utilisation des ventilateurs ou des cathéters pour les soins. Ils entraînent des infections graves, pouvant être mortelles, comme une pneumonie ou une septicémie.

Les céphalosporines et les carbapénèmes de troisième génération sont les produits les plus efficaces pour traiter les bactéries multi résistantes, mais ces dernières ont développé une résistance à plusieurs de ces antibiotiques. D'autres bactéries comme la gonorrhée, ou *Salmonella* (cause des intoxications alimentaires) constituent le deuxième et troisième groupe de la liste de priorité élevée et moyenne, présentent des résistances accrues et sont responsables des maladies les plus fréquentes.

La tuberculose a développé une résistance aux thérapies traditionnelles ces dernières années, mais elle ne figure pas dans la liste car d'autres programmes spéciaux sont destinés à son traitement. Des bactéries comme *Streptocoques A et B* et *Chlamydia* ne figurent pas dans la liste et ne sont pas considérées comme menace sérieuse pour la santé publique à raison de leur très faible résistance aux traitements existants.

L'OMS a établi la liste en coopération avec l'Université de Tübingen en Allemagne, et en se basant sur les critères de sélection suivants :

- Mortalité due aux infections de ces bactéries.
- Longue durée d'hospitalisation.
- Fréquence de résistance de ces bactéries dans la population locale.
- Transmission interhumaine, de l'animal à l'homme et entre les animaux.
- Possibilité de prévention par une bonne hygiène ou par la vaccination.

- Pistes de traitement restantes
- Développement de nouvelles options de recherche d'antibiotiques [107].

2. Variabilité géographique :

2.1. Au Maroc

Dans notre pays, par absence de réglementation, les antibiotiques sont délivrés sans ordonnance d'une manière abusive. Il existe de nombreuses études sur l'état des résistances au Maroc, principalement lors de la pratique hospitalière.

Entre 2005 et 2010, des enquêtes ont montré que la prévalence des infections nosocomiales (IN) et l'usage d'antibiotiques étaient élevés dans différents centres hospitaliers universitaires :

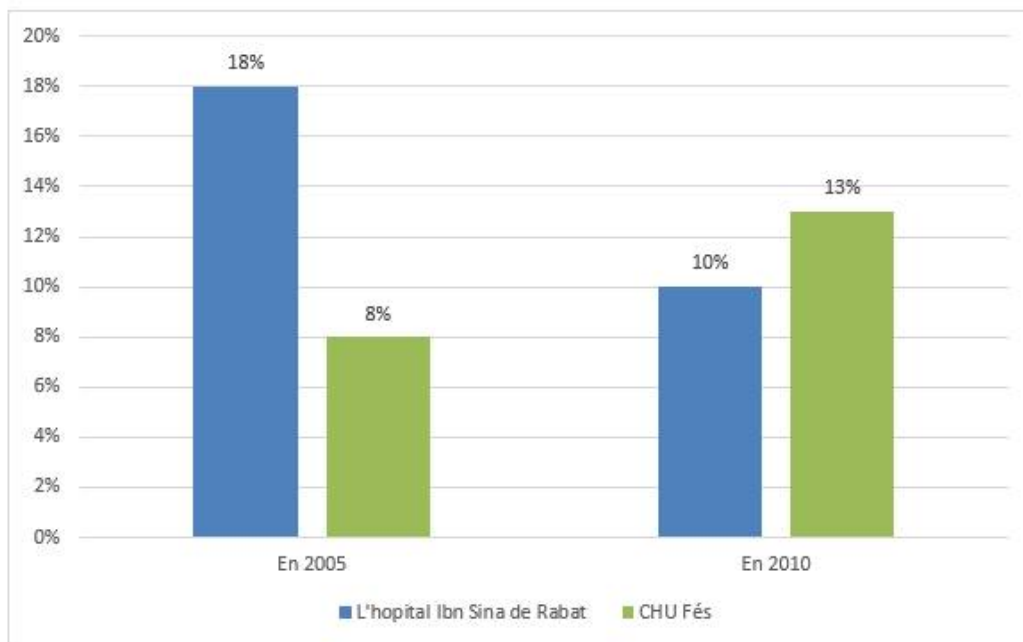


Figure 20: Prévalence des IN entre 2005 et 2010 au niveau du CHU de Rabat et CHU de Fès

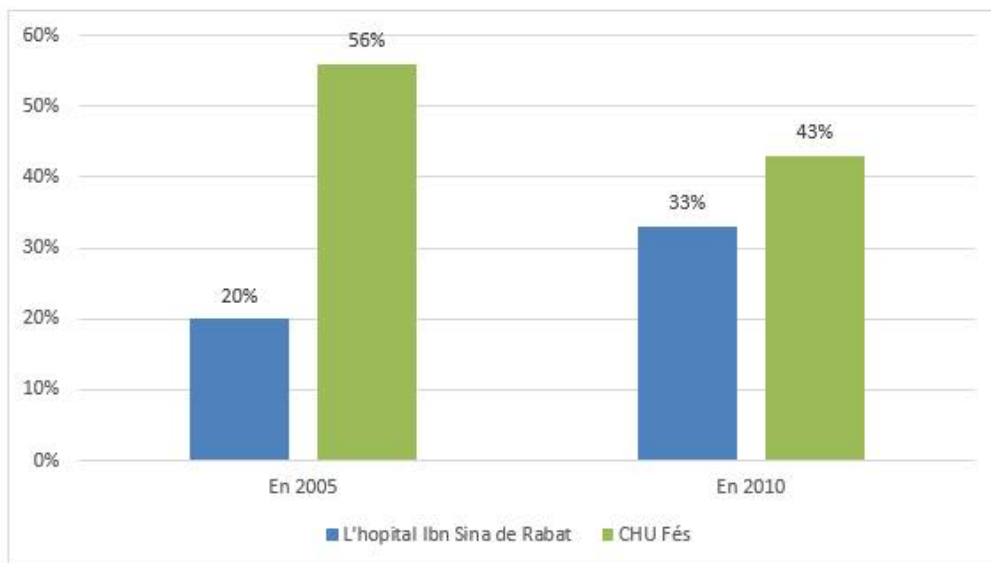


Figure 21: Prévalence de l'utilisation d'antibiotiques entre 2005 et 2010 au niveau du CHU de Rabat et CHU de Fès

Ces différentes enquêtes ont noté des taux très élevés de résistances bactériennes

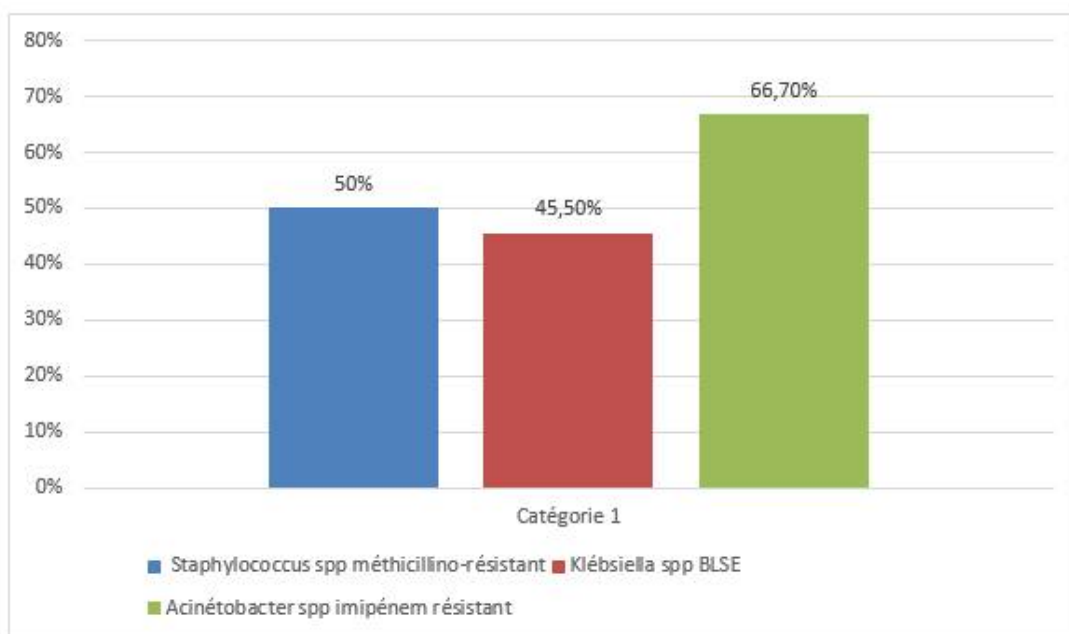


Figure 22: Résistances élevées des différentes espèces bactériennes [108]

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

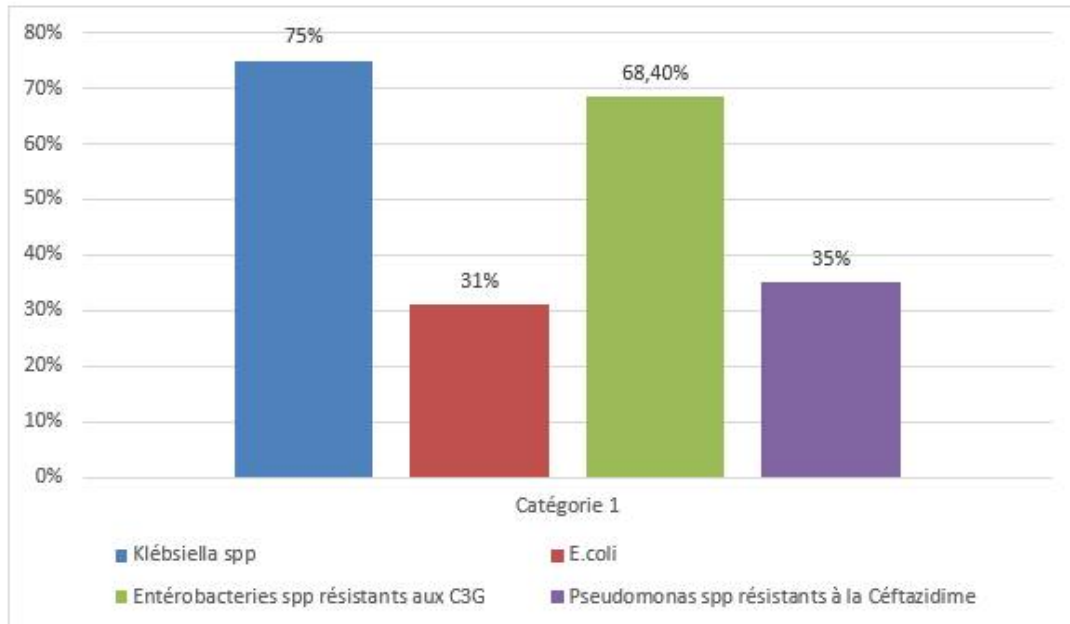


Figure 23: L'incidence de l'IN dans une unité de réanimation médicale au CHU de Rabat [109].

Les données sur les pratiques de la communauté sont rares mais préoccupantes. Une nouvelle enquête a notamment trouvé une résistance d'Escherichia Coli aux fluoroquinolones à 20% et un pourcentage de 40% de PSDP. [110]

La consommation d'antibiotiques est très augmentée ces dernières années Au maroc, comme illustré sur la Figure 24 [111].

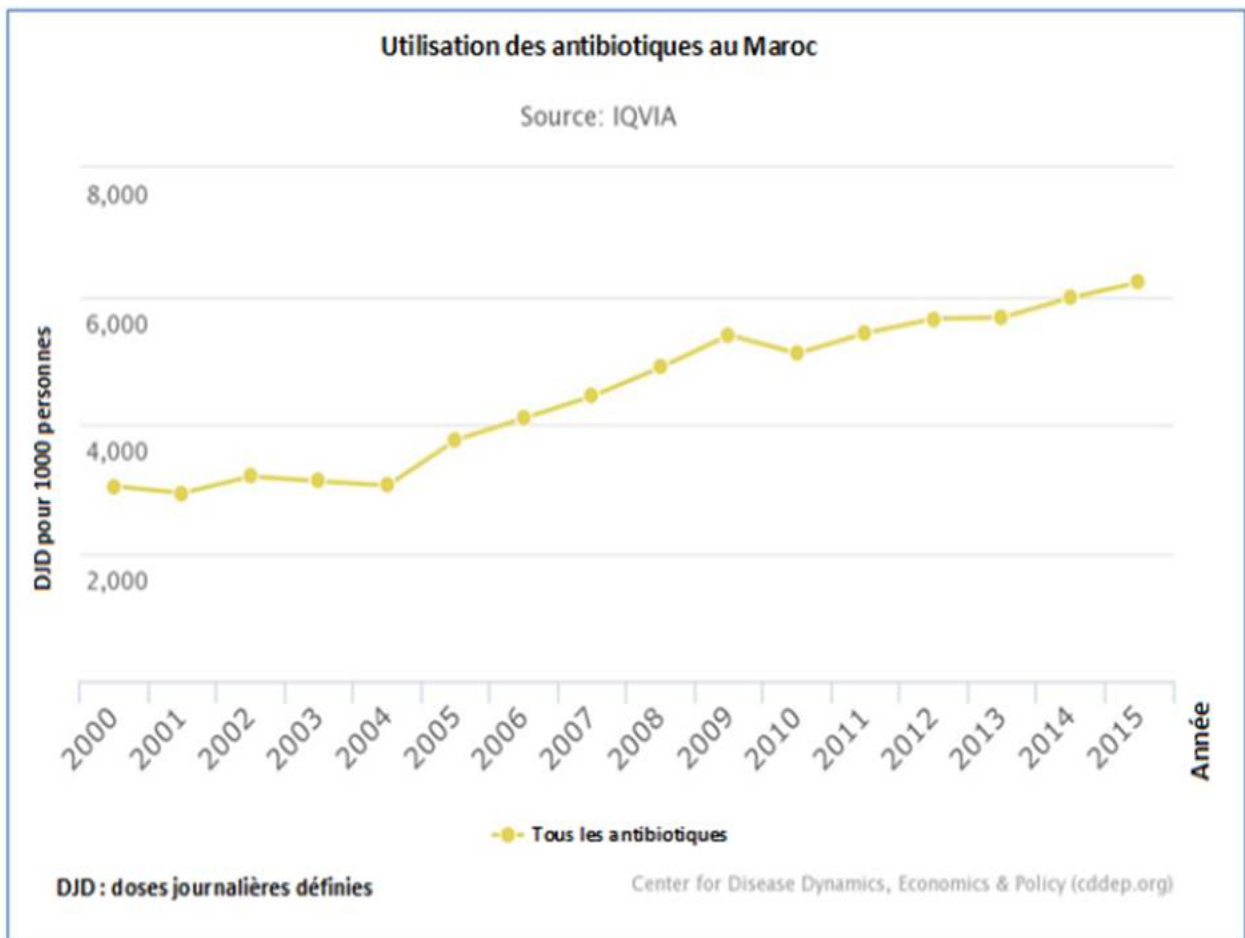


Figure 24: Evolution de l'utilisation des antibiotiques entre 2000-2015 au Maroc. [111]

2-2. Situation actuelle de la résistance aux antibiotiques au monde :

La société connaît actuellement la pire crise sanitaire mondiale depuis la grippe espagnole du début du XXe siècle : la pandémie COVID-19 causée par le nouveau coronavirus SARS-CoV-2. Toutefois, ce problème a éclipsé une autre crise latente qui, selon les hypothèses, devrait devenir un futur problème de santé mondial : la résistance bactérienne aux antibiotiques [112].

À première vue, il peut sembler anecdotique de parler de résistance bactérienne au milieu d'une pandémie virale, pourtant il s'agit de circonstances interdépendantes. La forte pression que la pandémie fait peser sur les systèmes de santé conduit à l'utilisation de mesures de contrôle et de protection virale jamais vues auparavant. La preuve en est l'utilisation généralisée et indiscriminée des antibiotiques comme thérapie contre le COVID-19 et plus particulièrement contre les éventuelles co-infections bactériennes résultant de l'utilisation de la ventilation mécanique et des hospitalisations prolongées. Cette utilisation massive d'antibiotiques peut aggraver le problème implicite de la résistance aux antibiotiques [113].

La résistance aux antibiotiques est devenue l'un des principaux problèmes de santé publique mondiaux en moins d'un siècle, menaçant bon nombre des progrès médicaux réalisés (CDC, 2013). En effet, en 2014, les estimations de la mortalité associée à la résistance bactérienne étaient proches de 700 000 décès par an dans le monde, dont 50 000 rien qu'aux États-Unis et en Europe. (OMS, 2014).

Toutefois, le nombre de décès liés à la RAM prévu en 2050 s'élève à 10 millions de décès si les tendances actuelles se poursuivent, dont 40 000 en Europe. Avec ces prédictions, les infections liées à la résistance aux antibiotiques seraient la principale cause de décès dans le monde, dépassant d'autres maladies comme le cancer et le diabète (figure 25) [114].

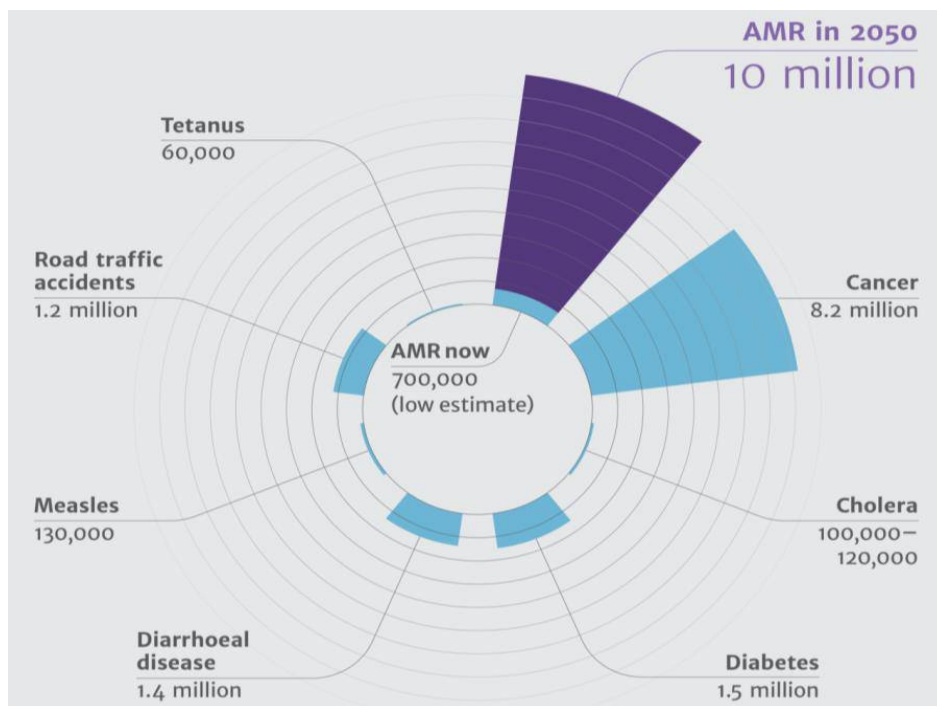


Figure 25: Estimations des décès attribuables à la résistance aux antimicrobiens par rapport aux autres causes de décès en 2050 [114].

À l'échelle mondiale, il existe de grandes différences dans les schémas de RAM liés à la mauvaise utilisation des antibiotiques. La consommation mondiale d'antibiotiques en santé humaine a augmenté de près de 40 % au cours de la première décennie du XXI^e siècle. Rien qu'aux États-Unis, on estime que jusqu'à 50 % des antibiotiques sont prescrits de manière inappropriée ou qu'il y a non-observance du traitement [112].

Concrètement, les bactéries qui présentent un risque sérieux, parce qu'elles sont à l'origine de la majorité des infections nosocomiales et en raison de leurs taux de résistance élevés, sont celles regroupées sous l'acronyme "ESKAPE" : *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* et diverses espèces du genre *Enterobacter* [115].

En outre, l'ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) a défini des souches bactériennes présentant une urgence particulière : *S. aureus* résistant à la

méthicilline (SARM), *E. faecium* résistant à la vancomycine (ERV), *P. aeruginosa* résistant aux fluoroquinolones, β -lactamases à spectre étendu (BLSE), entérobactéries résistantes aux carbapénèmes et *Acinetobacter baumannii* résistant aux carbapénèmes. L'importance de ces superbactéries est si grande que le nombre de décès dus à une infection au SARM est supérieur à celui des décès dus au VIH/sida et à la tuberculose réunis [116].

Les infections causées par les micro-organismes résistants aux antibiotiques entraînent des conséquences graves telles que des maladies et des séjours hospitaliers prolongés, comme dans le cas des infections à SARM avec une augmentation de 15 jours de l'hospitalisation.

En outre, les RAM entraînent des taux de mortalité plus élevés, une perte de protection après des procédures médico-chirurgicales et une augmentation des coûts pour le système de santé.

En termes économiques, la résistance aux antibiotiques coûte actuellement 1,5 milliard d'euros par an dans l'Union européenne, dont 10% de la facture touche le niveau national. Les mêmes prévisions estiment que d'ici 2050, il y aura une baisse du PIB mondial pouvant aller jusqu'à 3,5 %, ce qui représente une perte pouvant atteindre 100 000 milliards de dollars si des mesures ne sont pas mises en place pour contrôler l'urgence sanitaire liée aux antimicrobiens en général, y compris la résistance dérivée du paludisme [117].

En Europe, la situation s'est améliorée au cours des sept dernières années (figure 26), depuis que l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a déclaré la résistance aux antibiotiques comme l'une des trois principales menaces pour la santé publique mondiale en 2014.

En conséquence, des programmes nationaux et internationaux de lutte contre la résistance bactérienne ont été mis en œuvre.

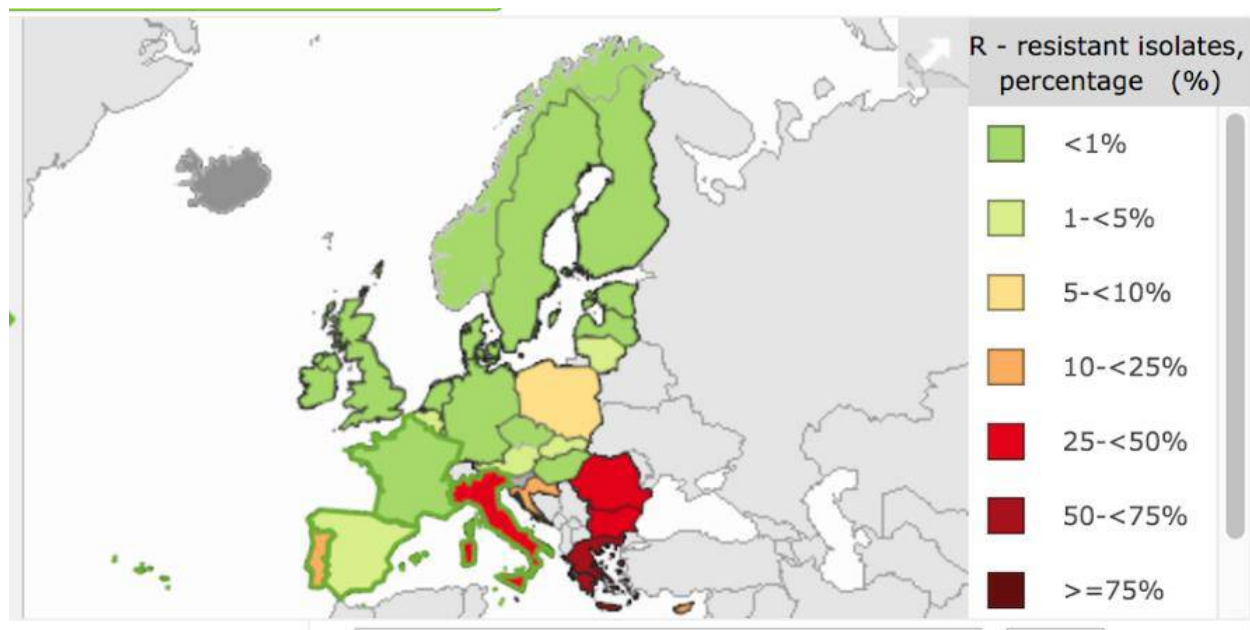


Figure 26: Surveillance de la résistance aux antimicrobiens en 2019. Comparaison entre les pays de l'UE au cours de la période (2005-2019) pour le *K. pneumoniae* résistant aux carbapénèmes [118].

Selon les derniers rapports du réseau européen de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (EARS-Net), il existe différentes combinaisons d'espèces bactériennes et de groupes d'antibiotiques, pour lesquelles un gradient croissant du nord au sud et de l'ouest à l'est est évident. Dans de nombreux pays, la résistance se situe à des niveaux élevés ou stables, par exemple en Grèce ou en Italie avec des taux élevés de résistance à de nombreux antibiotiques [118].

Il convient de noter qu'au-delà de l'utilisation inappropriée des antibiotiques en santé humaine et animale, d'autres facteurs contribuent, dans une plus ou moins grande mesure, au développement des résistances (figure 27), tels qu'un dosage incorrect des antibiotiques, la transmission hospitalière ou la contamination environnementale par des pools de gènes de résistance bactérienne [119].

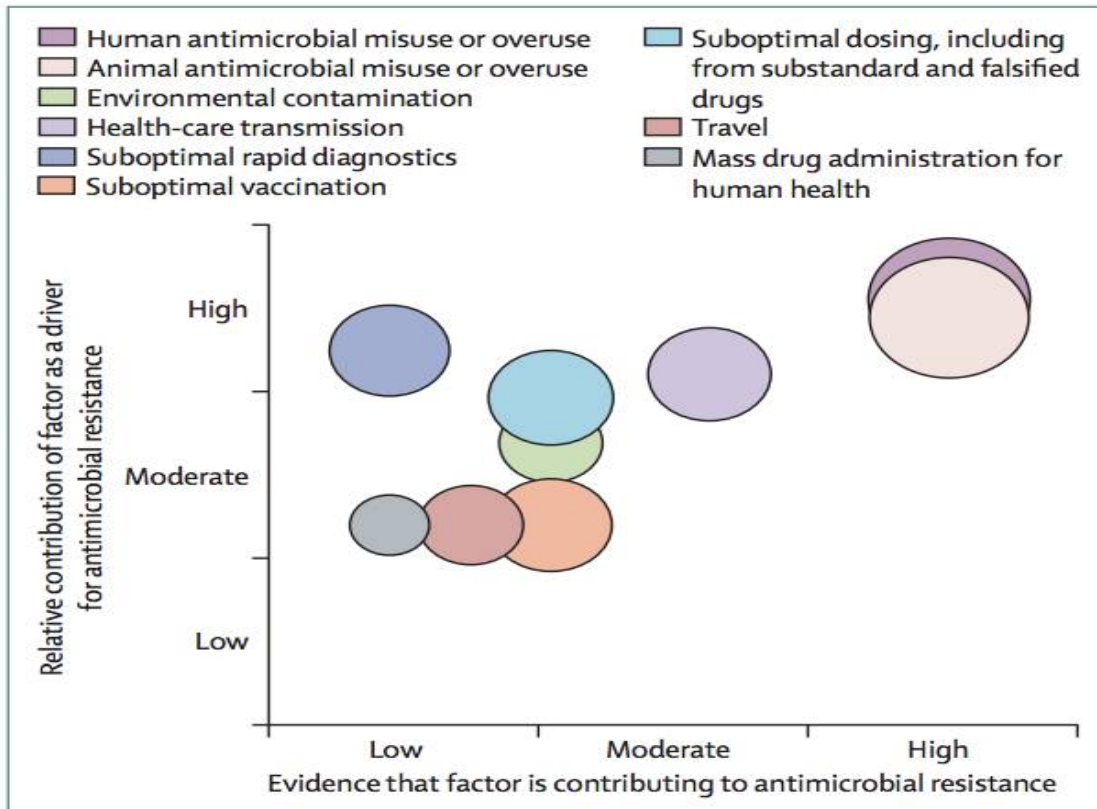


Figure 27: Diagramme du rôle et de la pertinence des différents facteurs dans le développement de la résistance aux antimicrobiens [119].

Rapport de l'OMS 2022 sur la résistance aux antibiotiques en Europe [120]:

Ces résultats du CAESAR et du réseau EARS-Net montrent clairement que la RAM est répandue dans la Région européenne de l'OMS.

Bien que l'évaluation de l'ampleur exacte de la RAM demeure difficile dans de nombreux contextes, la présence de modèles spécifiques de RAM dans les contextes cliniques couverts par les réseaux de surveillance est évidente. Les pourcentages élevés de résistance aux céphalosporines de troisième génération et aux carbapénèmes chez *K. pneumoniae*, et les pourcentages élevés d'*Acinetobacter* spp. résistant aux carbapénèmes dans plusieurs pays/zones, sont préoccupants. Ils suggèrent la dissémination de clones résistants dans les établissements de soins de santé et indiquent les graves limitations des options thérapeutiques dans de nombreux pays

pour les patients souffrant d'infections causées par ces agents pathogènes. Si le gradient ouest-est des pourcentages de RAM est évident pour les bactéries à Gram négatif (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter* spp.), il l'est moins pour les bactéries à Gram positif (*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *E. faecium*). Comme les micro-organismes bactériens résistants aux antimicrobiens ne peuvent être contenus à l'intérieur de frontières ou de régions, ces résultats soulignent la nécessité d'une action concertée pour lutter contre la RAM dans toute la Région européenne de l'OMS.

L'impact de la pandémie de COVID-19 sur la RAM est apparent de plusieurs façons. De nombreux pays fournissant des données sur la RAM au CAESAR ont signalé moins d'isolats d'*E. coli* en 2020 que les années précédentes. Cela peut être lié à une diminution des activités de soins de santé dans des domaines qui ne sont pas directement liés à la réponse à la pandémie de COVID-19, y compris un engagement moindre dans les activités de surveillance de la RAM. En outre, de nombreux pays et zones de la Région européenne de l'OMS ont signalé un nombre plus faible d'isolats de *S. pneumoniae* en 2020 que les années précédentes, ce qui pourrait être le résultat de la diminution de la circulation des agents pathogènes respiratoires dans la communauté pendant les fermetures et l'application des mesures visant à contrôler la propagation du coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2). D'autre part, les agents pathogènes typiques associés aux soins de santé, tels que *Acinetobacter* spp. et *E. faecium*, ont été observés plus fréquemment en 2020 que les années précédentes dans de nombreux pays et régions.

Depuis l'adoption du plan d'action stratégique européen sur la résistance aux antibiotiques en 2011 et la publication du plan d'action mondial sur la résistance aux antimicrobiens (GAP-AMR) en 2015, la plupart des États membres de la Région européenne de l'OMS ont renforcé leurs efforts pour lutter contre la RAM.

Seuls 25 (50 %) des 50 pays/zones ont déclaré avoir élaboré un plan d'action national (PAN) sur la RAM en 2016, mais le dernier cycle de surveillance mondiale a montré que ce chiffre était passé à 43 (86 %) des 50 pays/zones ayant répondu dans la Région. Le défi à venir est de garantir une mise en œuvre complète et un financement adéquat des PAN. Cette lacune est plus évidente lorsqu'on examine la capacité de surveillance dans la Région européenne de l'OMS : 20 % des pays/zones ont encore déclaré soit ne pas avoir de capacité pour générer des données de surveillance de la RAM, soit collecter des données sur la RAM uniquement au niveau local et sans approche normalisée.

De même, les efforts visant à rationaliser la consommation d'antimicrobiens dans la Région restent hétérogènes. Alors que 14 (48 %) pays/zones déclarant au Réseau européen de surveillance de la consommation d'antimicrobiens (ESAC-Net) ont atteint l'objectif national suggéré par l'OMS, à savoir que 60 % de la consommation totale d'antibactériens chaque année proviennent de la catégorie Accès de l'OMS (telle que définie dans la liste de classification Access, Watch, Reserve (AwaRe)⁵, au cours de la période 2014-2018, seul un (7 %) pays déclarant au Réseau de consommation de médicaments antimicrobiens du Bureau régional de l'OMS pour l'Europe a atteint cet objectif au cours de chacune de ces cinq années.



2ème Partie :
Evolution de la résistance
bactérienne aux antibiotiques



I-Evolution de la résistance des enterobacteries :

La famille des entérobactéries (*Enterobacteriaceae*) comprend de multiples genres et espèces de bacilles gram-négatifs, dont certains sont pathogènes pour l'homme. Ils ont une large distribution : dans l'eau, le sol, les plantes et la flore intestinale de nombreux animaux et humains.

Certaines espèces (*Shigella* spp., plusieurs sérotypes de *Salmonella*, *Yersinia pestis*) se sont adaptées à l'homme et sont considérées comme des pathogènes primaires, tandis que d'autres (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Morganella morganii*, *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Serratia* spp. etc.) font partie du microbiote normal, mais peuvent se comporter comme des pathogènes opportunistes.

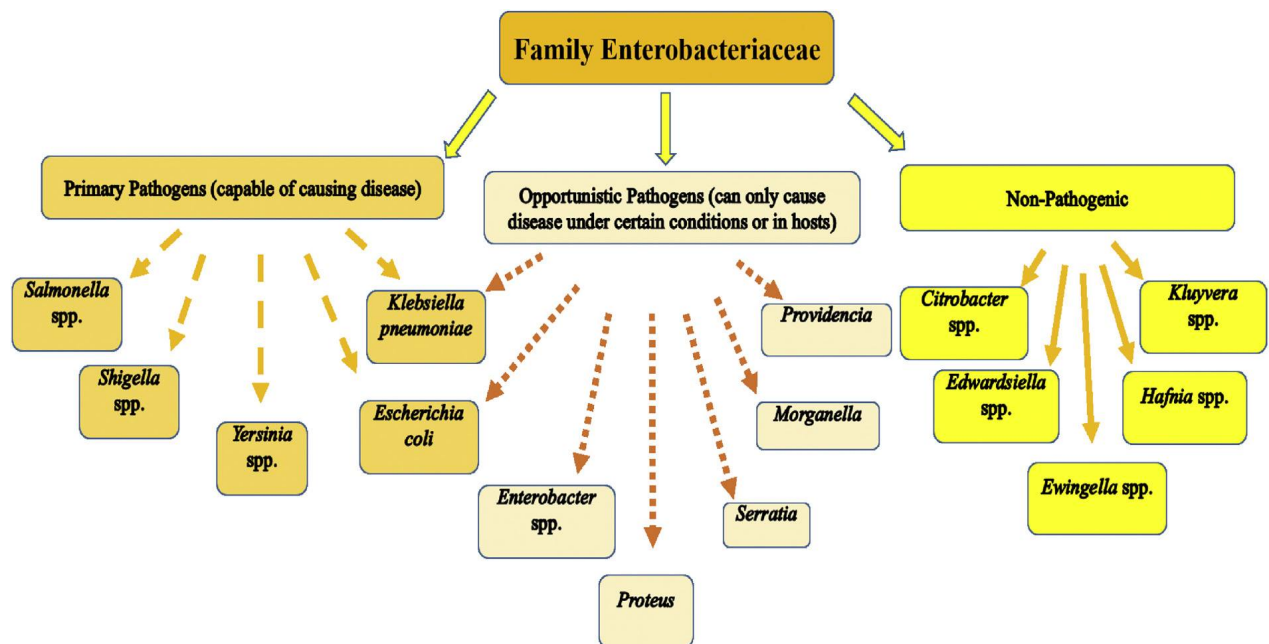


Figure 28: Membres courants de la famille des Enterobacteriaceae [121].

Le principal mécanisme de transmission de ces micro-organismes se fait par les mains du personnel de santé, qui se colonise lorsqu'il entre en contact avec des patients eux-mêmes colonisés.

De nombreuses entérobactéries possèdent une bêta-lactamase chromosomique (classe A ou C) et expriment de manière basale ou accrue des pompes d'efflux actives, ce qui entraîne une résistance intrinsèque à de nombreux antimicrobiens [122]. En outre, les mutations chromosomiques dans les gènes codant pour les topoisomérases de classe II (liées à la résistance aux quinolones) ou les porines (responsables d'un niveau de base légèrement accru de résistance à plusieurs composés) peuvent être facilement sélectionnées [122;123]. Ils acquièrent aussi facilement des plasmides codant pour d'autres bêta-lactamases et des mécanismes de résistance aux aminoglycosides (enzymes modificatrices et méthylases), aux quinolones (protéines Qnr. . .) [122;124] ou à d'autres groupes d'antimicrobiens cliniquement pertinents.

La plupart des études ont établi un lien entre la multirésistance des entérobactéries et la présence de bêta-lactamases acquises, en particulier les bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE), les céphamykinases plasmidiques (enzymes de classe C) et les carbapénémases [125].

K. pneumoniae et *E. coli* étaient les espèces initiales les plus importantes en termes de production de BLSE, provoquant des épidémies nosocomiales dans les grands hôpitaux, principalement dans les unités de soins intensifs, de chirurgie et de néonatalogie [126;127]. Cependant, ces dernières années, les infections d'origine strictement communautaire (surtout *E. coli*) [128;129] et par d'autres espèces comme *Enterobacter* spp, *P. mirabilis* et *Salmonella* [130].

Dans une étude multicentrique réalisée en Espagne en 2000 [131;132], 93% des *K. pneumoniae* BLSE ont été isolés de patients hospitalisés, mais 51% des *E. coli* avec BLSE étaient déjà isolés de patients qui n'étaient pas hospitalisés au moment de l'échantillonnage clinique. Plusieurs auteurs ont décrit une augmentation du nombre de porteurs fécaux de BLSE dans la communauté, ce qui pourrait augmenter la probabilité de colonisation chez d'autres individus [133;134]. A cet égard, Valverde et al. [133] décrivent que la colonisation fécale par des entérobactéries productrices de

BLSE a augmenté de manière significative chez les patients hospitalisés et les patients externes, passant respectivement de 0,3 et 0,7% en 1991 à 11,8 et 5,5% en 2003. Le taux de colonisation chez les volontaires sains était de 3,7%. Les souches productrices de BLSE sont généralement résistantes aux pénicillines, aux céphalosporines (à l'exception des céphamycines, qui ne sont pas hydrolysées par ces enzymes) et aux monobactames [126;127].

En outre, et comme le montre le tableau 5, les souches productrices de BLSE présentent également des niveaux élevés de résistance aux quinolones et aux aminoglycosides.

Tableau 5: Pourcentages de souches d'E. coli et de K. pneumoniae productrices de BLSE et résistantes aux antimicrobiens non hydrolysés par ces enzymes isolées en Espagne en 2000 [131;132] et 2006 [135;136].

Antibiotique	E.coli		K.pneumoniae	
	2000	2006	2000	2006
Céfoxitine	23.5	11.9	6.0	12.9
Imipenem, meropenem	0	0	0	0
Ertapenem	NT	0	NT	1.8
Amoxicilline- acide clavulanique	31.0	30.7	60.0	95.7
Pipéracilline- tazobactam	15.0	11.4	26	44.4
Ciprofloxacine	62.5	70.9	11.5	62.2
Gentamicine	34.0	21.7	67.0	50.6
Tobramycine	35.0	24.0	61.5	60.5
Amikacine	6.5	2.0	9.0	1.9
Cotrimoxazole	75.0	63.9	60.0	72.8

Tableau 6: Pourcentages de souches d'E. coli et de K. pneumoniae exprimant différents types de BLSE isolées en Espagne en 2000 [131;132] et 2006 [135;136].

Type de BLSE	E.coli		K.pneumoniae	
	2000	2006	2000	2006
TEM	18.6	1.2	53.8	5.3
SHV	27.5	26.8	26.9	27.2
SHV-12	23.0	26.0	11.5	18.4
CTX-M	50.5	72.0	11.5	66.7
CTX-M-9	26.4	8.0	0.0	13.2
CTX-M-10	4.4	0.0	11.5	0.0
CTX-M-14	19.8	45.6	0.0	12.3
CTX-M-15	0.0	14.2	0.0	35.1

On constate un changement notable dans le type de BLSE identifié en Espagne au fil du temps. Une comparaison des données des deux études espagnoles de 2000 et 2006 montre de discrètes différences dans la prévalence des BLSE de type SHV (avec une prédominance globale de SHV-12), mais une diminution drastique des enzymes de type TEM et une augmentation notable des enzymes CTX-M (tableau 6). Plusieurs études récentes ont montré l'importance croissante de ces dernières enzymes, en particulier la CTX-M-15.

Bien que les souches de K. pneumoniae productrices de BLSE à l'origine d'épidémies nosocomiales étaient souvent liées à des clones, la coexistence de clones multiples a été plus fréquente pour E. coli, en particulier dans le cadre extra-hospitalier. Ces dernières années, cependant, l'existence de clones d'E. coli largement répandus (par exemple le type de séquence [ST] ST131) est documentée [137;138;139].

On estime qu'actuellement, en Espagne, 5 à 15 % des souches d'E. coli isolées à partir d'échantillons cliniques produisent des BLSE. Ce pourcentage peut être encore plus élevé chez K. pneumoniae (bien qu'il existe d'importantes variations locales).

Des facteurs tels que l'âge avancé, l'utilisation d'une hémodialyse, d'un cathéter vésical ou intraveineux et un traitement antibiotique ont été associés aux infections à entérobactéries acquises par voie nosocomiale. En ce qui concerne les infections communautaires, les facteurs de risque changent, et les 4 plus fréquents sont un traitement antibiotique préalable, une hospitalisation récente, une intervention chirurgicale et le sexe masculin [141;142;143].

En outre, chaque type d'infection présente des facteurs de risque spécifiques. Par exemple, une hospitalisation antérieure, un traitement antibiotique au cours des mois précédents (y compris les céphalosporines de deuxième et troisième générations, les pénicillines et les quinolones), une infection urinaire récurrente, un âge avancé, le diabète et le sexe masculin ont récemment été décrits comme des facteurs de risque associés aux infections urinaires communautaires dues à des entérobactéries productrices de BLSE [140].

Certaines entérobactéries possèdent une AmpC chromosomique qui peut être hyperexprimée de manière inductive (par la présence de bêta-lactamines) ou constitutive (par la sélection de mutants présentant des altérations dans les gènes régulateurs, appelés ainsi mutants dérégulés). Ces dernières souches peuvent être sélectionnées par l'utilisation de bêta-lactames qui, comme les céphalosporines de troisième génération, induisent l'enzyme et sont hydrolysées par celle-ci [144]. Contrairement au phénotype conféré par la BLSE, ces souches sont résistantes aux céphamycines et - à quelques exceptions près - aux combinaisons de pénicillines avec des inhibiteurs de bêta-lactamase, tout en conservant une sensibilité aux céphalosporines de quatrième génération et aux carbapénèmes, bien que des mutants résistants à ces derniers composés puissent également être sélectionnés en raison d'une diminution de la perméabilité.

D'autres entérobactéries ont acquis par l'intermédiaire d'un plasmide une enzyme apparentée à l'AmpC chromosomique (céphamycinases plasmidiques) et présentent un

phénotype généralement similaire aux mutants dérégulés de l'AmpC chromosomique. Une récente étude multicentrique menée en Espagne indique que la prévalence de ces enzymes est de 0,64 %, et que les familles les plus fréquentes sont CMY (chez *E. coli* et *P. mirabilis*) et DHA (chez *Klebsiella* spp.) [145].

Les entérobactéries productrices d'AmpC chromosomique ou d'AmpC plasmidique provoquent des infections communautaires, associées aux soins de santé et nosocomiales, en particulier chez les patients prédisposés, avec des facteurs de risque similaires à ceux observés pour d'autres infections à entérobactéries multirésistantes [146].

Parmi les problèmes émergents de multirésistance chez les entérobactéries, celui lié à la production de carbapénémase est le moins important dans notre environnement, mais dans d'autres pays, il atteint des dimensions très inquiétantes [147]. Les carbapénémases les plus importantes sont celles de la famille KPC (classe A), les métallobêta-lactamases de classe B (NDM et, dans une moindre mesure, VIM, IMP et autres types) et OXA-48 [148]. Dans une étude multicentrique espagnole réalisée en 2009, la prévalence des carbapénémases n'était que de 0,04 %, certains isolats étant identifiés avec des enzymes VIM ou IMP. Plusieurs grandes épidémies causées par des souches productrices d'OXA-48 ont été récemment décrites [149;150].

L'isolement d'Enterobacteriaceae à partir de sites anatomiques habituellement stériles implique presque toujours une infection, tandis que l'isolement à partir de sites non stériles, en particulier à partir de plaies ouvertes et des voies respiratoires, nécessite une corrélation clinique pour différencier la colonisation de l'infection.

Les formes cliniques des infections à Enterobacteriaceae productrices de BLSE varient en fonction du contexte épidémiologique. Les infections endémiques et celles qui surviennent en dehors du cadre des unités de soins intensifs (USI) se localisent préférentiellement dans les voies urinaires. Les épidémies dans les unités de soins intensifs consistent fréquemment en des infections graves, liées aux cathéters

vasculaires et aux voies respiratoires. Les micro-organismes producteurs de BLSE sont responsables d'infections graves telles que les bactériémies, les pneumonies nosocomiales, les péritonites, les infections des voies urinaires, les infections chirurgicales et les méningites. On peut dire que presque tous les organes ou cavités corporelles peuvent être infectés par une entérobactérie résistante. *E. coli* et, dans une moindre mesure, *Klebsiella* et *Enterobacter*, sont à l'origine de la majorité des infections extra-intestinales dues à des entérobactéries multirésistantes et comptent parmi les agents pathogènes les plus virulents de ce groupe.

La bactériémie est généralement associée à certains points d'entrée, comme les cathéters veineux centraux, les infections urinaires, les pneumonies ou les infections intra-abdominales. Chez les patients cirrhotiques, il n'est pas rare qu'elle survienne sans porte d'entrée évidente (bactériémie primaire), comme c'est également le cas chez les patients neutropéniques. Les infections urinaires causées par des entérobactéries BLSE-positives sont de plus en plus fréquentes et constituent également l'une des causes de septicémie à Gram négatif chez les patients hospitalisés. La pneumonie et la bactériémie (quelle que soit leur origine) sont les infections les plus graves qui peuvent déclencher un choc septique avec défaillance de plusieurs organes, avec des taux de mortalité associés pouvant atteindre 50 %.

Le diagnostic microbiologique des infections à *Enterobacteriaceae* multirésistantes ne pose pas de difficultés particulières, car ces micro-organismes se développent bien sur les milieux conventionnels.

En outre, l'identification au niveau de l'espèce n'est pas compliquée, la détermination de la sensibilité aux antimicrobiens est standardisée et les résultats pour les deux questions avec des méthodes automatisées standard sont très fiables. La reconnaissance des souches productrices de BLSE n'est pas non plus particulièrement problématique (à moins que d'autres mécanismes de résistance aux bêta-lactamines coïncident dans la même souche) et repose sur l'activité accrue des céphalosporines à

large spectre en présence d'acide clavulanique. Pendant un certain temps, on a considéré que la présence d'un BLSE impliquait automatiquement la catégorisation de l'entérobactérie correspondante comme résistante aux pénicillines, aux monobactames et aux céphalosporines (sauf les céphamycines).

Cependant, le Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI) et EUCAST recommandent désormais que ce soit la valeur de la CMI et sa relation avec les seuils de sensibilité établis, plutôt que la simple présence de BLSE, qui détermine si, d'un point de vue thérapeutique, la souche doit être considérée comme sensible ou résistante à ces composés [151]. Tous les auteurs ayant une expérience dans ce domaine ne sont pas d'accord sur cette position, et la reconnaissance des souches avec BLSE reste importante en raison de la pertinence épidémiologique de ces enzymes.

On dispose de beaucoup moins d'expérience dans la détection du plasmide AmpC, une procédure qui n'a pas encore été normalisée par le CLSI ou l'EUCAST. Il existe également une certaine controverse quant à la meilleure méthode pour détecter les carbapénémases. Dans les deux cas, l'utilisation d'outils moléculaires pour la détection des gènes codant pour les enzymes correspondantes reste importante.

Les options thérapeutiques pour les infections causées par les entérobactéries productrices de BLSE sont limitées, car elles sont résistantes à la grande majorité des bêta-lactamines. Les seules bêta-lactamines qui conservent une activité contre les entérobactéries productrices de BLSE sont, outre les céphamycines telles que la céfoxitine, les associations de bêta-lactamines avec des inhibiteurs de bêta-lactamase (tels que l'amoxicilline-clavulanate ou la pipéracilline-tazobactam) et les carbapénèmes (imipénème, méropénème, ertapénème). Cependant, l'utilisation des céphamycines et les associations de bêta-lactamines avec des inhibiteurs de bêta-lactamase suscitent des inquiétudes. Comme indiqué plus haut, les plasmides codant pour les BLSE portent souvent des gènes de résistance à d'autres antibiotiques (tableau 6), comme le cotrimoxazole, les aminoglycosides et les tétracyclines, et la résistance

croisée est très courante. Pour des raisons qui ne sont pas entièrement claires, ces souches sont également résistantes aux fluoroquinolones plus fréquemment que les souches non productrices de BLSE. Par conséquent, le traitement des infections causées par des bactéries productrices de BLSE est d'une difficulté considérable [152 ;153].

Il est donc raisonnable d'envisager des associations médicamenteuses pour le traitement empirique des infections par ces bacilles Gram-négatifs multirésistants chez les personnes atteintes de maladies graves. Cependant, les preuves cliniques à l'appui de cette affirmation sont rares. Aucune étude comparative ne permet de répondre avec certitude à cette question ; les données disponibles proviennent de comparaisons de séries de cas, et non d'études randomisées, et constituent donc des preuves mineures. Dans une étude portant sur cet aspect, la mortalité à 30 jours était de 25 % (6 sur 24) chez les patients sous traitement combiné et de 7,5 % (5 sur 67) chez les patients sous monothérapie [154], et la différence n'était pas significative. La combinaison n'est pas précisée dans cette étude.

Comparés à d'autres antibiotiques tels que les quinolones, les céphalosporines de troisième génération ou les bêta-lactamines avec inhibiteurs de bêta-lactamase, les carbapénèmes présentent un faible risque d'échec clinique et de décès chez les patients atteints d'une infection à Enterobacteriaceae productrice de BLSE et ont été considérés comme le traitement de choix dans ces infections. Il convient toutefois de faire preuve de prudence dans l'utilisation des carbapénèmes, car ils peuvent sélectionner des entérobactéries résistantes en raison d'altérations de la perméabilité ou des carbapénémases - qui, bien que peu fréquentes à l'heure actuelle, peuvent avoir une évolution imprévisible - ou des bacilles à Gram négatif non fermenteurs multirésistants.

Les autres antibiotiques actifs contre les micro-organismes producteurs de BLSE sont : a) la tigécycline, qui s'est avérée efficace dans les cas d'infections intra-abdominales et des tissus mous, bien qu'il faille tenir compte du fait qu'elle ne couvre

pas *P. aeruginosa* et qu'il atteint de faibles concentrations dans l'urine, de sorte qu'il ne serait pas indiqué pour le traitement des infections urinaires ; b) la fosfomycine, qui donne de bons résultats in vitro et in vivo dans les infections urinaires ; c) les polymyxines (colistine) qui, bien qu'elles soient connues pour être actives in vitro, font l'objet de peu d'études cliniques publiées montrant leur utilité réelle contre les infections causées par des micro-organismes présentant une BLSE ; d) l'amoxicilline-clavulanate, qui pourrait être une option pour le traitement des infections urinaires causées par *E. coli* produisant des BLSE sensibles à cette combinaison, bien que, malheureusement, la résistance à cette combinaison ne soit pas rare en raison de la production simultanée d'autres bêta-lactamases, d'altérations de la perméabilité ou, dans une moindre mesure, d'une hyperproduction de la BLSE elle-même (tableau 7).

Dans le cas des entérobactéries présentant des taux élevés d'AmpC, le céfépime (qui est stable contre l'hydrolyse par ces bêta-lactamases) est une option thérapeutique appropriée si la présence simultanée d'organismes présentant des lactamases résistantes à spectre étendu est exclue.

Afin de fournir un traitement empirique correct contre les entérobactéries multirésistantes, il est essentiel de connaître la distribution locale des agents pathogènes, leurs profils de sensibilité et de résistance, ainsi que de mettre en œuvre des protocoles d'action qui incluent toutes les circonstances possibles qui facilitent l'optimisation du traitement empirique (facteurs de risque pour les agents pathogènes résistants, antibiothérapie antérieure, etc.), en plus d'autres mesures d'action pour le contrôle de ce type d'infections résistantes.

Il convient de noter que le drainage des abcès et l'élimination des corps étrangers infectés sont souvent nécessaires à la guérison.

Tableau 7: Alternatives thérapeutiques dans les infections par des micro-organismes producteurs de BLSE

Groupe	Antibiotique	Commentaires
B-lactame plus inhibiteur de la B-lactamase	Amoxicilline-acide clavulanique Pipéracilline-tazobactam	Expérience faible et variable en matière d'infection systémique. Étude de sensibilité nécessaire Utile en cas d'infection des voies urinaires
Céphamycines Aminoglycosides	Céfoxitine	Développement de mutants de perméabilité Étude de sensibilité nécessaire Probablement, meilleur amikacine
Quinolones		Augmentation récente de la résistance Utilisation dans les souches sensibles
Carbapénèmes	Imipenem Meropenem Ertapenem	B-lactamines de choix Surveiller l'émergence de la résistance chez d'autres agents pathogènes.
Tigécycline		Non affecté par les métallo-lactamases Pas de <u>co</u> -résistance Alternative probable, nécessite une étude plus approfondie
Colistine Fosfomycine		Option en cas de résistance aux carbapénèmes Utile dans les infections urinaires communautaires Pas de résistance croisée

II-Evolution de la résistance des staphylocoques :

Bien qu'elle soit relativement fréquente en tant que membre du microbiote normal du corps humain, *S. aureus* est l'une des bactéries pathogènes les plus importantes, car elle agit comme agent d'un large éventail d'infections, allant de celles qui sont localisées, généralement superficielles, à certaines disséminées, avec une grande gravité. Son importance clinique a varié au fil des années, ayant augmenté notamment en raison de l'augmentation de l'occurrence d'infections hospitalières graves causées par des échantillons multirésistants, ainsi que du SARM (*S.aureus* multirésistant) dans la communauté, ce qui, jusqu'alors, n'était pas commun.

S. aureus est sensible à l'action de plusieurs médicaments contre les bactéries à Gram positif (tels que les pénicillines, les céphalosporines, les érythromycines, les aminoglycosides, la tétracycline et les chlorophénols), il est également reconnu pour sa grande capacité à développer une résistance à tous. Par conséquent, l'antibiothérapie appropriée des infections à staphylocoques doit être précédée du choix du médicament en fonction des résultats de la sensibilité [155].

La résistance aux antimicrobiens de *S. aureus* est déterminée par des mutations dans ses gènes et/ou par l'acquisition de gènes de résistance provenant d'autres bactéries de la même espèce ou, éventuellement, d'autres espèces. En général, la résistance par mutation est due à une modification du site d'action de l'antibiotique, tandis que la résistance par acquisition de gènes de résistance implique souvent la destruction ou l'inactivation de l'antibiotique. Les plasmides et les transposons contribuent de manière significative à ce dernier mécanisme.

Mécanismes biochimiques de la résistance des staphylocoques :

L'exemple le plus important de résistance est celui causé par l'inactivation des β -lactamines. Les enzymes impliquées sont les β -lactamases, qui clivent le cycle β -lactame des pénicillines et des céphalosporines. La résistance croisée entre les deux classes d'antibiotiques n'est pas totale, car certaines β -lactamases ont une préférence pour les pénicillines et d'autres pour les céphalosporines.

Les staphylocoques sont la principale espèce de bactéries productrices de β -lactamase, et les gènes codant pour l'enzyme se trouvent sur des plasmides qui peuvent être transférés par transduction. Le grave problème clinique représenté par les staphylocoques sécréteurs de β -lactamases résistants a été abordé par le développement de pénicillines semi-synthétiques (méthicilline) et de nouveaux β -lactamines (monobactames et carbapens) et céphalosporines (comme le céfamandol) moins sensibles à l'inactivation [156].

Le chloramphénicol est inactivé par la chloramphénicol acétyltransférase, une enzyme produite par des souches résistantes de micro-organismes à Gram positif et à Gram négatif, le gène de résistance étant porté par des plasmides. Chez les bactéries Gram-positives, la production d'enzymes est inductible.

Les aminoglycosides sont inactivés par phosphorylation, adénylation ou acétylation, et les enzymes nécessaires se trouvent à la fois dans les micro-organismes à Gram négatif et à Gram positif. Les gènes de résistance sont portés par des plasmides et plusieurs se trouvent dans des transposons.

Le site de liaison des aminoglycosides dans la sous-unité ribosomique 30S peut être modifié par des mutations chromosomiques. Une altération à médiation plasmidique du site de liaison des protéines dans la sous-unité 50S est également à la base de la résistance à l'érythromycine et de la diminution de la liaison des fluoroquinolones dues à une mutation ponctuelle récemment décrite dans l'ADN-gyrase A. Une altération de l'ARN-polymérase ADN-dépendante, déterminée par une mutation chromosomique, a été signalée comme étant à la base de la résistance à la rifampicine [157].

En plus d'acquérir une résistance aux β -lactamines sensibles à la β -lactamase, certaines souches de *S.aureus* sont même devenues résistantes à certains antibiotiques qui ne sont pas significativement inactivés par la β -lactamase parce qu'elles expriment une protéine supplémentaire de liaison aux β -lactamines, codée par un gène chromosomique muté.

Un exemple important de diminution de la concentration du médicament est la résistance à la tétracycline à médiation plasmidique, que l'on trouve à la fois chez les bactéries à Gram positif et à Gram négatif.

Dans ce cas, les gènes de résistance présents dans les plasmides codent pour des protéines inductibles dans la membrane bactérienne, qui favorisent l'efflux des tétracyclines en fonction de l'énergie, d'où la résistance. Ce type de résistance est courant et diminue considérablement la valeur thérapeutique des tétracyclines en médecine humaine et vétérinaire.

La résistance de *S. aureus* à l'érythromycine et à d'autres macrolides et fluorquinones est également réalisée par un efflux dépendant de l'énergie. Les inhibiteurs de ces pompes peuvent être utilisés comme auxiliaires des antibiotiques. La résistance à la triméthopine est le résultat de la synthèse dirigée par le plasmide de la dihydrofolate réductase, avec une affinité faible ou nulle, pour la triméthopine. Il est transféré par transduction et peut être propagé par transposition.

La résistance aux sulfamides chez de nombreuses bactéries est médiée par les plasmides et résulte de la production d'une forme de dihydrothéorate synthase ayant une faible affinité pour les sulfamides mais aucune affinité modifiée pour le PABA. On a constaté que les bactéries responsables d'infections graves étaient porteuses de plasmides contenant des gènes de résistance à la fois aux sulfamides et à la triméthopine.

Résistance aux antibiotiques bêta-lactamines :

Les bactéries résistantes aux antibiotiques sont devenues l'une des principales causes d'infections nosocomiales dans le monde, entraînant une augmentation de la mortalité et de la morbidité. *Staphylococcus aureus* a la capacité d'acquérir une multitude de mécanismes de résistance aux antibiotiques car la présence d'éléments génétiques mobiles constitue plus de 15% du génome de cette espèce [158].

Pendant la Seconde Guerre mondiale, la pénicilline a été largement utilisée pour combattre les infections causées par *S. aureus*. Le mécanisme d'action des antibiotiques du groupe des β -lactamines, qui comprend les pénicillines, l'oxacilline, les céphalosporines et la méthicilline, repose sur leur capacité à inhiber la synthèse du peptidoglycane en bloquant l'action des PBP (protéines de liaison à la pénicilline : Penicillin-binding proteins). Les PBP possèdent une activité transglucosidase, carboxypeptidase et transpeptidase, ce qui leur permet de se lier aux composants du peptidoglycane. La structure spatiale des β -lactamines est similaire à celle du substrat des enzymes susmentionnées (résidu acyl-D-alanine-D-alanine), ce qui empêche leur activité normale au niveau de la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne. Au départ, les staphylocoques se sont révélés très sensibles à la pénicilline. Cependant, vers les années 1950, l'utilisation de la pénicilline s'est généralisée dans les hôpitaux, entraînant les premiers cas de résistance à cette β -lactamine [159]. La résistance était due à l'acquisition de plasmides contenant le gène *blaZ*, qui code pour l'enzyme extracellulaire β -lactamase.

Cette enzyme hydrolyse le cycle bêta-lactame présent dans les antibiotiques bêta-lactames, réduisant ainsi l'effet de la pénicilline.

Depuis 1960, la méthicilline est utilisée comme traitement de l'infection à *S. aureus*. Cet antibiotique, homologue de la pénicilline, a été conçu pour résister aux enzymes β -lactamases, même si, il y a quelques années, des cas de souches de *S. aureus* résistantes à la méthicilline (SARM) ont commencé à être signalés. La résistance à la méthicilline est due à l'acquisition d'un élément génétique mobile appelé cassette chromosomique mobile (SCCmec) qui facilite le transfert des déterminants de la résistance. Le gène *mecA* situé dans la cassette chromosomique code pour la protéine de liaison à la pénicilline (PBP2a), une transpeptidase qui intervient dans la synthèse de la paroi cellulaire lorsque d'autres protéines ayant la même fonction sont inhibées. Par conséquent, cette transpeptidase assure l'intégrité de la bactérie en

présence de β -lactamines. Cependant, la résistance aux β -lactamines dépend en partie de plusieurs éléments supplémentaires que l'on appelle les gènes fem (essential factor for methicillin resistance) et aux (auxiliary). Les gènes fem sont situés sur le chromosome bactérien et jouent un rôle important dans la réticulation des chaînes de peptidoglycane, renforçant ainsi la résistance à la méthicilline. Lorsqu'une mutation se produit dans l'un de ces gènes, la souche staphylococcique présente une réduction progressive de la résistance aux β -lactamines. Le gène femA est essentiel pour l'ajout de résidus de glycine aux chaînes de peptidoglycane. Il est vrai que la relation exacte entre femA et la résistance élevée à la méthicilline n'est pas encore connue [160].

Résistance aux antibiotiques glycopeptidiques :

En plus de la résistance causée par les β -lactamines, *S. aureus* a développé des mécanismes de résistance contre d'autres antibiotiques, ce qui fait que de nombreuses souches de *S. aureus* sont multirésistantes. La vancomycine est un antibiotique glycopeptidique ciblant la sous-unité D-Ala-D-Ala des monomères du peptidoglycane. Il a été utilisé après que l'on se soit rendu compte que la plupart des souches de *S. aureus* étaient résistantes à la méthicilline, et a été considéré comme l'un des médicaments les plus efficaces contre *S. aureus*. Au départ, la vancomycine était capable de tuer les infections à SARM (*S. aureus* résistant à la méthicilline). Cependant, *S. aureus* a également développé une résistance à cet antibiotique. Des souches de SARM présentant une sensibilité réduite à ce médicament ont été isolées chez des patients hospitalisés aux États-Unis et au Japon en 1997, et plus récemment dans la communauté britannique. Les infections à SARM sont en augmentation. Aux États-Unis, leur prévalence est passée de 11 à 13 % en 1985/86 à 26 % en 1998 [161]. Cette résistance est médiée par le gène vanA, qui code pour une protéine qui remplace l'extrémité D-Ala-D-Ala par D-Ala-D-Lactate, dont l'affinité pour la vancomycine est 1 000 fois plus faible que celle du monomère de type sauvage.

Actuellement, dans les cas où les souches sont résistantes à la vancomycine, des antibiotiques tels que le linézolide et la clindamycine sont utilisés. Cependant, le linézolide est très coûteux et toxique, et la résistance à la clindamycine a augmenté ces dernières années.

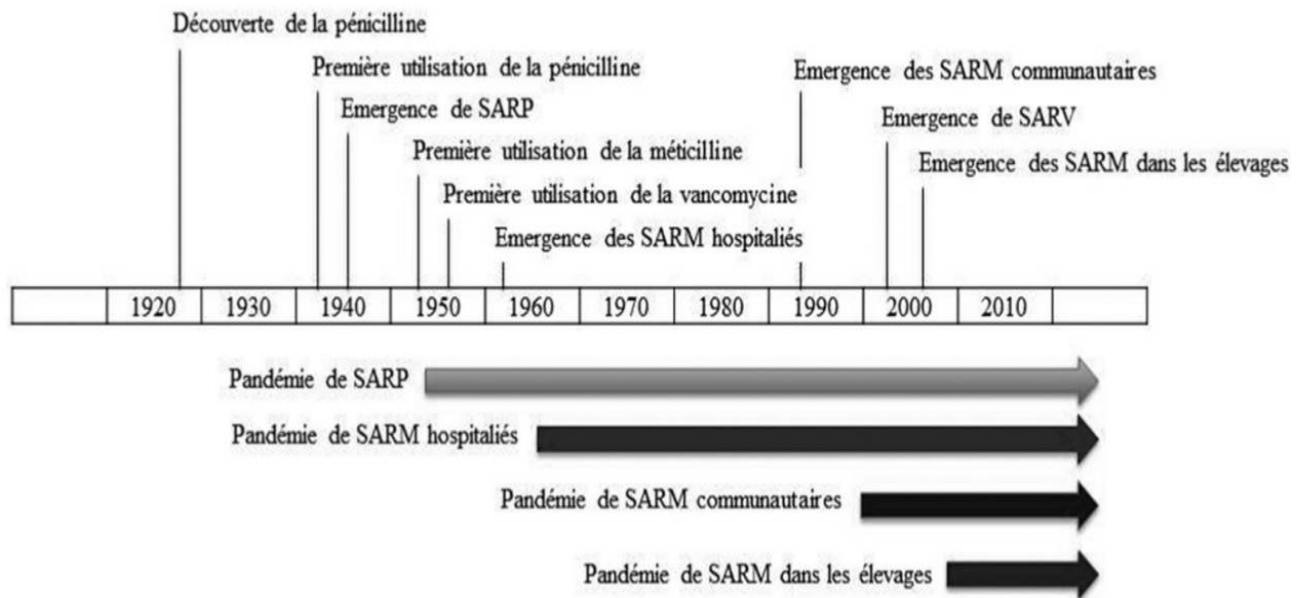


Figure 29: Evolution de la résistance des Staphylocoques [162].

Résistance aux autres antibiotiques :

Le développement le plus inquiétant de la résistance s'est produit chez les staphylocoques, l'une des causes les plus courantes d'infections hospitalières hématogènes, avec de nombreuses souches désormais résistantes à presque tous les antibiotiques actuellement disponibles. Outre la résistance à certaines β -lactamines par la production de β -lactamase et d'une protéine supplémentaire de liaison aux β -lactamines, qui les rend également résistants à la méthicilline, *S. aureus* peut également manifester une résistance à d'autres antibiotiques [163], comme suit :

A la streptomycine (à cause d'une altération chromosomique des sites cibles) ;

Aux aminoglycosides en général (en raison des modifications des sites cibles et de l'inactivation des enzymes déterminées par les plasmides) ;

Chloramphénicol et macrolides (en raison des enzymes déterminées par le plasmide)

Triméthoprine (à cause de la dihydrofolate réductase résistante au médicament, codée par le transposon)

Sulfonamides (en raison d'une production accrue de PABA déterminée par le chromosome)

À la rifampicine (en raison de l'augmentation de l'efflux de médicaments déterminée par les chromosomes et les plasmides)

Acide fusidique (en raison d'une diminution de l'affinité pour le site cible déterminée par le chromosome ou d'une diminution de la perméabilité au médicament codée par le plasmide).

Les quinolones, par exemple la ciprofloxacine et la norfloxacine (en raison d'une capture réduite déterminée par le chromosome).

III-Evolution de la résistance des meningocoques

Neisseria meningitidis est un diplocoque gram-négatif provoquant un large éventail de maladies, allant de la fièvre passagère et de la bactériémie à la méningite et à la septicémie fulminante. Pendant de nombreuses années, la pénicilline a été reconnue comme l'antibiotique de choix pour la maladie méningococcique, et le méningocoque semblait être l'une des bactéries causant des infections graves les moins problématiques en termes de résistance aux antibiotiques. Cependant, une résistance à la pénicilline a maintenant été signalée dans un grand nombre de pays.

Résistance aux antibiotiques B-lactamines

La pénicilline est connue depuis de longues années comme l'antibiotique de choix pour le traitement des maladies méningococciques. Pour les souches de méningocoques totalement sensibles, la CMI de la pénicilline est de $\leq 0,05$ mg/L.

Dans les années 1970 et 1980, les premiers rapports ont commencé à faire état de méningocoques présentant une sensibilité réduite à la pénicilline. Pour la majorité de ces souches, les CMI variaient de 0,1 à 1,28 mg/L (bien que certains chercheurs utilisent un seuil de 0,25 mg/L) [164], et ces souches ont été désignées de manière variable dans la littérature comme relativement résistantes à la pénicilline, modérément sensibles à la pénicilline ou de sensibilité diminuée à la pénicilline.

Les souches de méningocoques pour lesquelles les CMI de la pénicilline sont >1 mg/L sont rares, et seuls quatre isolats cliniques producteurs de B-lactamase ont été signalés à ce jour. Les deux premiers cas ont été signalés en Afrique du Sud. Les deux isolats avaient causé une maladie méningococcique et étaient associés à des CMI de pénicilline >256 mg/L et étaient positifs par la méthode de test chromogène des céphalosporines, mais les tentatives de typage de la B-lactamase ou de détermination de son plasmide ont échoué.

Un troisième isolat producteur de B-lactamase, probablement d'origine urogénitale, a été caractérisé par Dillon et al. . Pour cette souche, les CMI de la pénicilline et de l'ampicilline étaient de 256 mg/L, et la souche abritait deux plasmides de masses moléculaires 4,5 et 24,5. Le quatrième isolat a de nouveau été isolé dans un cas de méningococcie, et la CMI de la pénicilline était de 4 mg/L.

Bien que la production de B-lactamase soit apparemment encore extrêmement rare, le potentiel d'une telle production par les méningocoques est très préoccupant. La possibilité de transfert de ce type de résistance à partir du gonocoque étroitement apparenté a été mise en évidence par les chercheurs, notamment en raison de la coexistence occasionnelle des deux bactéries dans le tractus génito-urinaire, et il a été possible de transférer in vitro des plasmides producteurs de B-lactamase de *N gonorrhoeae* à *N meningitidis*.

D'autre part, des méningocoques relativement résistants à la pénicilline ont maintenant été largement signalés dans des régions telles que l'Espagne, l'Italie, la Grèce, le Royaume-Uni, les États-Unis, le Canada.

Dans ces souches relativement résistantes, aucun plasmide et aucune activité B-lactamase ne peuvent être notés, et il semble que le mécanisme de résistance implique, au moins en partie, la production de formes altérées d'une des protéines de liaison à la pénicilline physiologiquement importantes, PBP 2. Contrairement aux gènes PBP 2 des souches sensibles, dont la séquence est très uniforme, ceux des isolats résistants à la pénicilline sont très variables et présentent des structures en mosaïque composées de régions presque identiques aux régions correspondantes des souches sensibles, alternant avec des régions très divergentes.

Ces gènes en mosaïque semblent être apparus par remplacement des régions correspondantes du gène PBP 2 provenant d'espèces étroitement apparentées comme *Neisseria flavescens* et d'autres espèces de *Neisseria* commensales. Cependant, la production d'une forme de PBP 2 à faible affinité ne devrait conférer aux

méningocoques que de faibles niveaux de résistance à la pénicilline, puisque la destruction se produit toujours par l'inactivation de PBP 1 ; il est possible que, dans les souches pour lesquelles les CMI sont $>0,1$ mg/L, d'autres facteurs, tels qu'une diminution de la perméabilité de la membrane externe, puissent intervenir.

Mendelman et al. [165] ont étudié un petit nombre de méningocoques relativement résistants isolés en Espagne et n'ont pas réussi à montrer une association avec des sérotypes spécifiques, tandis que BerrOn et Vazquez ont suggéré une association possible entre le sérotype 2b et la résistance relative. Campos et al. ont étudié la parenté génétique de 42 méningocoques relativement résistants provenant d'un seul hôpital, et ont conclu qu'il existait une diversité considérable dans les gènes PBP 2 et dans la parenté génétique globale de ces souches.

La signification clinique de la résistance à la pénicilline chez les méningocoques n'est pas tout à fait claire. Les trois patients infectés par des souches productrices de B-lactamase ont été traités avec des antibiotiques alternatifs, mais l'expérience avec d'autres bactéries productrices de B-lactamase suggère que le traitement à la pénicilline aurait été infructueux. En ce qui concerne les souches relativement résistantes, cependant, il est clair que de nombreuses infections ont été traitées avec succès par la pénicilline.

Les céphalosporines à large spectre sont maintenant largement utilisées dans le traitement de la méningite, et un certain nombre d'études ont abordé la question de leur activité contre les méningocoques totalement sensibles et modérément sensibles. En général, les céphalosporines à large spectre montrent une très bonne activité, et la ceftriaxone en particulier montre un haut degré d'activité, qui n'est pas altéré contre les souches modérément sensibles. Les CMI d'autres B-lactamines, comme le céfuroxime et l'aztréonam, et du carbapénème imipénème ont été jusqu'à 50 fois plus élevées pour les souches modérément sensibles.

Résistance dans d'autres groupes d'antibiotiques

✓ **Sulfamides :**

Les sulfamides ont été largement utilisés pour le traitement et la prophylaxie des maladies à méningocoques depuis les premiers rapports de résultats positifs à la fin des années 1930. Ils ont eu un effet spectaculaire sur la mortalité et ont été utilisés avec succès dans les programmes d'éradication menés auprès du personnel militaire pendant la Seconde Guerre mondiale.

Cependant, en 1963, des rapports ont fait état d'épidémies d'infections à méningocoques du sérotype B résistant aux sulfamides chez des recrues de l'armée américaine s'entraînant pour la guerre du Vietnam. En 1972, Abbott et Graves avaient signalé que 6 % des souches au Royaume-Uni étaient résistantes aux sulfamides, et ce chiffre a augmenté régulièrement pour atteindre presque 30% dans les années 1990. La résistance est maintenant très répandue, et par conséquent, les sulfamides ont perdu leur place dans l'arsenal des agents utilisés contre l'infection ou le portage du méningocoque.

La cible d'action des sulfamides est l'enzyme dihydroptéroate synthase, et la résistance aux sulfamides chez les méningocoques est médiée par des formes altérées du gène chromosomique de cette enzyme. Il est possible que les gènes de résistance aient été transférés d'autres espèces de *Neisseria*, comme c'est le cas pour la résistance à la pénicilline.

✓ **Rifampicine :**

La rifampicine est largement recommandée pour la prévention des cas secondaires chez les contacts des patients atteints de méningococcie. Bien que la résistance à la rifampicine soit rare, des souches résistantes ont été isolées chez des receveurs du médicament, et des cas de méningococcie dus à des souches résistantes à la rifampicine ont été signalés, notamment dans le contexte d'un échec de la prophylaxie [166].

IV-Evolution de la résistance des gonocoques

Neisseria gonorrhoeae est un micro-organisme génétiquement diversifié et résistant, capable d'absorber, à tous les stades de son cycle de vie, de l'ADN provenant d'autres souches de gonocoques, ainsi que de bactéries d'autres genres. Cette bactérie peut devenir résistante aux agents antimicrobiens par des mécanismes qui comprennent la destruction du médicament par voie enzymatique, la modification ou la protection des récepteurs, la sortie des agents antimicrobiens et la diminution de l'entrée des agents antimicrobiens. La résistance peut provenir de mutations spontanées dans différents gènes chromosomiques, de l'absorption d'ADN muté par transformation, ou de mécanismes conjugatifs médiés par les plasmides. Divers mécanismes de résistance sont souvent présents dans une seule cellule gonococcique et une combinaison de gènes, ainsi que des mutations dans un gène spécifique.

✓ Sulfamides :

Ces antimicrobiens agissent en entrant en compétition avec l'acide p-aminobenzoïque (PABA) pour la formation de l'enzyme dihydroptéroate synthase (DHPS). Ils sont des analogues de l'acide para-aminobenzoïque, qui empêche la formation du tétrahydrofolate nécessaire à la synthèse de l'ADN. Des mutations dans le folP, qui code pour le DHPS, réduisent l'affinité du DHPS pour les sulfamides [167;168]. Les gonocoques peuvent également hyperproduire du PABA en surmontant l'effet inhibiteur des sulfamides.

Aujourd'hui, la résistance de *N. gonorrhoeae* à ce médicament est très avancée et son utilisation thérapeutique est rare.

✓ β -lactames :

Médicaments bactéricides qui agissent en inhibant la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne. Ils inhibent la transpeptidation dans les étapes finales de la synthèse du peptidoglycane, un polymère essentiel de la paroi bactérienne. La rupture

de la paroi entraîne l'activation d'enzymes autolytiques qui conduisent à la destruction de la bactérie par leur mode d'action. Les pénicillines, les céphalosporines, les monobactames et les carbapénèmes sont impliqués dans la résistance aux antimicrobiens. Ces médicaments occupent les protéines de liaison (PBP) de *N. gonorrhoeae*, PBP1 (ponA) et PBP2 (penA) qui catalysent la réticulation des peptides entre les brins adjacents de glucane peptidoglycane, PBP2 étant la principale cible chez *N. gonorrhoeae*. Différentes mutations ponctuelles de PBP2 réduisent son taux d'acylation par les β -lactames, entraînant une sensibilité réduite. Les isolats présentant des mutations dans la protéine penA sont caractérisés par l'insertion de résidus et peuvent également porter plusieurs mutations supplémentaires dans la région carboxyl-terminale de la protéine [169].

✓ **Aminoglycosides**

Ce sont des composés polycationiques contenant un aminocyclitol avec des aminosucres cycliques liés par des liaisons glycosidiques. Ils se lient aux ribosomes bactériens (fraction 30S), entraînant la production de protéines défectueuses ou l'inhibition totale de la synthèse des protéines bactériennes. On a signalé une résistance à la spectinomycine et à la kanamycine, causée par des mutations dans l'ARNr 16S et dans la protéine ribosomique 30S S526. Une mutation dans la protéine S5 peut conférer une résistance de faible niveau. La résistance aux aminoglycosides a été décrite chez les bactéries, notamment une diminution de l'absorption et de l'accumulation du médicament, une modification de la cible ribosomale, un efflux du médicament et une modification enzymatique du médicament [170].

✓ **Tétracyclines**

Leur structure chimique partage le même noyau tétracyclique, les glycylicyclines (tigécycline) qui sont dérivées de la minocycline par substitution d'un fragment glycine, et sont couramment prescrites aux patients allergiques à la pénicilline.

Contrairement aux pénicillines et aux aminoglycosides, ils sont essentiellement bactériostatiques à des concentrations qui atteignent les tissus humains, mais agissent de la même manière que les aminoglycosides en interférant avec la synthèse des protéines des micro-organismes sensibles. Des niveaux de résistance à la tétracycline peuvent se développer en raison de diverses mutations dans *mtrR*, ainsi que de la substitution de charge d'acides aminés dans *PorB*. Une mutation dans la protéine ribosomale 30S S10 (*rpsJ*), impliquée dans la liaison de l'ARNt aux ribosomes, module l'affinité de la tétracycline pour son site de liaison à l'ARNr. Associée à des mutations dans *mtrR* et *PorB*, cette mutation entraîne une résistance chromosomique de haut niveau à la tétracycline [171].

✓ Quinolones

Leur structure chimique de base commune est la 4-oxo-1,4-dihydroxyquinoléine, composée de deux cycles, un cycle de type pyridone et un cycle aromatique, qui peut être le benzène.

L'ajout d'un atome de fluor donne naissance aux fluoroquinolones. L'action des quinolones interfère avec le métabolisme de l'ADN bactérien en inhibant deux enzymes, l'ADN gyrase et la topoisomérase IV. Ces enzymes catalysent la superposition de la molécule d'ADN. L'ADN gyrase est composée des sous-unités *GyrA* et *GyrB*, codées respectivement par *gyrA* et *gyrB*. La fonction de la topoisomérase IV, codée par *parC*, n'est pas bien comprise. Il existe des mutations ponctuelles caractéristiques de la résistance aux quinolones dans les régions déterminantes des gènes *gyrA* et *parC* qui sont associées à la résistance. Chez le gonocoque, on observe des mutations dans *gyrA* ou avec des mutations à la fois dans *gyrA* et *parC* [132].

✓ Macrolides/azalides

Ce groupe d'antimicrobiens : érythromycine / azithromycine, entre autres, agissent en se liant à la sous-unité ribosomale 50S et inhibent l'élongation des chaînes

peptidiques. Ils sont composés d'un cycle lactonique macrocyclique qui peut avoir 14, 15 ou 16 atomes de carbone, auquel sont attachés divers désoxazugars, provoquant un effet bactériostatique ou bactéricide. L'efflux de médicaments et/ou la modification de la cible ribosomale sont liés à la résistance bactérienne à ces médicaments, soit par la modification de l'ARNr 23S, soit par des mutations génétiques de l'ARNr 23S34. La sortie MtrC-MtrD-MtrE, régulée par le répresseur MtrR dans le système N. gonorrhoeae, exporte des macrolides. L'augmentation du débit peut se produire par délétion ou inactivation insertionnelle du gène mtrR ou du promoteur mtrR. Une autre pompe d'efflux des macrolides est celle codée par le *mef* et a été détectée dans des cas individuels, bien que sa contribution à la résistance des gonocoques aux macrolides reste peu claire. Les gènes *ermB*, *ermC* et *ermF* sont responsables de la modification de la cible ribosomale gonococcique ; leur expression varie en fonction de la méthylation de l'ARN 23S37. Ces gènes de méthylase sont associés à des transposons conjugatifs qui facilitent la propagation horizontale entre les bactéries. Des mutations de la peptidyltransférase à boucle du domaine V de l'ARNr 23S confèrent également aux gonocoques une résistance aux macrolides [173].

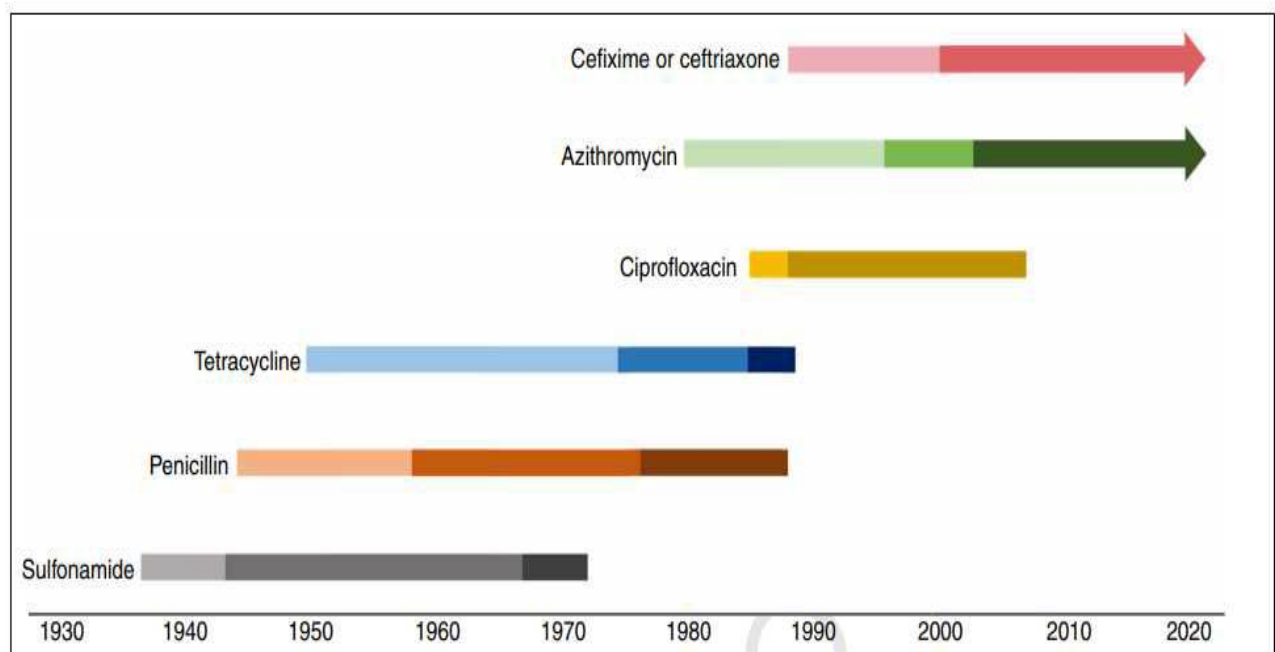


Figure 30: Evolution de la stratégie thérapeutique de *N. gonorrhoeae*[174].

Tableau 8: Supports génétiques de la résistance de *Neisseria gonorrhoeae* [175].

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

V-Evolution de la résistance des haemophilus

Haemophilus influenzae est une bactérie à Gram négatif, coccobacille, anaérobie facultative qui a deux types basés sur son polysaccharide : capsulé avec six sérotypes de a à f ou non capsulé [176]. La pneumonie, la méningite et la bactériémie sont les principales maladies causées par la souche *H. influenzae* de type b, tandis que la pneumonie communautaire, l'otite moyenne aiguë et la sinusite sont généralement causées par une forme non capsulée [177].

L'ampicilline, qui inhibe la synthèse de la paroi cellulaire, est le principal traitement contre *H. influenzae*. Le mécanisme de résistance est soit par des B-lactamases acquises, soit par des modifications de la cible PBP ou des mécanismes d'efflux. La résistance à l'ampicilline est médiée par la production de la B-lactamase TEM-1 ou ROB-1 (TEM-1 et ROB-1 sont deux B-lactamases identifiées chez *Haemophilus influenzae*), qui entraîne une diminution de l'affinité des protéines liant la pénicilline. Les isolats de *H. Influenzae* sont classés selon leur mécanisme de résistance à l'ampicilline en souches BLNAS (B-lactamase négative, sensible à l'ampicilline), BLPAR (B-lactamase positive, résistante à l'ampicilline), BLNAR et BLPACR (BLPACR : β -Lactamase Positive, Résistante à l'amoxicilline- acide clavulanique).

La résistance des souches BLNAR est due à des substitutions d'acides aminés du PBP 3 (résultant d'une acquisition de mutations ponctuelles dans le gène *fts1* par pression antibiotique) et sont classées en trois groupes (I, II et III) selon Ubukata et al. et Dabernat et al, Cependant, les BLPACR sont plus résistantes à l'amoxicilline-clavulanate, au chloramphénicol et au céfuroxime que les souches BLNAS et toutes les souches de BLPACR présentaient une B-lactamase de type TEM-1 et des mutations multiples dans le gène *fts1*. Les niveaux élevés de résistance chez *H. Influenzae* ont encouragé l'OMS à le reconnaître dans la liste des pathogènes résistants aux antimicrobiens de priorité moyenne.

Le traitement de l'infection à *H. influenzae* repose principalement sur les β -lactamines, principalement l'ampicilline. Cependant, les modifications des protéines de liaison à la pénicilline et la diffusion de plasmides portant des gènes de β -lactamase, par exemple TEM-1 et ROB-1, parmi les *H. influenzae* ou par d'autres espèces bactériennes, ont rendu l'ampicilline ou d'autres β -lactamines de première ligne inefficaces contre les *H. influenzae*.

Il n'est pas surprenant que l'épidémiologie montre que les taux d'*H. influenzae* non sensibles à l'ampicilline et à l'amoxicilline- acide clavulanique étaient élevés, surtout en 2007. Une diminution ultérieure de la non-susceptibilité à l'ampicilline ou à l'amoxicilline- acide clavulanique pourrait résulter d'une utilisation plus prudente des antibiotiques, d'une diminution de la prescription d'antibiotiques par les médecins généralistes ou d'une préférence pour d'autres classes d'agents antimicrobiens, comme les céphalosporines et les quinolones. On dispose de peu d'informations sur les souches de *H. influenzae* qui ne sont pas sensibles au céfotaxime. Une étude multicentrique de Wang et al. a démontré que 5,9 % des isolats de *H. influenzae* provenant d'enfants en Chine étaient non sensibles au céfotaxime. Une méta-analyse iranienne d'un ensemble de 43 articles provenant de différentes bases de données a montré que la prévalence de *H. influenzae* non sensible à la céfotaxime était de 22,3%. La résistance au céfotaxime chez *H. influenzae* est principalement due aux substitutions d'acides aminés N526K, S385T et L389F et aux substitutions supplémentaires G555E et Y557H dans la protéine 3 de liaison à la pénicilline. Une enquête menée au Taïwan montre que la prévalence de l'*H. influenzae* non sensible à la céfotaxime en 2007 à 2018 (2,7 %) n'est pas aussi élevée que celles des rapports susmentionnés. Néanmoins, contrairement aux cas sporadiques rapportés dans d'autres pays, la résistance à la lévofloxacine chez *H. influenzae* à Taïwan est plus sévère. Une étude multicentrique sur 6 ans a révélé que le taux de non-susceptibilité de *H. influenzae* à la lévofloxacine à Taïwan est de 12,5 %, et que tous les isolats résistants présentaient au moins trois mutations dans les régions GyrA et ParC déterminant la résistance aux quinolones.

La bonne nouvelle est que l'incidence des *H. influenzae* non sensibles à la lévofloxacine a diminué de 20,1 % en 2016 à 9,2 % en 2018.

Il est intéressant de noter que les *H. influenzae* isolés dans les services de soins respiratoires ou les centres de soins respiratoires étaient plus sensibles à l'amoxicilline-acide clavulanique, au céfuroxime et au céfotaxime.

Cela pourrait être attribué à une exposition beaucoup plus faible à ces trois médicaments, les autres antibiotiques étant préférés pour soulager les infections respiratoires graves causées par d'autres agents pathogènes bactériens. Néanmoins, le lien entre les unités de soins intensifs et les souches MDR (multiple drug-resistance) montre qu'il convient de faire preuve d'une vigilance accrue dans le traitement des patients souffrant d'infections graves, telles que la méningite ou la septicémie, causées par une infection à *H. influenzae*.

Selon les lignes directrices du Clinical & Laboratory Standards Institute, l'azithromycine, la clarithromycine, la tétracycline, l'ertapénème et l'imipénème font partie des agents antimicrobiens du groupe C pour *H. influenzae*. Les macrolides, la tétracycline ou les carbapénèmes ne constituent pas le premier choix de traitement de l'infection à *H. influenzae* dans la plupart des établissements de soins médicaux [178].

VI-Evolution de la résistance des *Acinetobacter baumannii*

Le genre *Acinetobacter* comprend plusieurs espèces d'intérêt clinique, dont les plus importantes sont celles du complexe *A. calcoaceticus baumannii*. La différenciation des espèces de ce complexe n'est pas fiable en utilisant uniquement des méthodes biochimiques et nécessite souvent des méthodes moléculaires (l'utilité du MALDI-TOF a également été décrite récemment) [179]; par conséquent, l'importance réelle des espèces individuelles du complexe n'est pas bien connue. Quoiqu'il en soit, plusieurs études fiables indiquent que le micro-organisme présentant le plus d'intérêt clinique est *A. baumannii*.

A. baumannii est un pathogène nosocomial qui peut survivre longtemps sur les surfaces exposées à l'environnement, probablement grâce à la formation de biofilms, ce qui rend difficile la prévention de la transmission nosocomiale de l'organisme. Dans l'environnement hospitalier, ces agents pathogènes ont été isolés des humidificateurs, des équipements de ventilation, de la peau du personnel, des matelas, des coussins et d'autres équipements. En outre, il est capable de développer assez facilement une résistance aux antibiotiques, de sorte que le traitement des infections causées par cet agent peut être difficile.

Deux études multicentriques ont été menées en Espagne en 2000 et 2010. Les données de sensibilité aux antimicrobiens des deux études sont présentées dans le tableau 5. En 2010, 94% des isolats étaient multirésistants et 86% étaient extrêmement résistants. Il est inquiétant de constater que 2% des isolats étaient déjà pan-résistants (aucun n'avait été identifié en 2000).

La résistance aux carbapénèmiques a augmenté de manière significative entre 2000 et 2010, et des taux accrus de résistance à la ceftazidime, à la pipéracilline et à la colistine ont également été observés. Cela représente une sérieuse limitation des options thérapeutiques contre cet agent.

La multirésistance aux antimicrobiens chez *A. baumannii* est, comme chez d'autres bactéries gram-négatives multirésistantes, un processus multifactoriel

impliquant la (hyper)production d'une bêta-lactamase chromosomique de type AmpC et d'une oxacillinase intrinsèque (OXA-51 et enzymes apparentées), la perte d'expression de certaines porines (CarO, Omp33 . . .) et la surexpression de divers systèmes d'excrétion actifs.

A. baumannii est généralement considéré comme un micro-organisme de faible virulence, sauf chez les patients gravement malades ou immunodéprimés.

De multiples facteurs de risque pour l'acquisition d'infections à *A. baumannii* ont été identifiés, notamment une maladie sous-jacente grave, une ventilation mécanique prolongée, une antibiothérapie antérieure, une colonisation antérieure par *Acinetobacter* et un séjour prolongé en soins intensifs.

A. baumannii est responsable d'épidémies nosocomiales, en particulier chez les patients présentant une maladie sous-jacente grave. Elle peut provoquer une multitude d'infections, notamment une pneumonie, une bactériémie, une méningite, une infection urinaire, une péritonite et des infections de la peau et des tissus mous. Le taux brut de mortalité associé à la bactériémie est d'environ 52%, et celui associé à la pneumonie se situe entre 23 et 73%.

Comme pour les infections à *P. aeruginosa* multirésistante, le traitement de l'infection à *A. baumannii* doit être basé sur l'antibiogramme. Actuellement, la colistine et la tigécycline (ou l'association des deux) sont les composés les plus utilisés dans le traitement des infections à *Acinetobacter* résistant aux carbapénèmes. Cependant, il n'existe pas de données concluantes issues d'études comparatives sur l'utilité réelle de la tigécycline, et le micro-organisme peut facilement développer une résistance à ce composé.

En fonction du foyer infectieux, diverses associations avec des carbapénèmes ont été utilisées, comme l'imipénem plus sulbactam ou l'imipénem plus colistine, qui ont été utilisées avec succès pour traiter les pneumonies sous ventilation assistée. L'association de la rifampicine et de la colistine a également été utilisée, mais avec des résultats mitigés [180].

VII-Evolution de la résistance des streptocoques

Résistance aux antibiotiques chez *Streptococcus pneumoniae*

La prévalence des streptocoques résistants aux antibiotiques a augmenté dans le monde, principalement dans le cas de *S. pneumoniae*, bien qu'il existe des différences importantes selon les régions géographiques et les sérotypes les plus répandus. L'évolution des sérotypes de *S. pneumoniae* et de certaines résistances aux antibiotiques a été étroitement liée à l'introduction de différents vaccins (PCV7, PCV10 et PCV13) [181].

✓ Bêta-lactamines

La résistance de *S. pneumoniae* à la pénicilline et sa sensibilité réduite à d'autres bêtalactamines, comme les céphalosporines de troisième génération, sont dues à des mutations dans les gènes codant pour les PBP (*Penicillin-binding proteins*). Les principales PBP impliquées dans la résistance aux bêta-lactamines de ce microorganisme sont les PBP-1a, 2b et 2x. Les gènes codant pour ces protéines ont une structure en mosaïque du fait qu'une partie d'entre eux est remplacée par des variants alléliques de gènes provenant d'autres souches de *S. pneumoniae* ou de streptocoques du groupe *viridans*. Des altérations de PBP-2b et 2x confèrent une résistance de faible niveau à la pénicilline. Les modifications du PBP-1a confèrent une résistance élevée à la pénicilline aux isolats qui ont modifié le PBP-2x ou les deux (PBP 2b et PBP 2x).

Les céphalosporines de troisième génération ne se lient pas à PBP-2b, la résistance à ces composés est donc due à des modifications de PBP-2x et 1a. Les pneumocoques résistants à la pénicilline ont une affinité plus faible pour les autres bêta-lactamines. Selon les données EARS-Net de 2014, le pourcentage de souches à faible sensibilité ou résistance à la pénicilline dans les isolats invasifs en Espagne est d'environ 28 %.

Bien que la recombinaison soit considérée comme jouant un rôle majeur dans le développement de la résistance aux bêta-lactamines, on a observé dans le genre streptococcus qu'il pouvait également y avoir une propagation clonale qui pourrait favoriser l'augmentation des souches résistantes à la pénicilline. Plusieurs mécanismes ont été proposés pour compenser le coût biologique des streptocoques possédant ces mécanismes de résistance : d'une part, les mutations dans PBP-1a et PBP-2x semblent compenser le coût dû aux mutations dans PBP-2b ; d'autre part, la présence de sous-populations donnant lieu à des phénotypes d'hétérorésistance diminuerait également le coût biologique. Ce phénomène détecté chez d'autres bactéries à Gram positif (comme les staphylocoques) a été identifié chez les streptocoques, mais jusqu'à présent uniquement dans les souches résistantes aux bêta-lactamines.

Dans le cas de la ceftaroline, cet agent montre une bonne activité sur *S. pneumoniae* et seuls quelques isolats présentent des CMI élevées (0,5 g/ml) [182].

✓ **Glycopeptides et lipo-glycopeptides**

La résistance à la vancomycine n'a pas été détectée jusqu'à présent dans les souches de *S. pneumoniae* ; ce qui a été détecté, ce sont des souches qui présentent une tolérance à la vancomycine. Cette tolérance a été associée à un échec thérapeutique et est considérée comme un précurseur d'un éventuel phénotype de résistance. Par conséquent, bien qu'elle soit encore très occasionnelle, elle doit être prise en compte. Depuis la description de la première souche de *S. pneumoniae* tolérante à la vancomycine, des souches présentant une sensibilité réduite ont été détectées dans diverses régions du monde. Il a été suggéré que le mécanisme de tolérance est lié à la perte d'activité d'une des enzymes impliquées dans la régulation de l'autolyse bactérienne, nécessitant la présence d'un polysaccharide capsulaire muté. Il est important de noter que la résistance à la vancomycine médiée par les gènes vanA, vanB ou vanG a été détectée chez d'autres espèces de streptocoques, tant dans les souches cliniques humaines que chez les animaux.

Les lipo-glycopeptides - et en particulier la dalbavancine - ont une excellente activité sur *S. pneumoniae*, y compris sur les souches multirésistantes [183].

✓ **Macrolides-lincosamides-streptogramines**

L'augmentation de la résistance à la pénicilline chez *S. pneumoniae* semble coïncider avec une augmentation de la résistance aux macrolides. Selon les dernières données EARS-Net de 2014, dans la plupart des pays européens, les valeurs se situent entre 4 et 50 %. Il existe deux mécanismes de résistance aux macrolides chez les streptocoques basés sur la modification de la cible ou les pompes d'efflux : le premier est codé par les gènes *erm* et le second par les gènes *mef*.

Parmi les gènes *erm* - qui confèrent une résistance aux macrolides, aux lincosamides et aux streptogramines B - le plus courant dans les souches de *S. pneumoniae* est le gène *erm(B)*.

Ce gène est généralement situé dans des transposons de la famille Tn916, dans laquelle on trouve également le gène de résistance à la tétracycline *tet(M)*. En outre, d'autres gènes de résistance aux aminoglycosides ou à la streptotricine ont parfois été détectés dans ces transposons.

Un autre gène de résistance rarement détecté chez *S. pneumoniae*, mais courant chez *Streptococcus pyogenes*, est le gène *erm(TR)*. La localisation de ce gène dans un grand transposon a été décrite, ce qui peut expliquer pourquoi il est difficile à détecter chez d'autres espèces de streptocoques. Au sein du genre streptococcus, d'autres gènes *erm* ont également été identifiés, tels que *erm(F)*, *erm(Q)* ou *erm(T)*. Quant aux gènes *mef*, ces gènes codent pour des pompes d'efflux et ne confèrent qu'une résistance aux macrolides. Les gènes les plus couramment rencontrés chez les espèces de *S. pneumoniae* sont le gène *mef(A)* en Europe et le gène *mef(E)* aux États-Unis, en Asie et en Afrique. Il existe une association entre ces gènes et le gène *msr(D)* car ils sont situés dans les mêmes structures génétiques. Le gène *msr(D)* code également pour une pompe d'efflux de résistance aux macrolides dont la régulation et la spécificité diffèrent de celles des pompes *Mef*.

En outre, un autre gène *mef* appelé gène *mef(I)* a été identifié dans des souches de *S. pneumoniae*, bien que rarement.

Ces gènes *mef* sont généralement situés, comme les gènes *erm*, dans des transposons ou dans des éléments dits "méga". Des souches possédant à la fois un gène *erm* et un gène *mef* sont détectées, avec une certaine inquiétude, et sont appelées souches à double phénotype. Il semble y avoir une propagation clonale de ces souches possédant les deux gènes de résistance et elles constituent un problème majeur.

Enfin, bien que très inhabituellement, la présence de gènes *lnu* - *lnu(B)*, *lnu(C)* et *lnu(E)* - a été observée dans des souches de streptocoques conférant une résistance aux lincosamides [184].

Tableau 9: Résistance acquise des streptocoques aux MLSK(Macrolides-lincosamides-streptogramines).

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

✓ **Fluoroquinolones**

Les souches streptococciques résistantes aux quinolones constituent également un problème thérapeutique majeur. Pour l'instant, le taux de résistance à ce groupe d'antibiotiques est beaucoup plus faible que la résistance aux bêta-lactamines, bien qu'une augmentation soit observée dans certaines régions. En Espagne, les taux de *S.*

pneumoniae résistant à la quinolone entre 2002 et 2012 sont restés stables (environ 2-3%). Cependant, des changements dans les sérotypes et les génotypes ont été observés, mettant en évidence l'expansion du clone CC63 et l'émergence du clone CC156.

La résistance à la quinolone est principalement due à des mutations dans *grlA* et *gyrA*. Les changements d'acides aminés les plus courants dans cette espèce bactérienne se situent à la position S79 de *GrIA* (S79F et S79Y) et à la position S81 de *GyrA* (S81F et S81Y). Cependant, certaines études indiquent que la résistance à ces antibiotiques chez les streptocoques est plus hétérogène par rapport à d'autres genres Gram-positifs. Un large éventail de modifications dans les deux protéines a été identifié. En outre, des modifications de *gyrB* et *grlB* liées à la résistance aux quinolones ont également été observées, mais elles sont beaucoup moins fréquentes.

Un autre mécanisme de résistance entraînant une diminution de la sensibilité aux quinolones est la présence ou la surexpression des pompes d'efflux *PmrA*, *PatA* et *PatB84*. Ces éléments ne génèrent pas à eux seuls des niveaux élevés de résistance, mais certaines études suggèrent qu'ils sont nécessaires pour augmenter la probabilité de mutations dans les cibles antérieurement mentionnées. En outre, ces pompes confèrent une résistance à d'autres composés antibactériens tels que les colorants, les détergents ou les désinfectants. De nouveaux traitements potentiels pourraient impliquer l'utilisation d'inhibiteurs de ces pompes qui réduisent la sélection de mutants résistants à la quinolone. Les gènes codant pour ces pompes sont normalement situés sur le chromosome.

Plusieurs études ont suggéré que le groupe *viridans* des streptocoques est le réservoir des souches de *S. pneumoniae* résistantes à ces composés, bien que la recombinaison entre les deux espèces semble être très rare [185].

VIII-Etat actuel des principaux germes pathogènes au Maroc

L'évolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques est marquée aujourd'hui par l'élévation des taux de multirésistance de certaines bactéries qui étaient auparavant sensibles. Ces espèces bactériennes sont impliquées dans les infections nosocomiales comme *Staphylococcus aureus* mais aussi responsables de certaines infections communautaires comme *Streptococcus pneumoniae*.

L'augmentation de la létalité de certaines infections bactériennes est le risque à craindre en cas de la progression de cette multirésistance, et donc représente une menace réelle pour l'avenir.

En avril 2014, l'OMS publie son premier rapport sur la résistance bactérienne alarmant d'une « grave menace pour la santé publique » et pointant l'inefficacité des antibiotiques contre certaines bactéries. Selon eux, celle-ci n'est plus une prévision, mais elle est devenue une réalité dans toutes les régions du monde.

Concernant la région africaine dont le Maroc en fait partie, le rapport de l'OMS manque d'informations sur le suivi de la résistance aux antibiotiques. Ce manque de données ne permet pas d'évaluer l'ampleur réelle du problème, mais celles citées sont inquiétantes. Pour avoir une meilleure vision sur la problématique, on aura recours aux résultats des différentes études réalisées dans le royaume.

Dans le monde entier, la famille des Bêta-lactamines est la plus touchée par la perte d'activité. Ceci s'applique également au Maroc, l'amoxicilline est l'un des antibiotiques les plus utilisés en ville et en milieu hospitalier malgré ses résistances développées.

- En milieu hospitalier :

Selon des études faites dans les hôpitaux du Maroc, le taux de résistance au traitement des infections urinaires à *Escherichia Coli* par l'amoxicilline seule ou associé à l'acide clavulanique est estimé entre 50% et 70%. En 2005, le pourcentage

de résistance d'Escherichia coli à l'amoxicilline/acide clavulanique était de 50% à l'hôpital Militaire Mohamed V de Rabat, de 60% entre 2005 et 2007 à l'hôpital universitaire international Cheikh Zaid de Rabat, et estimé à 67% dans une autre étude au CHU de Fès. Entre 2009-2010 à l'hôpital militaire de Marrakech, une étude révèle que chez les nourrissons, le taux de résistance du même germe à l'amoxicilline seule était de 69%, et de 55% à l'association amoxicilline/acide clavulanique.

- En ville :

Une étude faite par Nadmia et al. à El Jadida alarme sur le phénomène de l'antibiorésistance à Escherichia Coli et sa croissance inquiétante. Ce germe a un pourcentage de résistance à l'amoxicilline estimé à 61%.

Par manque d'échantillon statistiquement valable, il en résulte impossible d'en sortir avec des conclusions sur la véritable réalité de l'état de l'antibiorésistance dans notre pays. Cependant, le taux de résistance aux antibiotiques reste élevé même si le nombre des échantillons dans les études citées antérieurement reste faible.

En effet, en comparant la sensibilité d'Escherichia Coli au Maroc avec sa situation dans les pays développés, on constate une grande différence. Les résultats des études réalisés par le réseau de surveillance (The Surveillance Network) en Amérique du nord, et par les réseaux de surveillance en Europe (ESGAR, SENTRY-Europe, ECO*SENS) sont presque similaires et indiquent que : Le taux de résistance pour E.Coli à l'ampicilline est entre 25% à 35%, et diminue jusqu'à 2-10% pour les aminopénicillines associées à un inhibiteur des bêta-lactamases [186].

IX- La résistance bactérienne dans le contexte de la pandémie covid-19 :

IX-1-Analyse de la résistance bactérienne dans le contexte de la pandémie :

La pandémie actuelle de COVID-19 a modifié de manière permanente la façon dont nous comprenons et interprétons les données relatives à la résistance bactérienne. Cette section abordera l'impact de COVID-19 sur l'émergence, la charge et la transmission de la résistance aux antibiotiques.

Cette analyse est réalisée à travers trois aspects à traiter : les changements dans l'utilisation des antibactériens, la prévention des infections et les systèmes de santé [187].

- **Changements dans l'utilisation des antibiotiques :**

Outre le fait de l'utilisation d'antibiotiques chez certains patients atteints de COVID-19, nous nous concentrerons sur la disponibilité de ces médicaments et sur les difficultés économiques rencontrées par les gouvernements face à une pandémie de coronavirus.

Tout d'abord, le COVID-19 a directement affecté les chaînes d'approvisionnement et la fabrication d'antibiotiques au niveau mondial, entraînant des changements dans les habitudes d'utilisation des antibiotiques (FDA, 2020). Ces questions liées à l'offre sont préoccupantes dans l'émergence de la résistance bactérienne due à l'utilisation d'antibiotiques sous-optimaux comme antibiotiques alternatifs à large spectre. La plupart de la production d'antibiotiques est concentrée en Chine ou en Inde, ce qui laisse de nombreux systèmes de santé dans le monde à court de fournitures en raison de pénuries d'approvisionnement, de restrictions commerciales ou de retards dans les marchandises [188].

De leur côté, les autorités européennes n'ont pas encore analysé la consommation d'antibiotiques en 2020, mais une diminution de la consommation dans le secteur de l'UE est attendue en raison des restrictions imposées. Dans certains pays comme l'Italie ou le Portugal, les premières enquêtes font état d'une diminution de 20 % de la consommation d'antibiotiques au cours du premier semestre 2020 par rapport à la même période en 2019. Actuellement, les données préliminaires provenant du secteur hospitalier indiquent un pic de consommation dû aux protocoles de gestion clinique établis chez les patients du COVID-19.

- **La prévention des infections :**

Heureusement, bon nombre des mesures visant à limiter la propagation du coronavirus entravent également la propagation des micro-organismes résistants aux antibiotiques. On sait que les pays qui contrôlent mieux la propagation des agents pathogènes présentent des taux plus faibles de ces micro-organismes, indépendamment de la surconsommation d'antibiotiques.

L'un des points à noter est l'augmentation de l'hygiène communautaire. L'hygiène des mains recommandée pour prévenir la transmission du SARS-CoV-2 permet également de réduire de 30% l'incidence des pathologies diarrhéiques et donc de réduire la surconsommation d'antibiotiques pour ces maladies digestives notamment dans les pays endémiques. De même, les transmissions zoonotiques des micro-organismes résistants diminuent avec l'amélioration de l'hygiène et de la sécurité alimentaire.

En ce qui concerne l'hygiène dans les environnements domestiques, l'utilisation de biocides tels que l'eau de Javel, à de faibles concentrations, peut conduire à la sélection de microorganismes résistants à la fois aux biocides et aux antibiotiques, bien que dans cet aspect les mécanismes de résistance ne soient pas encore compris.

Un autre aspect de la pandémie qu'il convient de souligner est l'imposition de mesures de distanciation physique, l'utilisation de masques et le confinement. De cette manière, les chaînes de transmission du SARS-CoV-2 sont coupées, également pour les micro-organismes résistants. Contrairement à ces données, le confinement prolongé à domicile peut avoir augmenté la transmission d'autres pathogènes, tels que *S. pneumoniae*, entre les membres de la famille, ce qui accroît l'utilisation inappropriée d'antibiotiques [189].

Enfin, les restrictions de voyage imposées par la pandémie laissent un aspect positif : la réduction potentielle du transport de gènes de résistance bactérienne, tels que le NDM-1, réduit la propagation des bactéries résistantes.

- **Les changements dans le système de santé :**

La pandémie a changé la façon dont les gens recherchent des soins de santé et, à son tour, a perturbé les systèmes de santé à raison de leur dévouement aux patients COVID-19.

D'une part, la saturation du personnel de santé entièrement dédié aux patients COVID-19 a conduit à la paralysie des programmes de vaccination et à des retards dans les essais cliniques et le traitement des infections chroniques telles que le paludisme, le VIH ou la tuberculose, ainsi que les infections sexuellement transmissibles dans de nombreux pays. Cela conduit à une transmission accrue chez les patients porteurs de bactéries résistantes. Une conséquence positive de COVID-19 en termes de vaccination est l'acceptation accrue par le public du vaccin contre la grippe pour prévenir le développement de cette maladie aux symptômes similaires à ceux de COVID-19. Cela permet d'éviter la prescription d'antibiotiques aux patients souffrant d'un syndrome grippal et d'éventuelles complications bactériennes ultérieures. En outre, en 2021, la mise en œuvre de programmes de vaccination contre le SARS-CoV-2 dans les pays développés a contribué à réduire l'utilisation continue et persistante d'antibiotiques car les patients nosocomiaux atteints de COVID-19 sont moins nombreux [187].

D'autre part, la pandémie a entraîné l'essor de la télémédecine dans les pays à haut revenu, tandis que dans d'autres pays, elle a réduit de manière drastique les soins de santé adressés à la communauté retardant les traitements qui, à long terme, peuvent entraîner des taux d'hospitalisation plus élevés. La télémédecine, malgré ses nombreux avantages, diminue le contact médecin-patient et les prélèvements microbiologiques et intègre dans ses forfaits de soins primaires la prescription d'antibiotiques de précaution, prophylactiques, exacerbant le problème de la consommation d'antibiotiques. Ce fait, ainsi que l'apparente surprescription d'antibiotiques chez les patients atteints de COVID-19, s'oppose frontalement aux messages des autorités à la société selon lesquels les antibiotiques ne fonctionnent pas dans les infections virales, ce qui incite les patients présentant des symptômes de rhume ou de grippe à demander aux médecins de leur prescrire ces antimicrobiens, comme cela s'est produit lors de la pandémie de grippe A de 2009.

IX-2-Co-infections bactériennes chez les patients atteints de COVID-19 :

- **Thérapies pour le COVID-19 et les co-infections bactériennes :**

L'absence de thérapies efficaces sous licence pour traiter le COVID-19 chez les patients sévères a conduit à des essais cliniques avec des médicaments immunomodulateurs, tels que les glucocorticoïdes anti-inflammatoires ou le tocilizumab et l'utilisation de produits biologiques (interleukines IL-6, IL-1 ou cytokines recombinantes de type I et III). Plusieurs chercheurs mettent en garde contre les risques des thérapies immunomodulatrices car elles peuvent favoriser le risque d'infections bactériennes secondaires mortelles.

Sur le plan non-pharmacologique, une ligne directrice commune chez les patients sévères atteints de COVID-19 est le soutien de la ventilation mécanique. Sans déconseiller son utilisation, le risque de co-infection bactérienne est mis en garde. On estime que plus de 90 % des pneumonies nosocomiales résultent de l'utilisation de ventilateurs.

De même, la prolongation du séjour moyen à l'hôpital de 7 à 14 jours chez les patients COVID-19 augmente de manière significative le risque d'infections nosocomiales, ce qui accroît la susceptibilité aux infections multirésistantes mortelles, en particulier dans les unités de soins intensifs [190].

Le potentiel d'infections bactériennes chez les patients atteints du COVID-19, la mortalité élevée associée aux co-infections lors des précédentes pandémies virales et l'absence de thérapies spécifiques contre le COVID-19 ont été les raisons de l'utilisation empirique d'antibiotiques chez la plupart des patients atteints de ce coronavirus. La surcharge du système de santé sur l'aspect diagnostic microbiologique et la difficulté de différencier cliniquement et radiologiquement les pneumonies bactériennes des pneumonies virales y ont également contribué, prenant ainsi en compte le principe de précaution. Bien que les preuves scientifiques soient très limitées, on pense que ces infections bactériennes sont moins fréquentes dans le COVID-19 (6,9 %) que dans le MERS (17 %).

- **Méta-analyse des infections bactériennes chez les patients COVID-19 :**

En conséquence de ce qui précède, de nombreuses directives cliniques dans le monde recommandent l'utilisation d'antibiotiques chez les patients atteints de COVID-19, même s'il s'agit d'un traitement inefficace contre les virus, et l'on s'inquiète de la surutilisation des antibiotiques et des risques pour la santé publique en termes de résistance microbienne.

Cependant, il est essentiel de connaître les proportions de patients COVID-19 présentant une infection bactérienne pour redéfinir l'utilisation raisonnable des antibiotiques chez ces patients afin de minimiser les conséquences négatives.

La première méta-analyse mondiale des infections bactériennes confirmées chez les patients hospitalisés pour le COVID-19 a été publiée en mai 2020 et comprend 30 études provenant de pays tels que la Chine, les États-Unis et l'Espagne. Elle estime que

7 % des patients du COVID-19 présentaient des co-infections bactériennes, un chiffre qui passe à 14 % si l'on ne compte que les patients des unités de soins intensifs.

Dans cette revue, les agents pathogènes bactériens les plus fréquents dans ces infections étaient *Mycobacterium pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Haemophilus influenzae*, par opposition aux streptocoques typiques des autres infections grippales. Les autres bactéries opportunistes trouvées étaient *Chlamydia* spp, *Enterococcus faecium* et *Serratia marcescens* (Figure 31).

Bien que les profils de résistance bactérienne n'aient pas été précisés, des cas de *K. pneumoniae* BLEE, d'*Acinetobacter baumannii* multirésistant, de SARM de *P. aeruginosa* résistant aux carbapénèmes ont été détectés [191].

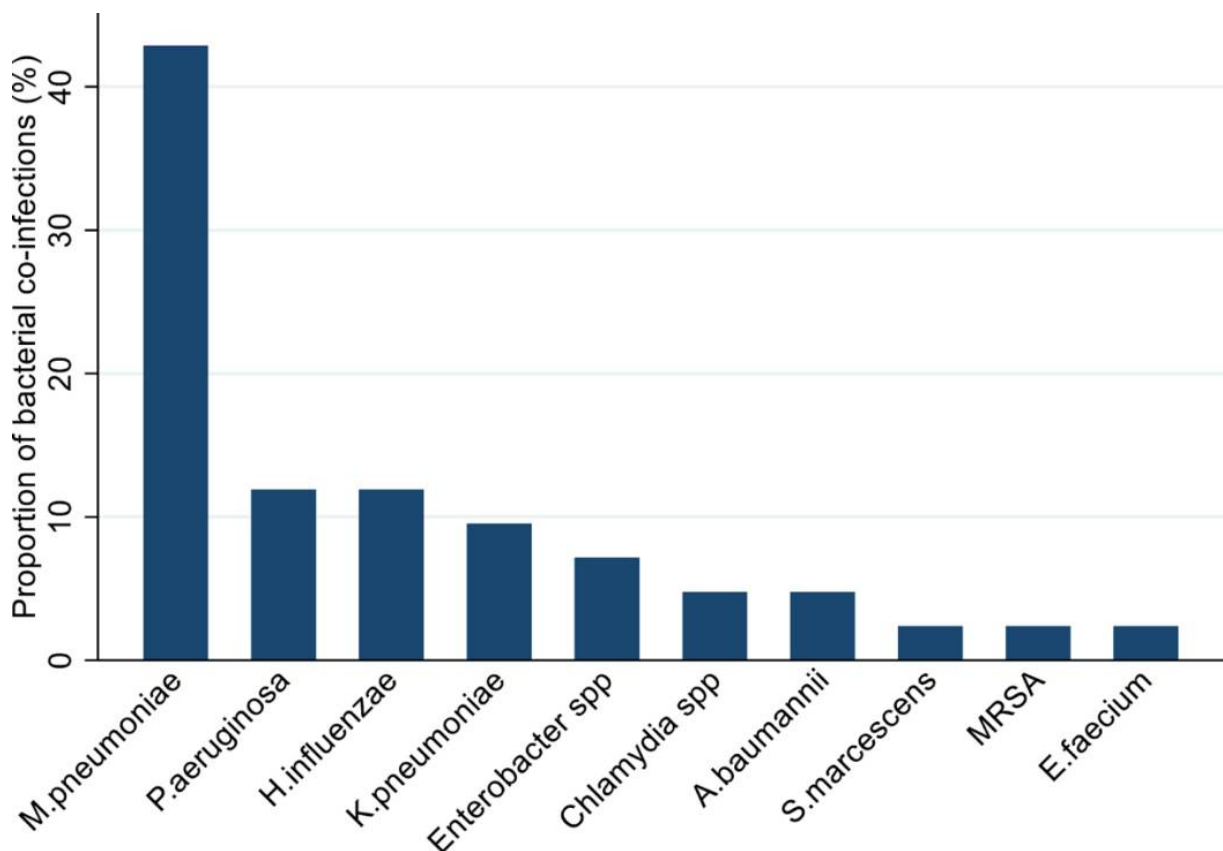


Figure 31: Agents pathogènes bactériens détectés chez les patients du COVID-19 [191].

La dernière mise à jour de la méta-analyse de Langford et al. [192], fait état d'un taux moyen d'infection bactérienne de 8 %. Cependant, chez les patients gravement malades atteints de COVID-19, ce taux est de 16%. Cette analyse de 24 études réalisées dans le monde entier classe les infections bactériennes en deux catégories : les co-infections et les infections secondaires, dont les taux sont respectivement de 4,9% et 16%. A cette occasion, la majorité des infections nosocomiales ont été causées par *M. tuberculosis* (42%), *P. aeruginosa* et *H. influenzae* [192].

Bien que les données ne soutiennent pas l'utilisation indiscriminée d'antibiotiques, l'étude collaborative ISARIC estime que 79,9 % des patients hospitalisés dans le cadre du COVID-19 ont reçu des antibactériens.

Plus précisément, les antimicrobiens à large spectre tels que les fluoroquinolones et les céphalosporines de troisième génération ont été les plus utilisés. L'utilisation mixte de l'azithromycine avec l'hydroxychloroquine a été testée dans des essais cliniques, sans beaucoup de preuves scientifiques en sa faveur et avec la contrepartie d'effets secondaires cardiaques.

Dans le cas spécifique de l'Espagne, qui a été particulièrement touchée par la première vague de la pandémie de COVID-19, on rapporte l'augmentation exponentielle de l'utilisation d'antibiotiques à large spectre contre une grande variété de familles bactériennes. Par rapport à février 2020, l'utilisation de la ceftriaxone (204 %), de la doxycycline (517 %) et de la colistine (145 %) a augmenté en mars 2020.

L'exemple de l'azithromycine est particulièrement frappant, avec une augmentation de 400 % en un seul mois (figure 4.7). L'utilisation sans discernement de ce macrolide peut entraîner une diminution significative de son efficacité en peu de temps. Dans les hôpitaux espagnols, l'étiologie des infections bactériennes coïncide avec celle présentée par la première méta-analyse [193].

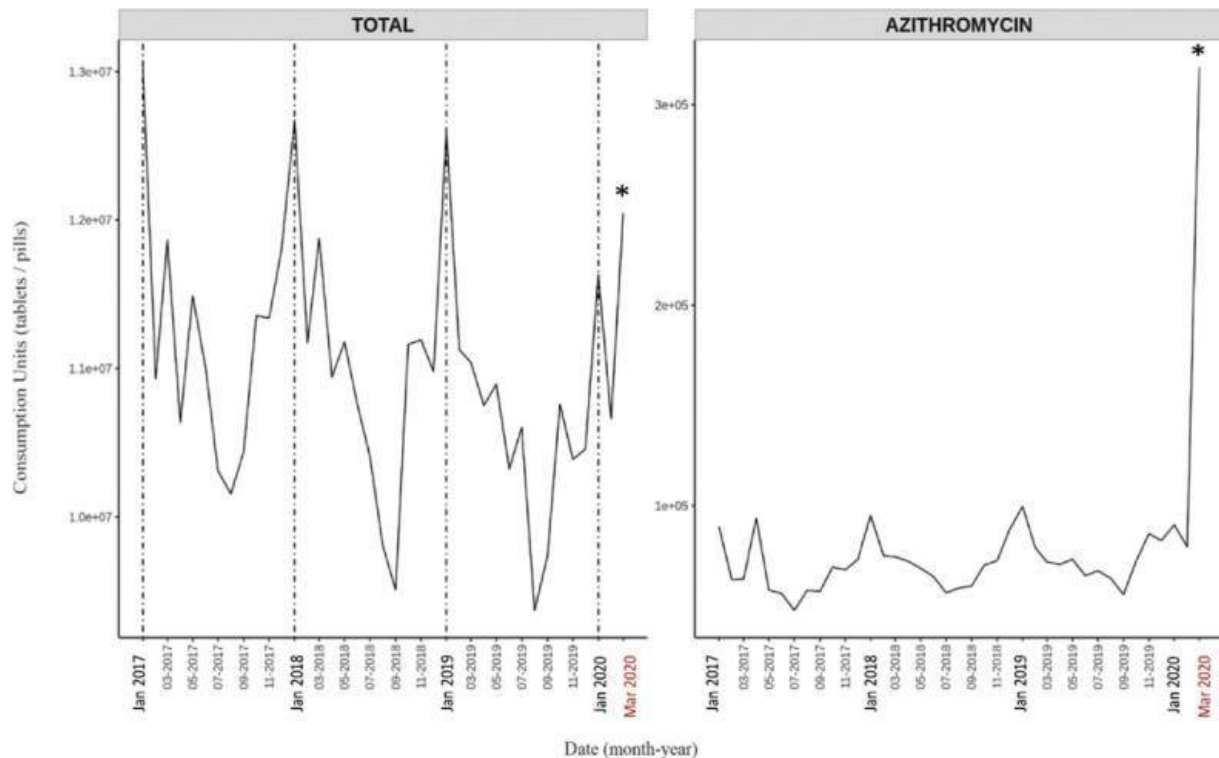


Figure 32: Utilisation d'antibiotiques dans les hôpitaux espagnols au cours de la période 2017-2020 [193].

IX-3-L'approche "One Health" appliquée à la pandémie de SARS-CoV-2 :

La résistance aux antibiotiques est un problème de santé mondial qui nécessite une approche globale pour atténuer les effets potentiels futurs. L'homme partage jusqu'à 60 % des micro-organismes pathogènes avec d'autres espèces animales, ce qui peut provoquer des zoonoses de micro-organismes résistants par le biais de l'environnement.

C'est en partant de ce principe que différentes organisations internationales, telles que l'OMS, la FAO et l'OMSA, développent la perspective "One Health" au cours de ce siècle. Sa justification réside dans l'émergence de la RAM, la réduction de l'efficacité des antibiotiques et l'impossibilité d'atteindre l'objectif de réduction de

l'apparition de micro-organismes résistants individuels. Par conséquent, à travers une approche globale, l'objectif est d'agir à différents niveaux (local, étatique et mondial) sur les différents domaines qui collaborent au développement de la RAM (santé humaine, animale et environnementale). À cela s'ajoute l'actuelle pandémie de SARS-CoV-2, dont l'impact sur la santé animale et environnementale n'a pas encore été analysé en détail. À cet égard, les causes possibles qui pourraient définir les futures lignes d'action prioritaires sont énoncées [194].

1. La consommation d'antimicrobiens dans la santé animale. Aux États-Unis, 80% de la consommation d'antibactériens a lieu dans le secteur de l'élevage, soit pour l'engraissement des animaux, soit pour prévenir les infections avec le risque consécutif d'augmentation de la RAM. On estime que d'ici 2030, l'utilisation d'antibiotiques dans le bétail augmentera de 67 % par rapport à 2010 si aucune action mondiale n'est entreprise.

2. La corrélation entre la consommation d'antimicrobiens dans le secteur vétérinaire et l'émergence de la RAM qui réduit l'efficacité des antibiotiques pour les animaux et les humains. En fait, 31 des 41 antimicrobiens utilisés dans la pratique clinique humaine sont autorisés par la FDA pour une utilisation chez les animaux destinés à l'alimentation.

3. La chaîne alimentaire est une voie essentielle pour la transmission zoonotique des infections entre les animaux destinés à l'alimentation et l'homme. Ces bactéries résistantes apparaissent dans la production animale ou pendant la transformation des aliments, en particulier dans les produits carnés crus.

4. Maîtriser la consommation d'antibiotiques et surveiller l'émergence de la résistance aux antimicrobiens. L'impact de la pandémie de COVID-19 sur ces facteurs est inconnu, mais on pense qu'elle a eu un double impact positif et négatif [194].

D'une part, le manque de disponibilité des services vétérinaires, notamment pendant les confinements de la première vague de la pandémie, peut avoir augmenté la consommation non autorisée d'antibiotiques chez les animaux d'élevage.

D'autre part, l'accès aux antibactériens peut avoir été limité en raison de restrictions commerciales et de transport, ce qui contribue à réduire la consommation de ces médicaments chez le bétail. Cependant, cela n'est pas certain car dans de nombreux pays, les services de surveillance de la RAM dans la chaîne alimentaire, comme *E. coli*, *Salmonella* ou *Campylobacter*, ont été interrompus en 2020, lorsque les laboratoires de santé animale ont tourné leurs efforts vers le diagnostic du COVID-19.

5. Augmentation de la fréquence des contacts entre l'animal et l'homme. Le changement dit global, l'activité humaine basée sur la déforestation, l'intensification de la production agricole et de l'élevage, le commerce illégal d'espèces animales sauvages, et ses conséquences sur les écosystèmes, favorise la transmission des zoonoses.

6. Mesures d'hygiène lors de la pandémie de COVID-19 et libération de composés antimicrobiens dans l'environnement. La désinfection des mains et l'hygiène domestique ont été considérées comme l'une des principales mesures pour freiner la transmission du SARS-CoV-2 [194]. Dans le cas des biocides, notamment ceux dérivés des composés d'ammonium quaternaire (QAC : Quaternary Ammonium Compounds), ils peuvent contaminer l'environnement en exerçant une sélection de bactéries résistantes. De plus, une résistance croisée a été rapportée pour les QAC tels que le chlorure de benzalkonium et les antibiotiques tels que la colistine dans des souches résistantes d'*E. coli*, *Salmonella* ou *Pseudomonas* par des mécanismes de pompe d'efflux contre les deux types d'antimicrobiens.

IX-4-Stratégies de lutte contre la résistance bactérienne en période de pandémie :

Ce chapitre présente les différentes stratégies qui ont été mises en œuvre avant et pendant la pandémie pour enrayer l'augmentation de la résistance bactérienne.

• Les plans nationaux et internationaux de lutte contre la résistance aux antimicrobiens :

Depuis la dernière décennie, différentes organisations internationales et nationales (OMS, OMSA, EMA, CDC, AEMPS) ont lancé divers programmes stratégiques pour réduire l'utilisation des antibiotiques, l'une des principales causes de l'augmentation de la résistance bactérienne.

Au niveau mondial, l'OMS a établi en 2015 le Plan d'action mondial contre la résistance aux antimicrobiens, qui définit cinq objectifs : éducation et sensibilisation, surveillance de la consommation, mesures d'hygiène et de prévention, utilisation rationnelle des antibiotiques et recherche de nouveaux antibactériens (OMS, 2015).

De son côté, la Commission européenne a adopté en 2017 un plan stratégique fondé sur l'approche One Health. Cependant, on pense qu'avec la pandémie actuelle, le prochain rapport mettra en garde contre l'augmentation de la consommation d'antibiotiques au niveau européen en raison du COVID-19, tant en santé humaine qu'animale.

En Espagne, l'AEMPS élabore depuis 2013 un Plan national de résistance aux antibiotiques (PRAN), qui passe en 2021 à sa 2e édition. Avec des objectifs très similaires au plan de l'OMS, et en appliquant l'approche One Health, deux protocoles ont été établis, l'un pour la santé animale et l'autre pour la santé humaine :

1. Dans le domaine de la santé humaine, des programmes d'optimisation de l'utilisation des antibiotiques (PROA) ont été configurés, ce qui a permis d'obtenir entre 2014 et 2017 une réduction de 7,2 % de la consommation d'antibiotiques, par rapport aux années précédentes.

2. En ce qui concerne la santé animale, le programme REDUCE a réussi à rassembler 70 % des éleveurs, ce qui a permis de réduire de 82 % la consommation de colistine.

- **Peptides antimicrobiens comme alternative à l'antibiothérapie :**

Les peptides antimicrobiens (AMP) sont un groupe de petites biomolécules, entre 12 et 60 acides aminés, qui font partie de la défense innée des plantes, des champignons, des virus ou des mammifères contre les infections microbiennes. Ce sont des protéines dont les fonctions analogues sont hautement conservées au cours de l'évolution. Ces peptides remplissent leur fonction antimicrobienne par une modulation favorable de la réponse immunitaire (figure 33) [195].

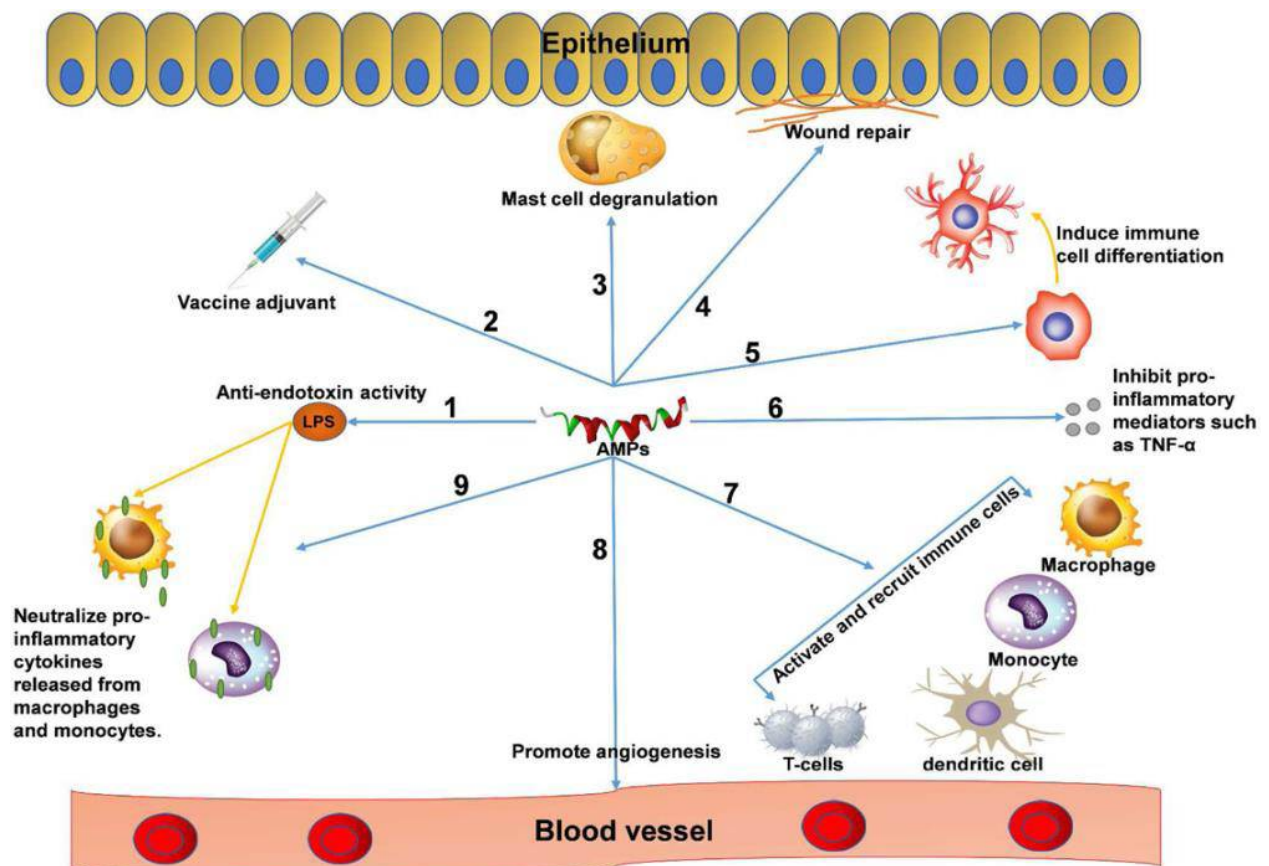


Figure 33: Propriétés immunomodulatrices des AMP [195].

Le principal avantage de ce mécanisme immunitaire non spécifique est qu'il agit rapidement dans les premières heures d'une infection bactérienne, ce qui permet aux bactéries de développer moins souvent des mécanismes de résistance contre les défensines et les cathélicidines, les principaux groupes de peptides antimicrobiens humains. De même, les bactéries multirésistantes aux antibiotiques sont connues pour présenter une sensibilité collatérale élevée aux AMP, due en partie à des modifications de la composition des lipopolysaccharides de la membrane externe des bactéries.

Un autre avantage des AMP est leur activité anti-biofilm à large spectre, notamment en cas d'infections chroniques à *E. coli* ou *P. aeruginosa* [196].

Grâce à la métabolomique du Human Microbiome Project et aux techniques actuelles d'analyse *in silico*, de nouveaux AMP ont été identifiés, parmi lesquels la pepsine A, la teixobactine et la malacidine se distinguent par leur grande valeur thérapeutique, et dans le cas des deux derniers candidats, ils s'avèrent peu cytotoxiques, ne génèrent pas de résistance et détruisent les bactéries Gram-positives multirésistantes comme le SARM grâce à leur liaison au lipide II de la membrane.

D'autre part, des synergies entre l'AMP et les antibiotiques conventionnels ont été démontrées à plusieurs reprises et dans tous les cas, la survie des modèles animaux est augmentée lorsque ces peptides sont co-administrés [196], et dans certains cas, des essais cliniques ont même été réalisés avec des résultats prometteurs (tableau 10). Dans le cas de la lactoferrine, elle a également démontré une activité antivirale, notamment contre le SARS-CoV-2.

Tableau 10: AMPs thérapeutiques en cours d'essais cliniques [196].

AMP	Application clinique	cible moléculaire	Phase d'essai clinique
Peptide dérivé de la lactoferrine humaine hLF1-11	Maladies et infections fongiques médiées par les LPS	Liaison à l'ADN	Phase 1 complétée
Histatine-1 et 3, P-113 (dérivés de l'histatine)	Infections chroniques à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , gingivites et maladies parodontales	Génération d'espèces réactives de l'oxygène	Phase 1, Phase 2–3
Omiganan (MBI-226, MX-594AN)	Infection associée à un cathéter	Perméabilisation des membranes	Phase 3 complétée
Surotomycine	Diarrhée associée à <i>Clostridium difficile</i>	Dépolarisation de la membrane	Phase 3 complétée

- **La phagothérapie :**

Cette stratégie thérapeutique alternative est basée sur l'utilisation de phages bactériens pour réguler les populations bactériennes naturelles, notamment en cas d'infections cutanées et intestinales. Chaque phage est spécifique à une espèce ou un genre bactérien, ce qui fait de la phagothérapie un traitement potentiel pour les bactéries résistantes aux antibiotiques. Cette thérapie a succombé au succès de l'antibiothérapie et les recherches ont été arrêtées entre 1940 et 1980.

D'une part, le principal avantage de la phagothérapie dans la lutte contre la RAM est la simplicité du génome du phage, qui est facilement modifiable par génie génétique. Ainsi, des bactériophages spécifiques peuvent être conçus contre certains plasmides de résistance bactérienne. De même, certains phages sont capables de pénétrer les biofilms qui sont généralement à l'origine d'infections chroniques et pourraient constituer un complément idéal à l'antibiothérapie conventionnelle dans les infections causées par *P. mirabilis* ou *C. difficile* multirésistants. En outre, d'autres avantages incluent des économies et le contournement de l'altération du microbiome intestinal et de la fréquente prolifération bactérienne après un traitement avec des antibiotiques classiques [197].

D'autre part, les phages, de par leur nature virale, sont responsables du processus de transduction, ce transfert horizontal étant l'un des plus grands dangers de l'utilisation de cette thérapie, il convient donc de choisir des phages n'ayant pas cette capacité.

De même, l'activation de la réponse immunitaire dénote une moindre lyse bactérienne, notamment lors de traitements prolongés par les phages. En outre, il convient de rechercher des voies d'administration plus appropriées, d'améliorer les contrôles de qualité et les directives thérapeutiques, et de proposer des cadres juridiques et réglementaires.

- **Vaccins contre la résistance antimicrobienne :**

Un aspect très important de la santé publique est la prévention des maladies. Avec la pandémie de SARS-CoV-2, l'importance de la vaccination pour freiner la transmission et la gravité du COVID-19 est apparue clairement.

Actuellement, deux situations coexistent : d'une part, les rares découvertes d'antibiotiques et d'autre part, la révolution technologique dans le développement des vaccins médiée par les techniques avec les glycoconjugués, les nouveaux adjuvants ou l'ADN recombinant. La technologie *in silico* du XXI^e siècle, associée à la connaissance du génome bactérien, permet de prédire les gènes codant pour les antigènes de surface bactériens, établissant ainsi le domaine de la vaccinologie inverse et de la vaccinologie structurelle. Ainsi, les immunogènes peuvent être conçus " à la carte " en fonction de la structure de l'antigène et ainsi réduire la transmission de la RAM.

En outre, la pandémie actuelle a rapproché les vaccins à ARN de la société, car plusieurs vaccins utilisent l'ARNm viral auto-amplifié pour synthétiser des antigènes viraux (tels que la protéine S) en grande quantité et en peu de temps afin d'induire la réponse immunitaire responsable de la mémoire immunologique. En outre, les vaccins

à ARN n'interagissent pas avec l'ADN de l'hôte, ce qui évite le risque d'intégration virale. On pense que cette technologie pourrait être utilisée contre des espèces bactériennes résistantes [198].

La vaccinologie, en général, peut contribuer aux stratégies de prévention de la RAM par différents mécanismes:

1. la prévention des maladies et de la croissance bactérienne.
2. des mécanismes d'action moins susceptibles de générer une résistance, car une réponse immunitaire rapide empêche la croissance bactérienne et diminue la probabilité stochastique de mutation.
3. Réduction de l'utilisation des antibiotiques en raison de la diminution des infections.
4. Prévention de la transmission des souches bactériennes résistantes émergentes.
5. Réduction de l'utilisation inappropriée d'antibiotiques due à des erreurs de prescription.
6. Prévention des infections virales ayant une forte probabilité d'entraîner des infections bactériennes secondaires.

S'il est vrai que les vaccins sont très utiles dans le contexte de la RAM, il faut souligner qu'ils ne remplacent en aucun cas l'antibiothérapie, en raison de la nature préventive du premier et de la nature thérapeutique du second. En ce sens, l'objectif est de réaliser une alliance synergique entre les vaccins et les antibiotiques. C'est, par exemple, l'hypothèse avancée par Tekle et al. [199] dans laquelle il est décrit que, dans les environnements présentant des niveaux élevés de résistance, comme dans les infections nosocomiales à *S. aureus*, il est recommandé d'utiliser d'abord des vaccins à spectre réduit contre les souches bactériennes les plus résistantes, en l'occurrence le SARM, afin que les souches sensibles à l'antibiothérapie remplacent les génotypes résistants et réduisent ainsi les épidémies de ces pathogènes nosocomiaux.

- **Développement de nouveaux biocides et désinfectants :**

Comme indiqué ci-dessus, les bactéries peuvent développer une résistance aux antimicrobiens par différents mécanismes. L'une d'elles est l'activation des pompes d'efflux contre les biocides et les antibiotiques en même temps, comme c'est le cas avec les composés d'ammonium quaternaire. De plus, de nombreux genres bactériens capables de former des biofilms, comme *P. aeruginosa*, ont été cités dans cette revue, au sein desquels les bactéries peuvent atteindre des niveaux de RAM 1000 fois plus élevés qu'à l'extérieur, en raison de facteurs intrinsèques et extrinsèques du biofilm, comme la surexpression de pompes d'efflux [200].

Par conséquent, afin d'empêcher la propagation de bactéries multirésistantes et de gènes de résistance bactérienne dans l'environnement et d'optimiser la sécurité alimentaire, il est essentiel de soutenir le développement de nouveaux biocides. Un exemple est le désinfectant de surface HLE, composé d'acide lactique, de peroxyde d'hydrogène et d'EDTA. Selon Abriouel et al. [201], le biocide breveté présente une activité antimicrobienne et antibiofilmante très élevée, même à faible concentration, grâce à la synergie entre ses composants. De plus, à des concentrations sub-inhibitrices, le désinfectant inhibe l'expression des gènes *NorE*, *MexCD* et *EfrAB*, codant pour les pompes d'efflux des bactéries multirésistantes.



3ème Partie :
Surveillance, stratégie de
prévention



I-Surveillance de la résistance aux antibiotiques :

Nécessité d'une meilleure surveillance de la résistance aux antibiotiques

La lutte contre la résistance aux antibiotiques doit inévitablement passer par une action décisive, coordonnée et énergique sur différents fronts, avec pour objectifs de réduire et d'améliorer l'utilisation des antibiotiques, de promouvoir le diagnostic précoce et le contrôle de la dissémination, de réduire la charge de l'infection, de promouvoir le développement de nouvelles alternatives thérapeutiques et d'obtenir des fonds suffisants pour financer toutes ces actions.

La mise en œuvre des mesures est essentielle, mais pour qu'elles soient efficaces et rentables, elles doivent être guidées par une connaissance préalable du problème, une connaissance aussi actualisée, réelle et complète que possible.

L'idée que le suivi et l'analyse de la propagation d'une maladie infectieuse sont essentiels à son contrôle n'est pas nouvelle ; les travaux de Florence Nightingale et de John Snow au XIX^e siècle en démontraient déjà l'importance, qui a été confirmée par l'étude de multiples épidémies locales et internationales au siècle dernier. Les bactéries résistantes aux antibiotiques ne font pas exception. Comprendre et mesurer l'émergence de la résistance aux antibiotiques et sa propagation est désormais reconnu comme une première étape clé et essentielle pour la contrôler. La surveillance est essentielle dans tous les aspects de la gestion des résistances, car elle fournit les informations nécessaires pour établir des directives de traitement empirique, des politiques de contrôle des infections, des programmes appropriés de gestion des antibiotiques, des interventions de santé publique et des priorités dans le développement de nouvelles thérapies et de nouveaux vaccins.

Bien que l'émergence et la propagation de la résistance aux antibiotiques constituent une menace croissante pour la santé publique et la santé des patients individuels dans le monde entier, son ampleur actuelle est difficile à quantifier en

raison d'une grande hétérogénéité dans la collecte et la communication des données et d'importantes lacunes dans la capacité de surveillance régionale et mondiale, en particulier dans les pays à faible revenu, ainsi que dans la coordination de cette surveillance. En général, la surveillance des résistances fournit des données fragmentées et rétrospectives, et pratiquement aucune n'est "suffisamment précoce".

La surveillance de la résistance aux antibiotiques doit répondre à de multiples objectifs à différents niveaux. Au niveau local, les informations générées doivent servir de base à une cartographie actualisée de la résistance aux antibiotiques afin d'aider les professionnels de la santé à prendre les meilleures décisions cliniques fondées sur des données probantes pour améliorer la santé et les résultats des patients. Au niveau national, les données de surveillance doivent orienter la politique sanitaire des pays et garantir une mise en œuvre rapide et opportune des interventions de santé publique visant à maîtriser les urgences sanitaires.

Enfin, au niveau mondial, la surveillance devrait permettre de lancer des alertes précoces en cas de menaces émergentes et de contribuer à l'identification des tendances à moyen et long terme [202].

Types de suivi :

En tant que concept général, la surveillance peut être abordée de différentes manières.

La surveillance passive est classiquement définie comme le suivi continu des cas sur la base de diagnostics de laboratoire de routine, tandis que **la surveillance active** est définie comme la collecte planifiée d'échantillons spécifiques et représentatifs du problème à surveiller. Chaque approche a des caractéristiques différentes qui affectent la nature et la force de l'inférence qui peut être tirée des données générées.

La surveillance passive est habituellement moins coûteuse et généralement plus facile à maintenir dans le temps dans un plus grand nombre de sites ; cependant, elle peut ne pas être aussi représentative que souhaitable en ce qui concerne les caractéristiques de la population générale et l'agent pathogène à surveiller. En outre, dans le cas d'une surveillance passive, des biais peuvent apparaître plus fréquemment, en grande partie en raison des performances différentes des professionnels impliqués dans la surveillance : l'application de critères d'inclusion différents, la présence de grandes épidémies, l'existence de plusieurs isolats par individu, l'utilisation de méthodes de laboratoire différentes ou le manque d'informations sur le dénominateur.

La surveillance active reflète également mieux les caractéristiques de la population générale et réduit certains des biais susmentionnés, mais elle est généralement plus coûteuse et plus difficile à maintenir en permanence dans un grand nombre d'hôpitaux

La surveillance active a donc traditionnellement été limitée aux situations où il existe des indications d'émergence ou de propagation atypique et inattendue d'agents pathogènes ou d'infections.

Une bonne stratégie complémentaire consiste à concevoir des études de surveillance active spécifiques et régulières pour compléter et valider/évaluer les données obtenues dans le cadre de la surveillance passive et continue.

Lorsque la situation épidémiologique exige une surveillance détaillée et intensive, mais que le coût ne le permet pas, un système de surveillance sentinelle peut être mis en place sur la base de la sélection de certains centres de déclaration ou sites sentinelles. Le choix de ces centres, et donc leur représentativité à la fois de la population et du problème de santé à surveiller, détermine la validité des données générées [203].

Différentes approches de la surveillance de la résistance aux antimicrobiens :

La résistance aux antibiotiques présente un certain nombre de particularités qui doivent être prises en compte lors de la mise en place de systèmes de surveillance. L'une d'entre elles est son hétérogénéité ; il existe chez l'homme de multiples bactéries pathogènes qui peuvent être résistantes à différentes familles d'antibiotiques, individuellement ou en association.

Les problèmes de résistance ayant le plus grand impact clinique et épidémiologique doivent être classés par ordre de priorité et faire l'objet d'un accord afin de procéder au traçage génotypique des principaux mécanismes de multirésistance aux antibiotiques et des clones responsables de leur diffusion. Bien que cette hiérarchisation puisse varier en fonction de la situation particulière de certains centres ou de certaines zones géographiques, il est nécessaire, au niveau mondial, de disposer de protocoles clairs sur ce qu'il faut surveiller et comment le faire pour ces agents pathogènes particulièrement menaçants en raison de la charge de morbidité et de mortalité qu'ils génèrent, de la réduction des alternatives thérapeutiques qu'ils représentent ou de leur risque de dissémination.

En principe, elles pourraient être tirées des priorités récemment établies par l'OMS pour le développement de nouvelles thérapies.

Il s'agit notamment de :

- ✓ Priorité 1 (critique) : La résistance aux carbapénèmes chez *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii* et de la résistance aux carbapénèmes et aux céphalosporines de troisième génération chez les entérobactéries.
- ✓ Priorité 2 (élevée) : La résistance aux glycopeptides chez *Enterococcus faecium* et de la résistance à la méthicilline et aux glycopeptides chez *Staphylococcus aureus*.

Ces marqueurs de résistance sont sans aucun doute les plus fréquemment impliqués dans la résistance étendue ou la panrésistance aux antibiotiques [204] et, avec certaines alternatives qui peuvent être évaluées, comme la résistance à la colistine chez les entérobactéries, ils devraient faire l'objet d'une surveillance et d'un suivi actifs par caractérisation génomique.

Cette approche de la surveillance des clones et des mécanismes de résistance particulièrement pertinents est très utile pour orienter la politique sanitaire aux niveaux régional et mondial, principalement en vue de contrôler les épidémies et les urgences sanitaires. Cependant, il y a un objectif très important de la surveillance auquel elle ne répond pas : la connaissance de la prévalence de la résistance aux principaux antibiotiques par pathogène. La connaissance de la résistance spécifique aux antibiotiques est essentielle pour guider le choix des thérapies empiriques, un fait d'une importance vitale dans l'évolution de chaque patient, même si cette résistance ne représente pas un risque majeur pour la santé publique. Les rapports de sensibilité aux antibiotiques accumulés sont utiles au niveau local, mais leur intégration aux niveaux national et supranational, comme les systèmes EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network), permet une analyse comparative des tendances et la détection des résistances émergentes. Cette surveillance est généralement basée sur les données obtenues par les laboratoires de microbiologie clinique et peut présenter la faiblesse, qui doit être corrigée, de la variabilité des techniques microbiologiques et des critères d'interprétation utilisés. A cela s'ajoute la nécessité d'une compatibilité adéquate entre les programmes informatiques utilisés par les hôpitaux qui fournissent les informations. Un problème majeur à prendre en compte est la représentativité des souches étudiées, car le nombre total d'infections n'est pas toujours cultivé. Par exemple, les critères d'extraction des hémocultures sont plus ou moins définis dans divers pays et il est admis qu'ils sont le plus souvent respectés, mais ils peuvent varier considérablement d'un pays à l'autre. Pour d'autres infections, telles que les infections

urinaires, le biais possible, même au sein d'un même pays, est évident puisque, dans de nombreux cas, toutes les infections ne sont pas mises en culture, mais seulement celles qui sont compliquées ou qui présentent une évolution plus défavorable.

Enfin, il convient de souligner le manque manifeste et généralisé d'intégration des données cliniques, épidémiologiques et microbiologiques dans des bases de données communes qui permettraient leur analyse conjointe.

Surveillance active de la résistance aux antibiotiques chez les porteurs et contamination environnementale

Une autre particularité à prendre en compte dans la surveillance des résistances aux antibiotiques par rapport à la surveillance d'autres problèmes de santé est la fréquence élevée de colonisation de patients sains par certaines des principales bactéries multirésistantes, ainsi que leur facilité de persistance dans l'environnement de soins, tant sur les surfaces et les instruments que, surtout, dans les égouts, les robinets et les tuyaux. La plupart des bactéries pathogènes présentant des problèmes de résistance aux antibiotiques peuvent faire partie de notre microbiote, ce qui contribue au fait que la colonisation par des bactéries résistantes n'est pas rare. L'existence de patients colonisés est l'une des principales voies de dissémination des bactéries résistantes aux antibiotiques, ainsi qu'une des causes de la persistance des épidémies et des endémies causées par ce type de bactéries. De plus, les infections par ces micro-organismes sont souvent des auto-infections causées par les mêmes souches qui nous colonisent. Alors que la surveillance des bactéries résistantes impliquées dans les infections est plus accessible et que la plupart des cas sont mis en culture, dans le cas de la colonisation, elle est plus compliquée et nécessite une surveillance proactive.

Si l'unification des critères est essentielle dans tout système de surveillance, elle est particulièrement sensible dans le cas de la recherche active de porteurs, où il est nécessaire de se mettre d'accord non seulement sur les techniques microbiologiques mais aussi sur les lignes directrices pour la sélection des patients/cas à surveiller.

La population cible incluse dans un dépistage de porteurs pourrait être adaptée à la fois en fonction du micro-organisme et de la résistance à surveiller et en fonction des circonstances épidémiologiques, sanitaires et structurelles du centre de soins ou de la région géographique. La décolonisation universelle a récemment été promue comme une alternative à la surveillance active des porteurs, par exemple dans le cas du *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline. Si cette stratégie peut s'avérer efficace et rentable pour réduire la charge d'infection, elle ne s'applique pas de la même manière aux agents pathogènes pour lesquels il n'existe pas de systèmes de décolonisation fiables ou facilement applicables, tels que les entérobactéries productrices de carbapénémase. En outre, il est important de disposer des souches pour le mécanisme et le typage des clones.

La surveillance active des foyers environnementaux est également considérée comme essentielle dans l'étude des épidémies de bactéries résistantes dans lesquelles de tels réservoirs sont suspectés, mais uniquement dans le cadre d'une enquête épidémiologique visant à détecter la contamination ou à vérifier la réduction du risque. L'échantillonnage microbiologique aléatoire et non ciblé de l'air, de l'eau et des surfaces environnementales n'est pas justifié [205].

Surveillance de la résistance aux antibiotiques dans une perspective "One Health" (une seule santé)

La résistance aux antibiotiques est une menace sanitaire mondiale dont l'épidémiologie est complexe et évolue rapidement. Elle touche non seulement l'homme, mais aussi l'environnement, la chaîne alimentaire et les animaux, qu'ils soient domestiques/agricoles ou sauvages. Par conséquent, sa démarche nécessite une approche globale et intégrée avec le concept d'une seule santé.

La surveillance intégrée de la résistance aux antibiotiques dans cette perspective reste à développer, bien que des tentatives récentes aient été faites au niveau européen avec les rapports JIACRA (**Joint Inter-Agency Antimicrobial Consumption and**

Resistance Analysis). La transmission des gènes de résistance à la colistine du plasmide mcr du monde animal, leur origine présumée, à l'homme et la transmission des gènes codant pour la carbapénémase de l'environnement humain à l'environnement et aux animaux sauvages sont quelques-uns des principaux exemples actuels qui justifient la surveillance intégrée des résistances [206].

Comment structurer des systèmes de surveillance holistiques, inclusifs et de haute qualité pour la résistance aux antibiotiques ?

Une fois que les besoins, les particularités et les limites de la surveillance des résistances aux antibiotiques sont connus, il faut s'efforcer de parvenir à une connaissance précoce, holistique, inclusive et de haute qualité de la situation et de l'évolution des résistances.

Il s'agit d'un défi aussi complexe et ambitieux que nécessaire, avec de multiples facteurs et ramifications qui doivent être pris en compte.

De nombreuses initiatives (ECDC, OMS, EPI-Net, et système de surveillance des IAS) [207] s'attaquent au problème, même si le chemin à parcourir pour parvenir à une véritable intégration est encore long. Voici un résumé de certaines des caractéristiques ou facteurs auxquels un système intégré de surveillance des résistances devrait idéalement répondre :

1) La combinaison et la coordination de différentes approches qui permettent une complémentarité pour combler les éventuelles lacunes de la surveillance (tableau 11). Cette approche mixte devrait inclure :

- a) Une surveillance passive basée sur l'amélioration de la collecte et de la gestion des données générées par les laboratoires de microbiologie clinique.
- b) Une surveillance et un suivi actifs des problèmes de résistance spécifiques ayant un impact clinique et épidémiologique élevé, par la caractérisation des mécanismes de résistance et des clones, ainsi que par des études sur les épidémies.

c) Des études périodiques multicentriques de surveillance active spécialement conçues pour répondre à des besoins spécifiques auxquels les résultats des tests de diagnostic de routine ne répondent pas de manière adéquate.

2) L'existence d'un consensus multidisciplinaire sur les objectifs, la définition, les critères, les techniques et les mesures de la surveillance des résistances. Bien que le contrôle de la résistance aux antibiotiques nécessite nécessairement une collaboration étroite entre différents professionnels, le rôle du microbiologiste, notamment dans la surveillance, est particulièrement important. Le laboratoire de microbiologie est le générateur de l'information primaire sur cette question, car il établit si une bactérie est résistante à un antibiotique ou non, et, si oui, quel mécanisme de résistance elle possède, à quel clone elle appartient ou si elle produit une épidémie. Leur rôle dans le choix et l'unification des techniques et des critères est donc évident. En outre, les microbiologistes sont des professionnels spécifiquement formés à la biologie et à la génétique des bactéries, ainsi qu'à leur interaction avec les antibiotiques, éléments clés pour une analyse, une validation et une interprétation correctes des résultats générés par la surveillance des résistances.

3) L'élaboration d'une politique coordonnée en matière d'antibiotiques aux niveaux régional, national et supranational, qui permet et facilite l'existence de systèmes de surveillance communs, actualisés et accessibles.

4) L'unification des informations cliniques, radiologiques, microbiologiques, moléculaires et épidémiologiques qui facilite l'interprétation de chaque problème de santé et l'approche des solutions possibles.

5) L'utilisation de systèmes informatiques agiles et compatibles qui permettent une saisie en "temps réel" dans des bases de données communes. La priorité doit être donnée à la mise en place de canaux agiles pour le partage des informations/séquences/souches afin de permettre une analyse conjointe, une interprétation correcte et la formulation de conclusions rapides par des professionnels spécialisés.

6) Intégration du plus grand nombre possible de centres, y compris les centres privés. Il faut éviter l'existence de "ghettos invisibles" non identifiés de bactéries résistantes qui pourraient servir de réservoir et de source de dissémination au reste du système de santé.

7) La recherche active de porteurs chez les patients à risque et de foyers environnementaux en cas d'épidémies.

8) La mise en place d'un réseau coordonné de laboratoires de microbiologie de soutien pour répondre à la demande générée. Tout effort d'intégration et d'unification de la surveillance des résistances doit identifier l'autonomisation des laboratoires de microbiologie comme une priorité essentielle pour guider et évaluer les efforts de toute intervention. Pour cela, il faut des professionnels de laboratoire formés et motivés, la fourniture de matériels et d'équipements, des mécanismes permettant de garantir la qualité des procédures, et des canaux de communication adéquats et rapides avec les cliniciens et les autorités de santé publique.

9) Engagement politique pour inscrire la surveillance des résistances à l'agenda politique et définir/engager les ressources nécessaires. Une évaluation rigoureuse du coût de la résistance aux antibiotiques pour les systèmes de santé permettrait d'investir de manière rentable les fonds nécessaires à une surveillance coordonnée.

10) Augmenter et améliorer les systèmes de surveillance de la résistance aux antibiotiques chez les animaux et dans la chaîne alimentaire, et renforcer leur lien avec les systèmes de surveillance chez l'homme.

L'analyse de données de surveillance intégrées et de qualité et leur large diffusion doivent constituer la base d'une action et de ressources précoces pour combattre la propagation des résistances et réduire son impact. Aucune initiative, aucun pays, aucune région ni aucun groupe professionnel ne peut atteindre cet objectif sans une collaboration et une coordination étendues à tous les niveaux.

Tableau 11: Stratégie mondiale pour une surveillance adéquate de la résistance aux antibiotiques

Type d'approche	Possibilités d'amélioration	Avantages
Améliorer la qualité et la gestion des données générées par les laboratoires de microbiologie clinique.	<ul style="list-style-type: none"> • Unification des techniques et des critères. • Intégration du plus grand nombre possible de centres, y compris les centres privés. • Utilisation de systèmes informatiques permettant le transfert "en temps réel" de données dans des bases de données communes. • Examen, analyse et interprétation actifs par des professionnels spécialisés pour permettre de tirer des conclusions rapides. 	<ul style="list-style-type: none"> • Source continue d'informations sur les échantillons cliniques. • Au niveau local, il permet d'améliorer la prescription des traitements empiriques. • Au niveau mondial, elle permet l'étude comparative des tendances spatiales et temporelles.
Surveillance active et suivi des problèmes de résistance spécifiques ayant un fort impact clinique et épidémiologique par la caractérisation des mécanismes de résistance et des clones.	<ul style="list-style-type: none"> • Unification des techniques et des critères. • Indice de détection précoce des cas. • Recherche active des porteurs chez les patients à risque et des sources environnementales en cas d'épidémies. • Disponibilité de moyens et de fonds pour des études moléculaires supplémentaires de manière agile. • Mise en place d'un réseau de laboratoires de soutien pour répondre à la demande générée. • Mise en place de canaux agiles pour le partage d'informations/séquences/conclusions afin de permettre une analyse, une interprétation et une élaboration conjointes des conclusions par des professionnels spécialisés. 	<ul style="list-style-type: none"> • Permet la traçabilité spatio-temporelle des mécanismes de résistance/clones. • Développement précoce d'alertes de santé publique. • Permet d'enquêter et de signaler rapidement les épidémies.
Études périodiques de surveillance active multicentriques, spécifiquement conçues pour répondre à des besoins spécifiques en matière de santé publique ou de science qui ne sont pas suffisamment pris en compte par d'autres approches.	<ul style="list-style-type: none"> • Standardisation des critères. • Optimiser la conception en vue de compléter/valider les résultats obtenus par d'autres systèmes. • Optimiser la conception visant à minimiser les risques de biais. 	<ul style="list-style-type: none"> • Surveillance active. • Ils complètent et valident/évaluent les données obtenues dans le cadre de la surveillance passive et continue. • Ils permettent d'améliorer la connaissance d'un problème de santé donné et d'évaluer son évolution dans le temps.
Combiner et coordonner différentes approches pour combler les éventuelles lacunes de la surveillance.	<ul style="list-style-type: none"> • Coordination de conceptions et d'initiatives permettant une complémentarité • Élaboration de canaux permettant d'accéder à l'information globale, de l'analyser et de l'interpréter avec le moins de décalage possible. • Unification des informations cliniques, microbiologiques, moléculaires et épidémiologiques pour faciliter l'interprétation de chaque problème de santé et l'approche des solutions possibles. • Surmonter les réticences professionnelles, scientifiques et politico-administratives pour aborder conjointement le problème de la résistance. • Évaluation rigoureuse du coût de la résistance aux antibiotiques pour les systèmes de santé afin de soutenir l'investissement nécessaire (et rentable) de fonds pour une surveillance coordonnée de la résistance. • Analyse intégrée des données humaines, animales, de la chaîne alimentaire et de l'environnement. 	<ul style="list-style-type: none"> • Compréhension complète et sans risque du problème dans une perspective holistique qui fournit les connaissances nécessaires à la prise de décision dans la lutte contre la résistance aux antibiotiques.

II-Stratégie de prévention

Le problème de la résistance bactérienne dépend de multiples facteurs sur lesquels il est possible d'agir. Les mesures pour tenter de contrôler, de prévenir et de réduire les bactéries résistantes sont donc axées sur plusieurs stratégies [208].

Hygiène et mesures sanitaires

Pour éviter l'utilisation abusive des antibiotiques, il est essentiel d'éviter la nécessité de leur consommation au moyen de pratiques de prévention des infections, en appliquant des mesures d'hygiène sanitaire telles que le lavage des mains, la préparation hygiénique des aliments, un calendrier complet de vaccination, des relations sexuelles protégées et en évitant les contacts étroits avec les personnes malades.

La précaution du personnel de santé est essentielle, avec des mesures d'asepsie correctes, le maintien de l'hygiène dans la manipulation des patients, ainsi que la prudence avec les instruments et l'environnement, et le respect de l'isolement des patients qui le nécessitent, car une proportion élevée d'infections résistantes est liée aux soins de santé [208].

Prescrire et administrer un traitement

Les professionnels de la santé ont une responsabilité majeure dans cette tâche, car ils sont chargés de prescrire et d'administrer les antibiotiques. Une prescription et une administration inappropriées peuvent conduire à une surconsommation ou à une mauvaise utilisation, et doivent donc être effectuées correctement, uniquement lorsque cela est nécessaire et aussi précisément que possible. En outre, le suivi du traitement des patients et l'activité d'éducation des patients doivent être réalisés. Ces fonctions doivent également être exercées par des professionnels de la santé animale.

Les erreurs de diagnostic sont une cause d'échec thérapeutique, car le traitement est souvent choisi de manière empirique, en associant les symptômes et le foyer d'infection à des micro-organismes associés au processus identifié.

De plus, cet échec augmente chez les patients immunodéprimés ou âgés, chez qui les symptômes infectieux peuvent parfois être moins sévères, ce qui complique la détection du foyer infectieux.

Le diagnostic doit être précis afin de prescrire l'antibiotique le plus approprié. Le spectre ne doit être ni trop large, car cela augmenterait la pression antibiotique dans la sélection de la résistance, ni trop étroit, car il pourrait ne pas permettre de combattre les bactéries à attaquer, les micro-organismes en question pouvant être moins fréquents que ceux liés à la fréquence ou aux bactéries pouvant être résistantes.

Une pratique utilisée pour éviter la résistance est la désescalade, qui consiste à modifier le traitement empirique initial avec un antibiotique à large spectre pour un autre antibiotique administré spécifiquement contre le germe lorsqu'il a été identifié.

Un régime de traitement réduit raccourcit l'exposition aux antibiotiques, ce qui diminue la formation de résistance, réduit les coûts économiques et améliore l'adhésion au traitement.

Le traitement séquentiel, c'est-à-dire le passage de la voie intraveineuse à la voie orale, si possible, doit être effectué précocement, avec le même antibiotique ou un antibiotique équivalent en fonction de l'étiologie, des profils de sensibilité et de résistance, des caractéristiques de chaque antibiotique et également des caractéristiques de chaque patient.

Cependant, le traitement doit parfois être initié rapidement. La stratification du risque est importante car elle permet d'identifier la gravité, étant donné que la mortalité chez les patients en choc septique augmente de 7,6 % chaque heure où l'antibiothérapie est prolongée. Le patient doit être évalué à l'aide d'échelles cliniques et de biomarqueurs spécifiques tels que le lactate et la procalcitonine, car la réponse clinique du patient n'est pas suffisante [209].

Les personnes ne doivent prendre que les antibiotiques qui leur ont été prescrits et toujours suivre les instructions de leur médecin sur le calendrier et la durée du traitement à suivre. Les animaux de compagnie ne doivent pas non plus s'automédiquer, car cela est tout aussi dangereux en termes de génération de mécanismes de résistance. S'ils tombent malades, ils doivent consulter un vétérinaire.

Adhésion et respect du traitement antibiotique

L'adhésion au traitement est le degré de coïncidence entre le comportement du patient et la prescription, constitue une volonté active de la part du patient en plus de l'acceptation du traitement qui a été prescrit et implique le processus nécessaire pour obtenir une bonne adhésion au traitement.

Les problèmes d'observance sont courants dans la population générale, en particulier chez les patients atteints de maladies chroniques nécessitant la prise de plusieurs médicaments simultanément. Les patients qui ne respectent pas le traitement antibiotique l'arrêtent lorsqu'ils commencent à se sentir mieux, que leur fièvre diminue ou que leurs symptômes s'améliorent ou disparaissent. Les effets indésirables de ces médicaments sont un autre facteur qui joue un rôle majeur dans les échecs d'observance.

Les antibiotiques sont à l'origine de 20 % des visites aux urgences pour cause de toxicité médicamenteuse, et ils constituent également le groupe de médicaments ayant le plus d'effets indésirables chez les patients hospitalisés. Par conséquent, pour favoriser l'adhésion et éviter les effets indésirables, il est conseillé de maintenir le régime aussi court que possible.

Il faut faciliter l'observance en adaptant les schémas posologiques à ce que l'on sait être le plus efficace. Selon les études, trois doses quotidiennes sont moins respectées que deux doses, la dose de l'après-midi étant la plus fréquemment omise. Pour cette raison, un schéma d'administration biquotidien est recommandé et est

également préférable à un schéma d'administration univoquotidien, car si une seule dose quotidienne est oubliée, l'effet négatif est plus important qu'avec une dose bivoquotidienne [209].

Une étude menée dans des cliniques de soins primaires d'Almeria a déterminé l'adhésion au traitement antibiotique par analyse directe par chromatographie liquide de l'urine, des expectorations et/ou du sang, et 48,7 % des patients ne s'y sont pas conformés de manière adéquate, que ce soit complètement ou partiellement.

L'omission complète du traitement a été détectée dans 42,1%, l'omission partielle dans 26,3% et les antibiotiques non prescrits dans 15,4%.

Dans cette étude, bien que la différence ne soit pas significative, les échecs thérapeutiques étaient plus nombreux chez les patients ayant reçu trois doses quotidiennes que chez ceux ayant reçu une ou deux doses quotidiennes. Ces données sont similaires à celles trouvées dans d'autres études.

Il est nécessaire d'étudier l'utilisation des antibiotiques par la population afin d'établir des mesures de contrôle appropriées et nécessaires, car la connaissance des habitudes de consommation de la population permet d'établir des directives plus fréquentes et plus faciles à mettre en œuvre. Par conséquent, le suivi en soins primaires est essentiel.

Dans un suivi effectué par des pharmacies communautaires en Espagne auprès de 132 patients, 17 % d'entre eux ont essayé de s'automédicamentent en demandant des bêta-lactames sans ordonnance. Les médicaments n'ont pas été délivrés, une intervention éducative sur leur utilisation a été réalisée et, dans la plupart des cas, une orientation vers un médecin.

La principale raison de la demande d'antibiotiques sans ordonnance et donc de l'automédication était que l'antibiotique avait été utilisé précédemment pour des symptômes similaires et avait eu une bonne réponse (45%).

Les autres raisons invoquées étaient la difficulté d'accès à la consultation, le manque de temps pour s'y rendre, le fait de penser que le médecin allait le prescrire ou que l'antibiotique n'était pas couvert par l'assurance.

Trois personnes sur quatre avaient une connaissance suffisante de l'utilisation du médicament, puisqu'elles en connaissaient l'indication, le dosage et la durée. Cependant, seul un patient sur dix connaissait les effets indésirables, les contre-indications ou les interactions.

Des défaillances dans l'adhésion au traitement ont également été détectées, un tiers des patients faisant des erreurs sur le régime médicamenteux.

Le rôle du pharmacien est essentiel lors de la prise d'antibiotiques, car il est le dernier personnage juste avant le début du traitement ambulatoire. Son intervention informative est donc très importante pour résoudre les doutes éventuels et vérifier que tout a été expliqué. En outre, il doit respecter les règles de dispensation et ne pas permettre l'automédication.

La lutte contre la résistance nécessite une approche globale, avec des stratégies et des politiques internationales et nationales qui régissent le suivi, la surveillance et le contrôle de l'utilisation des antibiotiques et de l'émergence de la résistance, ainsi que la sensibilisation et la prise de conscience de la situation et l'acquisition des connaissances nécessaires par la population générale, les communautés sanitaires, vétérinaires et agricoles.

Plans stratégiques

Plan d'action européen "One Health" contre la résistance aux antibiotiques.

En 2011, l'Union européenne a défini 12 actions à mettre en œuvre dans les pays membres sur la base de 7 domaines identifiés :

1. en veillant à ce que les antimicrobiens soient utilisés de manière appropriée tant chez l'homme que chez l'animal.

2. Prévention des infections microbiennes et de leur propagation.
3. Développer de nouveaux antimicrobiens efficaces ou des alternatives de traitement.
4. Coopérer avec les partenaires internationaux pour contenir les risques de résistance aux antimicrobiens.
5. Améliorer le suivi et la surveillance en médecine humaine et animale.
6. Promouvoir la recherche et l'innovation.
7. Améliorer la communication, l'éducation et la formation.

Ce plan a fourni un cadre permettant de cibler la mise en place des mesures nécessaires et de favoriser la coopération internationale et l'engagement politique.

En juin 2017, la Commission européenne a adopté le plan d'action de l'UE "One Health" contre la résistance aux antimicrobiens, qui s'appuie sur le précédent plan de 2011 et se concentre sur 3 objectifs principaux : faire de l'UE une région modèle en matière de bonnes pratiques, promouvoir la recherche, le développement et l'innovation, et façonner l'agenda mondial. Le concept "One Health" englobe les actions relatives à la santé humaine, à la santé animale et à l'environnement. Il a fait l'objet de nombreuses mises à jour pour le renforcer au cours des années qui ont suivi sa mise en œuvre [210].

Plan d'action mondial de l'OMS

En mai 2015, l'OMS adopte le Plan d'action mondial contre la résistance aux antimicrobiens dans le but d'assurer la prévention des maladies infectieuses et la continuité, aussi longtemps que possible, d'un traitement réussi avec des médicaments de qualité, efficaces et sûrs, utilisés de manière responsable et accessibles à tous ceux qui en ont besoin. Le plan mondial vise à ce que les pays établissent leurs propres plans d'action en accord avec le plan international.

Pour atteindre ce but, le plan d'action global définit cinq objectifs stratégiques :

1. Améliorer la connaissance de la résistance aux antimicrobiens par une communication, une éducation, une formation et une sensibilisation efficaces.
2. Renforcer les connaissances et la base scientifique par la surveillance et la recherche.
3. Réduire l'incidence des infections grâce à des mesures efficaces d'assainissement, d'hygiène et de prévention des infections.
4. Faire un usage optimal des médicaments antimicrobiens en santé humaine et animale.
5. Faire valoir les arguments économiques en faveur d'investissements durables qui tiennent compte des besoins de tous les pays, et augmenter les investissements dans les nouveaux médicaments, les diagnostics, les vaccins et autres interventions.

Sous la bannière de "One Health", différents secteurs et acteurs internationaux de la médecine, de la médecine vétérinaire, de l'agriculture et des finances sont coordonnés, et la participation de toute la population est nécessaire. L'OMS collabore avec les Nations unies, la FAO (Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture), l'OMSA (Organisation mondiale de la santé animale) pour veiller à ce que des plans d'action nationaux intersectoriels soient mis en place [211].

PRAN 2014

En 2014 en Espagne, le Plan national contre l'antibiorésistance (PRAN) a été approuvé par le Conseil interterritorial du système national de santé et par la Conférence intersectorielle de l'agriculture, en réponse à la communication de la Commission européenne du 17 novembre 2011 et aux conclusions du Conseil de l'UE du 29 mai 2012. Le premier PRAN est fixé pour 5 ans, de 2014 à 2019.

Le PRAN vise à réduire le risque de sélection et de diffusion de la résistance aux antibiotiques afin de réduire l'impact sur la santé humaine et animale, tout en préservant l'efficacité des antibiotiques de manière durable.

Le PRAN comporte six lignes d'action stratégiques :

- 1) Surveillance de la consommation d'antibiotiques et de la résistance aux antibiotiques.
2. Contrôle de la résistance bactérienne.
3. Identifier et promouvoir des mesures de prévention et de traitement alternatives et/ou complémentaires.
4. Définir les priorités de recherche.
5. Formation et information pour les professionnels de la santé.
6. Communication et sensibilisation de l'ensemble de la population et des sous-groupes de population.

Actuellement, toutes les communautés autonomes espagnoles, neuf ministères, dont les ministères de la santé, de l'agriculture, de l'éducation et de l'économie, plus de 70 sociétés scientifiques, associations professionnelles et universités, et environ 300 collaborateurs experts, en coordination avec l'Agence espagnole des médicaments et des produits de santé (AEMPS), collaborent au PRAN. Elle collabore également avec l'Union européenne.

L'Union européenne a établi une stratégie commune sur cette question et en novembre 2011, le Parlement européen a publié une résolution établissant un plan d'action directeur sur la résistance aux antimicrobiens (2011-2016) qui a encouragé le lancement de plans nationaux dans 13 pays, dont l'Espagne avec le PRAN.

En 2016, l'Espagne a reçu la visite d'une équipe du Centre européen de prévention et de contrôle des maladies. L'équipe a trouvé des actions adéquates au

niveau régional et national, bien qu'il soit nécessaire de définir clairement les actions et les responsables, les objectifs, les indicateurs, les délais et les ressources pour les actions du plan. Elle a également décrété un certain nombre de recommandations. Les travaux réalisés jusqu'en 2018 ont répondu aux objectifs mis en œuvre dans chaque axe stratégique du PRAN.

Le système de surveillance de la consommation d'antibiotiques dans la santé humaine a été amélioré, le système national de surveillance des infections associées aux soins (IAS) a été approuvé et des indicateurs communs pour la surveillance de la consommation ont été convenus pour faciliter le suivi des données nationales.

Dans les communautés autonomes, des programmes d'optimisation de l'utilisation des antibiotiques (PROA) sont également mis en place dans les hôpitaux et les soins primaires. Ces programmes visent à optimiser la prescription d'antibiotiques afin d'améliorer le pronostic des patients nécessitant des antibiotiques, de réduire les effets indésirables, de contrôler l'émergence de la résistance et de favoriser l'utilisation de traitements rentables.

72 % des hôpitaux espagnols mettent en œuvre des initiatives visant à optimiser l'utilisation des antibiotiques, dont 40 % sont reconnus comme PROA.

En outre, le système national de collecte des données sur les ventes d'antibiotiques vétérinaires a été amélioré, un système d'enregistrement des prescriptions d'antibiotiques vétérinaires est en cours de mise en œuvre et des programmes REDUCE ont été lancés. Grâce à l'accord pour la réduction de l'utilisation de la colistine chez les porcs signé par 80% du secteur, une réduction de 97,18% de la consommation de colistine a été atteinte.

Entre 2015 et 2018 dans le domaine de la santé humaine, la consommation totale d'antibiotiques a diminué de 7,2%, et dans le domaine vétérinaire, les ventes d'antibiotiques ont diminué de 32,4% [212].

PRAN 2018

Le PRAN 2018-2021 continuera à s'appuyer sur le plan précédent en cherchant à réduire la consommation d'antibiotiques et à réduire le besoin d'utiliser des antibiotiques.

Il est nécessaire d'améliorer la surveillance de la résistance aux antibiotiques grâce à un système national de surveillance et de contrôle bien structuré et organisé, avec une bonne coordination entre eux, afin de pouvoir établir les mesures de contrôle nécessaires sur la base des données collectées et analysées. Pour l'optimiser, le réseau national de laboratoires d'appui sera mis en place.

Le système de surveillance enregistre les ventes dans les pharmacies, de sorte que tant la consommation ambulatoire prescrite par le NHS que la consommation privée sont surveillées. Les communautés signalent également l'enregistrement de l'utilisation dans les hôpitaux.

Afin de contrôler la prévalence et de promouvoir la prévention des IAS, un système de surveillance spécifique des IAS a été mis en place depuis 2015.

La surveillance dans le domaine de la santé animale est tout aussi importante, car il est nécessaire de connaître la consommation des ventes et de la distribution dans les exploitations, de trouver les secteurs dont la consommation est insuffisante pour agir sur eux ainsi que ceux dont l'activité est meilleure pour trouver les bonnes pratiques à mettre en œuvre. PRESVET est un bon outil d'auto-évaluation qui peut aider à améliorer les actions des vétérinaires, c'est une base de données à laquelle les vétérinaires peuvent accéder pour voir leur consommation et la relation avec les statistiques enregistrées. La surveillance et l'enregistrement des bactéries zoonotiques et des marqueurs de résistance dans les bactéries zoonotiques sont également importants.

En termes de surveillance de la résistance, il convient d'établir des intervalles de consommation d'antibiotiques en ambulatoire. L'objectif est de le réduire par rapport à

2017, en atteignant au moins 20 doses quotidiennes définies pour 1000 habitants par jour, même si cette quantité n'est pas encore excellente. En outre, l'objectif sera de réduire la consommation hospitalière, ainsi que de mettre en œuvre les PROA dans le cadre de l'hôpital et des soins primaires.

Des directives thérapeutiques antimicrobiennes nationales seront établies au niveau des hôpitaux et des soins primaires, avec des recommandations fondées sur des preuves et des schémas de résistance pour une action appropriée du professionnel de santé contre les infections les plus répandues.

Il est utile d'encourager la prescription tardive d'antibiotiques afin de réduire l'utilisation des antibiotiques et d'accroître la connaissance de l'utilisation appropriée (8). La prescription tardive d'antibiotiques consiste à prescrire un antibiotique et à demander au patient de ne le prendre que si ses symptômes ne s'améliorent pas ou s'aggravent plusieurs jours après le rendez-vous chez le médecin. Un essai clinique mené en Espagne, publié dans le JAMA, a montré qu'avec l'approche différée, les patients souffraient de symptômes légèrement plus graves et plus durables, mais cliniquement similaires à ceux de la prescription traditionnelle. En outre, la prescription différée a montré une réduction de plus de 60 % de la consommation d'antibiotiques [213].

Une mesure utile consiste à adapter le format des boîtes d'antibiotiques aux doses nécessaires au traitement, sans restes, afin d'éviter que les antibiotiques ne soient laissés à la maison et puissent être pris s'ils ne sont pas nécessaires.

La restriction et le contrôle de l'utilisation des antibiotiques critiques en particulier sont essentiels pour préserver leur efficacité.

La législation européenne sur les médicaments vétérinaires et les aliments médicamenteux pour animaux doit être respectée. Le programme REDUCE établit des stratégies spécifiques pour chaque type d'élevage et vise à réduire les niveaux jusqu'à la consommation européenne moyenne. Un guide de prescription en ligne pour les

vétérinaires est en cours d'élaboration avec des indications en fonction de chaque espèce animale afin qu'il soit précis et approprié.

Il est essentiel d'insister sur la diffusion des programmes de prévention des infections et sur la transmission des bactéries résistantes, notamment dans le cadre des soins aux patients, car les IAS constituent un problème majeur. La mise en place de normes et de lignes directrices en matière de prévention et leur évaluation, assortie de récompenses pour les installations qui fonctionnent bien, peuvent constituer une mesure productive, en mettant l'accent sur l'hygiène des mains.

Il est absolument nécessaire de promouvoir l'utilisation de tests de sensibilité et de méthodes de diagnostic rapide pour garantir une prescription appropriée et éviter un traitement inefficace en ajustant le spectre, car l'incertitude diagnostique est l'une des principales causes de prescription inappropriée d'antibiotiques dans le cadre des soins primaires. La promotion de la biosécurité et des bonnes pratiques d'hygiène en matière d'élevage est également nécessaire.

La recherche sur les processus et les conséquences de la résistance ainsi que sur le développement de nouveaux antibiotiques est essentielle mais rare et difficile. L'investissement dans les nouveaux antibiotiques est similaire à celui consacré aux médicaments pour enfants ou orphelins.

L'éducation du public sur la résistance aux antibiotiques et l'utilisation prudente des antibiotiques est nécessaire tant au niveau des soins de santé avec la formation continue des professionnels qu'au niveau de la population générale par l'éducation dans les écoles, collèges et universités, avec une formation plus spécifique dans les facultés biosanitaires. Pour que tout fonctionne, il est nécessaire de sensibiliser et d'éveiller les consciences à travers des programmes destinés à chaque type de population en termes de prévention et d'information.

Un autre objectif est d'approfondir nos connaissances sur le rôle de l'environnement dans la production et le transfert de la résistance afin de pouvoir agir sur celui-ci [214].

III-Recommandations :

Le concept de gestion responsable des antimicrobiens (Antimicrobial Stewardship) s'est développé ces dernières années, faisant référence à des interventions et des programmes qui visent à optimiser et à faire un usage plus responsable des antibiotiques. La gestion des antibiotiques est fondamentale pour garantir l'accès aux antibiotiques efficaces à tous les patients qui en ont besoin aujourd'hui et à l'avenir [215].

Dans ce cadre, des actions et des stratégies peuvent être mises en œuvre par différentes organisations et personnes, notamment des médecins, des infirmières, des pharmaciens, des patients, des laboratoires et même le gouvernement, de manière coordonnée [215]. La figure 34 montre comment la gestion responsable des antimicrobiens peut être mise en œuvre par différents individus et organisations et les actions qu'ils peuvent établir entre eux.

Ce chapitre se concentre plus particulièrement sur certaines actions et des recommandations que le médecin, le pharmacien et la communauté dans son ensemble peuvent entreprendre pour améliorer l'utilisation des antibiotiques et contribuer ainsi à la réduction de la résistance aux antibiotiques.

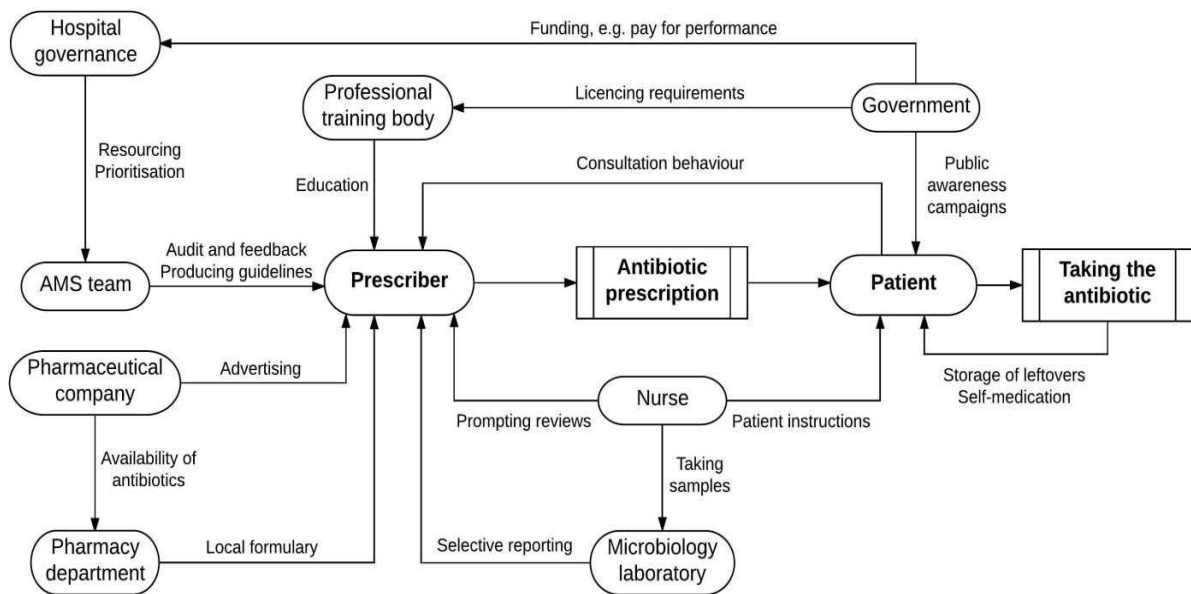


Figure 34: Exemples d'acteurs et d'actions dans le cadre de la gestion des antimicrobiens [215].

1. Médecin :

La prescription excessive d'antibiotiques est liée à un risque plus élevé d'effets indésirables et à une réapparition plus fréquente des infections. C'est un problème qui mérite une attention particulière, étant donné que la plupart des infections sont causées par des virus [216]. Les médecins devraient adapter la façon dont ils prescrivent ce type de médicaments, afin d'éviter que ce problème ne s'aggrave [217]. Vous trouverez ci-dessous quelques stratégies importantes que les médecins devraient prendre en compte et qui, si elles sont appliquées correctement, peuvent contribuer à des résultats favorables dans la thérapie antimicrobienne et préserver les antibiotiques en tant que bien social.

- **Optimiser le processus de prescription :**

Le médecin doit évaluer soigneusement chaque patient avant de prescrire et éviter de prescrire des antibiotiques lorsqu'il n'y a pas de preuve d'infection bactérienne, en complétant le diagnostic par des résultats de laboratoire et des

méthodes de diagnostic appropriées pour réduire l'incertitude et identifier le micro-organisme responsable [217]. Les antibiotiques ne doivent pas être prescrits pour les infections virales, comme le rhume, mais plutôt soulager les symptômes, comme les décongestionnants, les antipyrétiques et les antitussifs. Il doit également sélectionner des antibiotiques à spectre plus étroit afin de cibler plus précisément le traitement et de préserver le microbiote normal, ce qui retarde également l'apparition de résistances [217].

- **Optimisation de la dose d'antibiotique :**

Le médecin doit utiliser des modèles pharmacocinétiques/pharmacodynamiques pour prédire la dose la plus appropriée à administrer. Si nécessaire, un Therapeutic Drug Monitoring peut être mis en place, mesurant les taux plasmatiques de l'antibiotique pendant le traitement, ce qui est intéressant par exemple pour les β -lactamines, dont la concentration doit être le plus longtemps possible supérieure à la concentration minimale inhibitrice.

- **Stratégies de communication avec les patients :**

L'éducation et l'amélioration de la communication avec le patient sont des aspects essentiels. Le médecin ne doit pas accéder aux demandes d'antibiotiques inutiles des patients, même s'ils les demandent pour pouvoir reprendre leur routine habituelle. Il est important de reconnaître quand l'utilisation d'antibiotiques est injustifiée et d'alerter le patient sur le risque d'acquisition d'un micro-organisme résistant.

Les patients doivent également être informés de l'évolution naturelle des maladies infectieuses et il convient de souligner que la plupart des antibiotiques sont inefficaces dans la plupart des situations autolimitatives. D'autres stratégies de communication, comme les brochures d'information, peuvent être utilisées pour sensibiliser les patients. Enfin, le médecin doit s'assurer que les patients respectent le

plan thérapeutique au moment indiqué, même s'ils commencent à avoir un soulagement précoce des symptômes, afin que les bactéries pathogènes soient complètement éliminées [217].

- **Systèmes d'aide à la décision clinique :**

Les systèmes d'aide à la décision clinique et les technologies de l'information, qui comprennent par exemple la saisie directe des ordonnances par ordinateur (CPOE : *Computerized physician order entry*), sont conçus pour aider le médecin prescripteur au moment de la prescription, en présentant les options thérapeutiques, ce qui permet de réduire les erreurs de médication et, dans le cas présent, de prescrire des antibiotiques de manière appropriée. Ils constituent donc un outil puissant pour améliorer l'utilisation des antibiotiques et accroître la qualité de vie des patients.

2. Pharmacien :

Le pharmacien peut exercer ses fonctions au niveau des patients hospitalisés, des patients externes ou des soins de longue durée. Les antibiotiques étant prescrits à tous ces niveaux de soins, le pharmacien joue un rôle clé dans l'optimisation des régimes thérapeutiques, car il est un spécialiste des médicaments et constitue également un élément clé des programmes de gestion responsable des antimicrobiens. Compte tenu des interactions multidisciplinaires que le pharmacien exerce, il est également le professionnel de santé indiqué pour développer des protocoles visant à améliorer l'utilisation des antibiotiques [218]. Voici quelques stratégies que le pharmacien peut développer dans ce domaine :

- **Contribuer à améliorer la prescription d'antibiotiques**

Le pharmacien doit collaborer et maintenir un contact étroit avec le médecin prescripteur afin de lui fournir des informations actualisées sur les antibiotiques, de lui présenter les différentes options thérapeutiques disponibles et les changements dans les directives de prescription, en tenant compte des schémas de résistance [219].

Le pharmacien peut, au moment de la délivrance de l'antibiotique, contrôler la prescription et contacter le médecin prescripteur si une prescription particulière ne respecte pas les directives ou si le régime de traitement est inapproprié [219].

Un autre rôle très important que le pharmacien peut jouer est lié aux transitions des patients entre les différents niveaux de soins. Pendant l'hospitalisation, l'antibiothérapie est surveillée, mais il faut noter que le traitement est généralement terminé par le patient après sa sortie. La présence d'un pharmacien dans ce processus de transition et son retour d'information peuvent être cruciaux pour réduire l'utilisation inappropriée des antibiotiques, en limitant les prescriptions sans indication justifiée et en aidant le prescripteur à choisir l'antibiotique approprié, en tenant compte de son spectre d'action, de sa dose et de sa durée [218].

- **Surveillance de l'utilisation des antibiotiques**

L'audit prospectif avec intervention et retour d'information est une autre intervention des programmes de gestion responsable des antibiotiques qui vise à améliorer l'utilisation des antibiotiques et à prévenir les effets indésirables et la résistance bactérienne. Un examen de la thérapie antimicrobienne administrée à des patients sélectionnés est effectué, à savoir le diagnostic de la maladie, le médicament administré, la voie d'administration, la dose et la durée de la thérapie, généralement par un pharmacien clinique, qui peut avoir la collaboration d'un médecin spécialiste des maladies infectieuses, pour la discussion des cas analysés. Ensuite, des recommandations sont présentées au prescripteur, sur la base des examens effectués [218].

- **Contribuer à la prévention des infections**

Le pharmacien doit prendre des mesures pour prévenir la propagation des infections parmi les patients, les travailleurs de la santé et les autres personnes impliquées dans le système de soins de santé. Ces actions comprennent, entre autres, la participation à des comités de prévention des infections, l'élaboration de normes de

surveillance pour les travailleurs de la santé et les patients qui ont été en contact avec des personnes infectées, la promotion de programmes de vaccination, la mise en place de procédures internes de contrôle de la qualité pour prévenir la contamination et l'établissement de normes de dotation en personnel (par exemple, la réduction de l'activité du personnel présentant des symptômes d'infection respiratoire).

- **Soutien et conseil à l'utilisateur**

Pour les patients, les pharmaciens sont des professionnels de santé très proches d'eux et représentent le dernier contact avant la prise d'antibiotiques, d'où leur importance dans l'orientation des antibiotiques. Ainsi, ils peuvent informer les utilisateurs sur l'utilité des antibiotiques, l'importance de promouvoir leur bon usage et de les prendre selon le schéma posologique prescrit (durée du traitement et intervalle entre les doses), ce qu'il faut faire en cas d'effets indésirables, informer sur le risque d'interactions, l'élimination des antibiotiques anciens ou inutilisés, entre autres [219].

- **Développement de programmes éducatifs**

Le pharmacien peut fournir des informations aux professionnels de la santé, aux patients et au public sur le contrôle des infections et la gestion des antimicrobiens. Il peut s'agir de forums éducatifs relatifs à la résistance aux antibiotiques et à leur utilisation, aux méthodes de stérilisation, aux techniques aseptiques, à l'utilisation de stérilisants et de désinfectants, à la promotion de mesures de prévention des infections (comme le lavage correct des mains), à la participation à des programmes de sensibilisation à la santé publique visant à contrôler la propagation des maladies infectieuses et à des conseils aux patients hospitalisés, aux patients en consultation externe et à leurs soignants sur le respect des instructions de prescription d'antimicrobiens, le stockage des médicaments et l'élimination des déchets ménagers.

3. La communauté dans son ensemble

- **Améliorer l'utilisation des antibiotiques et prévenir les infections**

La communauté dans son ensemble peut également prendre des mesures très importantes en matière de prévention de la résistance aux antibiotiques. L'OMS recommande quelques mesures simples concernant l'utilisation des antibiotiques que tout citoyen peut prendre :

- ✓ Ne prenez pas d'antibiotiques pour traiter des infections virales telles que le rhume, le mal de gorge ou la grippe ;
- ✓ Ne prenez des antibiotiques que s'ils sont prescrits par un médecin ;
- ✓ Même lorsque les symptômes s'atténuent, prenez l'antibiotique pendant toute la durée pour laquelle il a été prescrit ;
- ✓ Ne partagez pas les antibiotiques avec d'autres personnes et n'utilisez pas les antibiotiques restants des traitements précédents [220].

Le CDC (*The Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*) présente également, de manière très didactique, quelques recommandations destinées au grand public, dont, entre autres, le lavage des mains (pour éviter la propagation des infections), l'importance de la vaccination, et les précautions à prendre lors de voyages à l'étranger (savoir quels vaccins sont nécessaires et connaître les alertes sanitaires) [221].

- **Les soins dans l'élevage des animaux**

Les agriculteurs doivent éviter d'utiliser des antibiotiques cliniquement importants, tels que les carbapénèmes. Comme alternative à l'utilisation d'antibiotiques, mais aussi pour renforcer le système immunitaire des animaux et favoriser leur croissance, des vaccins, des probiotiques, des prébiotiques ou des enzymes peuvent être administrés. Une bonne hygiène des animaux et des installations d'élevage est également un facteur important à prendre en compte [222].



Conclusion



Les antibiotiques sont des agents thérapeutiques d'une grande importance et utilité en matière de santé publique, grâce à leurs mécanismes d'action sur les bactéries, permettant de traiter une grande variété de maladies infectieuses et de contrôler leur propagation.

Cependant, la résistance aux antibiotiques est une menace mondiale en constante augmentation, car les bactéries développent de plus en plus de mécanismes de résistance afin d'assurer leur survie et la continuité de leur espèce, même pour les antibiotiques de dernier recours, ce qui rend les infections de plus en plus difficiles à traiter.

Après cette revue de la littérature, on constate que la résistance aux antibiotiques est un phénomène très complexe, qui peut avoir plusieurs causes et impliquer de multiples facteurs, à savoir les mécanismes génétiques bactériens (par les mutations qui se produisent dans les bactéries et le transfert des gènes de résistance). On constate également une utilisation inadéquate de ces agents thérapeutiques, notamment dans le cadre de la prescription, de l'automédication, de la stimulation de la croissance des animaux et d'autres activités humaines. Ce fait rend de plus en plus nécessaire l'éducation et la sensibilisation de la communauté au problème de la résistance aux antibiotiques, à l'évolution des maladies infectieuses et à l'importance d'utiliser correctement les antibiotiques.

Il est également important de garder à l'esprit que, si la résistance aux antibiotiques n'est pas maîtrisée, elle peut avoir des conséquences très négatives sur la santé publique, avec l'augmentation croissante des bactéries multirésistantes qui se propagent dans le monde entier, l'impossibilité de réaliser certaines procédures médicales en raison du risque élevé de développer des infections bactériennes et des pertes économiques élevées.

Enfin, il convient de noter que pour inverser la résistance aux antibiotiques, il faut la coopération de tous les individus de la société. Les professionnels de la santé, tels que les médecins et les pharmaciens, doivent jouer un rôle actif dans les programmes de gestion responsable des antimicrobiens, mais aussi l'ensemble de la communauté en général, les industries pharmaceutiques pour la recherche et le développement de nouveaux antibiotiques et les agences de réglementation des médicaments, en travaillant ensemble pour prévenir la propagation de la résistance et préserver les antibiotiques existants.



Résumés



Résumé

Titre : Evolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques et stratégie de prévention.

Auteur : Moataz Ammari

Rapporteur : Pr. ZOUHDI Mimoun

Mots clés : Résistance aux antibiotiques – Bactéries - Evolution – Stratégie de prévention

La résistance bactérienne aux antibiotiques représente actuellement une menace de plus en plus importante dans le monde entier. L'ascension du nombre de bactéries résistantes aux antibiotiques demeure un problème de santé publique.

Le développement de nouveaux antibiotiques ainsi que leur utilisation excessive ont augmenté cette résistance. Bien qu'il semble que la découverte de nouveaux antibiotiques permettrait de résoudre le problème, de nouveaux mécanismes de résistance difficiles à contrôler ne cessent d'émerger.

La première partie de cette thèse comprend une définition, une classification et les modalités d'action des antibiotiques avec un historique sur la résistance bactérienne. Ensuite nous avons abordé les types de résistance bactérienne (la résistance naturelle et acquise), l'épidémiologie, les mécanismes de résistance par lesquels les bactéries se défendent, et les conséquences de cette résistance. Les principales causes tournent autour de l'automédication, la prescription inappropriée d'antibiotiques et leur utilisation pour la stimulation de la croissance animale.

En deuxième partie, nous avons détaillé l'évolution de la résistance des principales bactéries en microbiologie humaine : Entérobactéries, Méningocoques, Gonocoques, Staphylocoques, Haemophilus, Acinetobacter Baumannii et Streptocoques. Leur acquisition de multi-résistance conduit à des impasses thérapeutiques avec augmentation de la létalité de certaines infections bactériennes.

L'influence des nouvelles circonstances de la pandémie de COVID-19 sur la résistance bactérienne est également étudiée, sans oublier les stratégies de lutte contre cette dernière durant cette période.

Enfin, dans la troisième partie, afin d'orienter la prise de décision pour le contrôle de l'antibiorésistance, nous avons montré que la mise en œuvre de systèmes de surveillance est nécessaire pour l'analyse précoce des données (microbiologiques, cliniques, épidémiologiques) provenant de différentes sources (humains, aliments, animaux et environnement). Nous avons précisé aussi les stratégies de prévention incluant certaines actions et recommandations que le médecin, le pharmacien et la communauté dans son ensemble peuvent entreprendre pour améliorer l'utilisation des antibiotiques et contribuer ainsi à la réduction de l'antibiorésistance.

Abstract

Title : Evolution of bacterial resistance to antibiotics and prevention strategy.

Author : Moataz Ammari

Rapporteur : Pr. ZOUHDI Mimoun

Key words : Antibiotic resistance - Bacteria - Evolution - Prevention strategy

Bacterial resistance to antibiotics is currently a growing threat worldwide. The rise in the number of antibiotic-resistant bacteria remains a public health issue.

The development of new antibiotics and their overuse have increased this resistance. Although it seems that the discovery of new antibiotics would solve the problem, new resistance mechanisms that are difficult to control continue to emerge.

The first part of this thesis includes a definition, classification and mode of action of antibiotics with a history of bacterial resistance. Then we discussed the types of bacterial resistance (natural and acquired resistance), the epidemiology, the resistance mechanisms by which bacteria defend themselves, and the consequences of this resistance. The main causes revolve around self-medication, inappropriate prescription of antibiotics and their use for animal growth promotion.

In the second part, we detailed the evolution of resistance of the main bacteria in human microbiology: Enterobacteriaceae, Meningococci, Gonococci, Staphylococci, Haemophilus, Acinetobacter Baumannii and Streptococci. Their acquisition of multi-resistance leads to therapeutic impasses with an increase in the lethality of certain bacterial infections.

The influence of the new circumstances of the COVID-19 pandemic on bacterial resistance is also studied, as well as the strategies to fight against it during this period.

Finally, in the third part, in order to guide the decision making for the control of antibiotic resistance, we have shown that the implementation of surveillance systems is necessary for the early analysis of data (microbiological, clinical, epidemiological) coming from different sources (human, food, animals and environment). We have also specified prevention strategies including some actions and recommendations that the doctor, the pharmacist and the community as a whole can undertake to improve antibiotic use and thus contribute to the reduction of antibiotic resistance.

ملخص

العنوان: تطور المقاومة البكتيرية للمضادات الحيوية واستراتيجية الوقاية.

المؤلف: معنر العماري

المشرف: الأستاذ زوهدي ميمون

الكلمات الأساسية: مقاومة المضادات الحيوية - البكتيريا - التطور - استراتيجية الوقاية

تشكل المقاومة البكتيرية للمضادات الحيوية حاليًا تهديدًا متزايدًا في جميع أنحاء العالم، حيث يعد ارتفاع عدد البكتيريا المقاومة للمضادات الحيوية مصدر قلق للصحة العامة.

أدى تطوير مضادات حيوية جديدة واستخدامها المفرط إلى زيادة هاته المقاومة. و على الرغم من أنه يبدو أن اكتشاف مضادات حيوية جديدة من شأنه أن يحل هاته المعضلة، إلا أن آليات مقاومة جديدة يصعب السيطرة عليها تظهر باستمرار.

يتضمن الجزء الأول من هاته الأطروحة تعريفًا، تصنيفًا وطرق عمل المضادات الحيوية بالإضافة إلى نبذة عن تاريخ المقاومة البكتيرية. و ناقشنا أيضا أنواع هاته المقاومة (المقاومة الطبيعية والمكتسبة) ، نبذة عن علم الأوبئة ، الآليات التي تدافع بها البكتيريا عن نفسها ، و أخيرا نتائج هاته المقاومة التي تتمحور أسبابها الرئيسية حول العلاج بدون تشخيص، الوصف الغير مناسب للمضادات الحيوية، و استخدامها لتحفيز نمو الحيوانات.

في الجزء الثاني ، قمنا بتفصيل تطور مقاومة البكتيريا الرئيسية في علم الأحياء البشري: المعويات ، المكورات السحائية ، المكورات البنية ، المكورات العنقودية ، المستدمية ، العقديات ، و الراكدة؛ والتي تؤدي مقاومتها للعديد من المضادات الحيوية إلى مشاكل علاجية مع زيادة فتك بعض أنواع العدوى البكتيرية.

كما تمت دراسة تأثير الظروف الجديدة لوباء كوفيد 19 على مقاومة البكتيريا ، إضافة إلى استراتيجيات مكافحة هاته الأخيرة خلال هاته الفترة.

و أخيرا في الجزء الثالث، من أجل السيطرة على مقاومة المضادات الحيوية ، أظهرنا أن إنزال أنظمة للمراقبة ضروري للتحليل المبكر للبيانات (الميكروبيولوجية ، السريرية ، الوبائية) الصادرة من مصادر مختلفة (البشر ، الغذاء ، الحيوانات ، البيئة). كما حددنا أيضًا استراتيجيات للوقاية والتي تشمل بعضا من التوصيات التي يمكن للطبيب، الصيدلي و المجتمع ككل القيام بها لتحسين استخدام المضادات الحيوية وبالتالي المساهمة في الحد من مقاومة البكتيريا.



Références



- [1] Becerra, M., & Néstor, Y. (2020). Microorganismos multirresistentes a antibióticos: Mecanismos y alternativas al tratamiento convencional. <https://repositorio.unican.es/xmlui/handle/10902/19430>
- [2] Apoita Sanz, M., González Navarro, B., Jané-Salas, E., Marí Roig, A., Estrugo Devesa, A., López-López, J., Apoita Sanz, M., González Navarro, B., Jané-Salas, E., Marí Roig, A., Estrugo Devesa, A., & López-López, J. (2020). Sífilis: Manifestaciones orales, revisión sistemática. *Avances en Odontostomatología*, 36(3), 159-173
- [3] Hutchings, M. I., Truman, A. W., & Wilkinson, B. (2019). Antibiotics: Past, present and future. *Current Opinion in Microbiology*, 51, 72-80. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.10.008>
- [4] Basualdo Juan A.; Coto, Celia; de Torres Ramón A.(1996). *Microbiología Biomédica*.
- [5] *Web Site de Universidad Nacional del Nordeste solo con fines educativos . Fac. De Agroindustrias, Saenz Peña, Chaco. República Argentina • ©1998-2007*
- [6] Grossman, T. H. (2016). Tetracycline Antibiotics and Resistance. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(4), a025387. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025387>
- [7] Suárez, C., & Gudiol, F. (2009). Antibióticos betalactámicos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 27(2), 116-129. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2008.12.001>
- [8] Fernandes, G. F. D. S., Salgado, H. R. N., & Santos, J. L. D. (2017). Isoniazid: A Review of Characteristics, Properties and Analytical Methods. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 47(4), 298-308. <https://doi.org/10.1080/10408347.2017.1281098>

- [9] Les modes d'action des antibiotiques © Inserm/Koulikoff, Frédérique
<https://www.inserm.fr/dossier/resistance-antibiotiques/>
- [10] Calvo J, Martínez-Martínez L. Mecanismos de acción de los antimicrobianos. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica
<https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-mecanismos-accion-antimicrobianos-S0213005X08000177>
- [11] Lorenzo P, Moreno A, Leza JC, Lizasoain I, Moro MA, Portolés . Farmacología Básica y Clínica. 19ª ed. Madrid: Panamericana; 2018.
- [12] Pacheco E. Enfermería Farmacología y práctica de enfermería. 1ª ed. Barcelona: Masson;2003.
- [13] Fariña N. Bacterial resistance. A global public health problem with difficult solution. Mem Inst Investig Cienc Salud. 2016;14(1):6-7.
- [14] Bushak L. A brief history of antibiotic resistance: how a medical miracle turned into the biggest public health danger of our time. New York: Medical Daily LLC; 2016 <https://www.medicaldaily.com/antibiotic-resistance-history-373773>
- [15] Rosenblatt-Farrell N. The Landscape of Antibiotic Resistance. Environ Health Perspect. 2009;117(6):A244-50.
- [16] <https://tbat.co.uk/rd-through-the-ages-sir-alexander-fleming/>
- [17] Tan SY, Tatsumura Y. Alexander Fleming (1881–1955): discoverer of penicillin. Singapore Med J 2015;56:366–7, <http://dx.doi.org/10.11622/smedj.2015105>.
- [18] Gaynes R. The discovery of penicillin—new insights after more than 75 years of clinical use. Emerg Infect Dis 2017;23:849–53, <http://dx.doi.org/10.3201/eid2305.161556>.

- [19] Pallasch TJ. Antibiotics: past, present, and future. *CDA J* 1986;14:65–8.
- [20] <http://incubator.rockefeller.edu/geek-of-the-week-ernest-duchesne/>
- [21] <http://himetop.wikidot.com/vincenzo-tiberio>
- [22] Bin Zaman S, Hussain MA, Nye R, Mehta V, Mamun KT, Hossain N. A review on antibiotic resistance: alarm bells are ringing. *Cureus* 2017, <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.1403>.
- [23] Watkins RR, Bonomo RA. Overview: global and local impact of antibiotic resistance. *Infect Dis Clin North Am* 2016;30:313–22, <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2016.02.001>.
- [24] Gajdács M, Albericio F. Antibiotic resistance: from the bench to patients. *Antibiotics* 2019;8, <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics8030129>.
- [25] Subramaniam G, Girish M. Antibiotic resistance—a cause for reemergence of infections. *Indian J Pediatr* 2020;87:937–44, <http://dx.doi.org/10.1007/s12098-019-03180-3>.
- [26] Dodds DR. Antibiotic resistance: a current epilogue. *Biochem Pharmacol* 2017;134:139–46, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2016.12.005>.
- [27] Durand GA, Raoult D, Dubourg G. Antibiotic discovery: history, methods and perspectives. *Int J Antimicrob Agents* 2019;53:371–82, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.11.010>.
- [28] Economou V, Gousia P. Agriculture and food animals as a source of antimicrobial-resistant bacteria. *Infect Drug Resist* 2015;8:49–61, <http://dx.doi.org/10.2147/IDR.S55778>.
- [29] Ventola CL. *The Antibiotic Resistance Crisis: Part 1: Causes and Threats*. Pharmacy and Therapeutics. 2015

- [30] Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. El Plan de acción de la FAO sobre la resistencia a los antimicrobianos 2016-2020.
- [31] Errecalde JO. Uso de antimicrobianos en animales de consumo. Incidencia del desarrollo de resistencias en salud pública.
- [32] Luyt CE, Brechot N, Trouillet JL, Chastre J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Crit Care*. 2014;18(5):480.
- [33] Marston HD, Dixon DM, Knisely M, Palmore TN, Fauci AS. Resistencia Antimicrobiana. *JAMA*. 2016;316(11):1193-204.
- [34] Fan R, Li D, Wang Y, He T, Febler AT, Schwarz S. Presence of the *optrA* Gene in Methicillin-Resistant *Staphylococcus sciuri* of Porcine Origin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(12):7200-5.
- [35] Cooper MA, Shlaes D. Fix the antibiotics pipeline. *Nature*. 2011;472:32.
- [36] May M. Drug development: Time for teamwork. *Nature*. 2014 May 1;509(7498):S4-5.
- [37] Hoofnagle JH, Sherker AH. Therapy for hepatitis C - the costs of success. *N Engl J Med*. 2014;370:1552-3.
- [38] Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rochac L, Asensio A, Calboe E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(1):22.e1-22.e23.
- [39] Naas T. Les modes de transmission des résistances bactériennes [en ligne]. Colloque L'antibiorésistance chez l'homme et l'animal. Faculté de Médecine Paris. 2014.

- [40] Douard G. mécanismes moléculaires impliqués dans le transfert horizontal de l'îlot génomique de multi-résistance aux antibiotiques salmonella genomic island 1. Thèse doctorat Sciences de la Vie et de la Santé. Tours : université François – Rabelais de Tours, 2011, 172p.
- [41] ANSM. (Juin 2012). Dix ans d'évolutions de la consommation des antibiotiques en France. [En ligne]. Disponible sur http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/80021cd6bb92b94c16a3db89088fd4f0.pdf
- [42] Confédération suisse. Stratégie Antibiorésistance Suisse [internet]. suisse: BBL; 2015.
- [43] **Naqvi A, Pulcini C.** Résistance bactérienne et prescription antibiotique : perceptions, attitudes et connaissances des médecins hospitaliers. *Médecine et maladies infectieuses* 2010; 40(11):625-31
- [44] <https://fr.statista.com/statistiques/623506/resistance-antibiotique-deces-dans-lemonde/>
- [45] Haskouri S. résistance aux antibiotiques : mécanismes et évolution. Thèse doctorat en pharmacie. Rabat : université Mohammed V faculté de médecine et de pharmacie de Rabat, 2002, 104p.
- [46] Weiss K. la résistance bactérienne la nouvelle guerre froide. *Le médecin du Québec*, 2002, vol 37, n° 3, pp. 41-49.
- [47] Anaïs Veyssière. La résistance aux antibiotiques des bactéries les plus communément rencontrées dans les infections communautaires état des lieux en 2019. *Sciences du Vivant [q-bio]*. 2019. dumas- 02432394
- [48] Fernández-Riverón F, López Hernández J, Ponce-Martínez LM, Machado-Betarte C. Resistencia bacteriana. *Rev Cubana Med Milit.* 2003;32(1):44-48.

- [49] Van Hoek AH, Mevius D, Guerra B, Mullany P, Roberts AP, Aarts HJ. Acquired antibiotic resistance genes: an overview. *Front Microbiol.* 2011;2:203.
- [50] Livermore DM. Current epidemiology and growing resistance of gram negative pathogens. *Korean J Intern Med.* 2012;27:128-142.
- [51] Mosquito S, Ruiz J, Bauer JL, Ochoa TJ. Mecanismos moleculares de Resistencia antibiotic en Escherichia coli asociadas a diarrea. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2011;28(4):648-656.
- [52] Giedraitien A, Vitkauskien A, Naginien R, Pavilionis A. Antibiotic resistance mechanisms of clinically important bacteria. *Medicina (kaunas).* 2011;47(3):137-146.
- [53] Les procaryotes. [En ligne]. Disponible sur www.medecineamiens.fr/.../01_Introduction_a_la_bacteriologie.ppt. (s.d.).
- [54] Leclercq B. (Villejuif, 21/11/1996). Mesures d'isolement géographique et technique chez les malades porteurs de bactéries multirésistantes aux antibiotiques en réanimation. XVIe Conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence. . *Prévention des infections à bactéries multirésistantes.*
- [55] Fuchs LY, Chihu L, Conde C, González VM, Noguez AH, Calderon E, *et al.* Mecanismos moleculares de la resistencia bacteriana. *Salud Publica Mex.* 1994;36:428-438.
- [56] De la Fuente CM, Dauros SP, Bello TH, Domínguez YM, Mella MS, Sepúlveda AM, *et al.* Mutations in gyrA and gyrB genes among strains of Gramnegative bacilli isolated from Chilean hospitals and their relation with resistance to fluoroquinolones. *Rev Med Chil.* 2007;135(9):1103-1110.

- [57] Lim KT, Hanifah YA, Yusof M, Thong KL. ermA, ermC, tetM and tetK are essential for erythromycin and tetracycline resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from a tertiary hospital in Malaysia. *Indian J Med Microbiol.* 2012;30(2):203- 207.
- [58] Lessard IA, Walsh CT. VanX. (1999 Sep 28). A bacterial D-alanyl-D-alanine dipeptidase: resistance, immunity, or survival function. . *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96(20):11 028-32.
- [59] LOUREIRO, R.J., ROQUE, F., RODRIGUES, A.T., HERDEIRO, M.T., RAMALHEIRA, E. **O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução.** *Revista Portuguesa de Saúde Pública*, 34:1 (2016) 77-84.
- [60] WORLD HEALTH ORGANIZATION – **Antibiotic resistance – Key facts.** 2018: <https://www.who.int/newsroom/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>
- [61] WORLD HEALTH ORGANIZATION – **High levels of antibiotic resistance found worldwide, new data shows.** 2018. <https://www.who.int/news-room/detail/29-01-2018-high-levels-of-antibiotic-resistance-found-worldwide-new-data-shows>.
- [62] SMITH, R.A., M'IKANATHA, N.M., READ, A.F. – **Antibiotic Resistance: A Primer and Call to Action.** *Health Communication*, 30:3 (2015) 309-314.
- [63] BENNADI, D. – **Self-medication: A current challenge.** *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*, 5:1 (2013) 19-23.
- [64] RATHER, I.A., KIM, B., BAJPAI, V.K., PARK, Y. – **Self-medication and antibiotic resistance: Crisis, current challenges, and prevention.** *Saudi Journal of Biological Sciences*, 24:4 (2017) 808-812.

- [65] MACHOWSKA, A., LUNDBORG, C.S. – **Drivers of Irrational Use of Antibiotics in Europe.** International Journal of Environmental Research and Public Health, 16:1 (2018)27.
- [66] MORENO-GARCÍA, E., RODRÍGUEZ, J.G., PAÑO-PARDO J.R. – **Optimizing antimicrobial prescribing: a practical decalogue.** Revista Espanola de Quimioterapia, 30 (2017) 56-60.
- [67] SIMÕES, A.S., ALVES, D.A., GREGÓRIO, J., COUTO, I., DIAS, S., PÓVOA, P.,
- [68] VIVEIROS, M., GONÇALVES, L., LAPÃO, L.V. – **Fighting antibiotic resistance in Portuguese hospitals: Understanding antibiotic prescription behaviours to better design antibiotic stewardship programmes.** Journal of Global Antimicrobial Resistance, 13 (2018) 226-230.
- [69] ROGERS B.A., AMINZADEH, Z., HAYASHI, Y., PATERSON, D.L. – **Country-to- Country Transfer of Patients and the Risk of Multi-Resistant Bacterial Infection.** Clinical Infectious Diseases, 53:1 (2011) 49-56.
- [70] SCHWARTZ, K.L., MORRIS, S.K. – **Travel and the Spread of Drug-Resistant Bacteria.** Current Infectious Disease Reports, 20:9 (2018) 29.
- [71] PELAT, C., KARDAŚ-SŁOMA, L., BIRGAND, G., RUPPÉ, E., SCHWARZINGER, M., ANDREMONT, A., LUCET, J., YAZDANPANA, Y. – **Hand Hygiene, Cohorting, or Antibiotic Restriction to Control Outbreaks of Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae.** Infection control & hospital epidemiology, 37:3 (2016) 272-280.

- [72] BIRNBACH, D.J., ROSEN, L.F., FITZPATRICK, M., ARHEART, K.L., MUNOZ-PRICE, L.S. – **An evaluation of hand hygiene in an intensive care unit: Are visitors a potential vector for pathogens?**. Journal of Infection and Public Health, 8:6 (2015) 570-574.
- [73] AL-MAANI, A., AL-ABRI, S. S. – **Hand hygiene in an era of healthcare complexity and antimicrobial resistance**. Journal of Infection and Public Health, 11:2 (2018) 151-152.
- [74] BACANLI, M., BAŞARAN, N. – **Importance of antibiotic residues in animal food**. Food and Chemical Toxicology, 125 (2019) 462-466.
- [75] TAMANG, M. D., SUNWOO, H., JEON, B. – **Phage-mediated dissemination of virulence factors in pathogenic bacteria facilitated by antibiotic growth promoters in animals: a perspective**. Animal Health Research Reviews, 18:2, (2017) 160-166.
- [76] MOREHEAD, M. S., SCARBROUGH, C. – **Emergence of Global Antibiotic Resistance**. Primary Care: Clinics in Office Practice, 45:3 (2018) 467-484.
- [77] MARSHALL, B. M., LEVY, S.B. – **Food animals and antimicrobials: impacts on human health**. Clinical microbiology reviews, 24:4 (2011) 718-33.
- [78] CARVALHO, I.T., SANTOS, L. – **Antibiotics in the aquatic environments: A review of the European scenario**. Environmental International, 94 (2016) 736-757.62
- [79] LARSSON, D.G.J. – **Antibiotics in the environment**. Upsala journal of medical sciences, 119:2 (2014) 108-112.

- [80] MANYI-LOH, C., MAMPHWELI, S., MEYER, E., OKOH, A. – **Antibiotic Use in Agriculture and Its Consequential Resistance in Environmental Sources: Potential Public Health Implications.** *Molecules*, 23:4 (2018) 795.
- [81] FICK, J., SÖDERSTRÖM, H., LINDBERG, R.H., PHAN, C., TYSKLIND, M., LARSSON, D.G.J. – **Contamination of surface, ground, and drinking water from pharmaceutical production.** *Environmental Toxicology and Chemistry*, 28:12 (2009) 2522-2527.
- [82] MANAIA, C.M., MACEDO, G., FATTA-KASSINOS, D., NUNES, O.C. **Antibiotic resistance in urban aquatic environments: can it be controlled?** *Applied Microbiology and Biotechnology*, 100 (2016) 1543-1557.
- [83] <https://www.afro.who.int/node/9056>
- [84] HARBOTTLE, H., THAKUR, S., ZHAO, S., WHITE, D.G. – **Genetics of antimicrobial resistance.** *Animal Biotechnology*, 17:2 (2006) 111-124.
- [85] WOODFORD, N., ELLINGTON, M.J. – **The emergence of antibiotic resistance by mutation.** *Clinical Microbiology and Infection*, 13:1 (2007) 5-18.
- [86] GORDO, I., PERFEITO, L., SOUSA, A. – **Fitness Effects of Mutations in Bacteria.** *Journal of Molecular Microbiology and Biotechnology*, 21 (2011) 20-35.
- [87] TENOVER, F.C. – **Mechanisms of Antimicrobial Resistance in Bacteria.** *American Journal of Medicine*, 119:6A (2006) S3-S10.

- [88] UNISSA, A.N., SUBBIAN, S., HANNA, L.E., SELVAKUMAR, N. – **Overview on mechanisms of isoniazid action and resistance in Mycobacterium tuberculosis.** *Infection, Genetics and Evolution*, 45 (2016) 474-492.
- [89] NASIRI, M.J., HAEILI, M., GHAZI, M., GOUDARZI, H., PORMOHAMMAD, A., FOOLADI, A., FEIZABADI, M. – **New Insights in to the Intrinsic and Acquired Drug Resistance Mechanisms in Mycobacteria.** *Frontiers in Microbiology*, 8 (2017) 681.
- [90] LAWRENCE, J.G. – **Horizontal and Vertical Gene Transfer: The Life History of Pathogens.** *Contributions to Microbiology*, 12 (2005) 255-271.
- [91] ANDERSSON, D.I., HUGHES, D. – **Selection and Transmission of Antibiotic-Resistant Bacteria.** *Microbiology Spectrum*, 5:4 (2017).
- [92] SOUCY, S.M., HUANG, J., GOGARTEN, J.P. – **Horizontal gene transfer: building the web of life.** *Nature Reviews Genetics*, 16:8 (2015) 472-482.
- [93] JUHAS, M. – **Horizontal gene transfer in human pathogens.** *Critical Reviews in Microbiology*, 41:1 (2015) 101-108.
- [94] DAUBIN, V., SZÖLLŐSI, G.J. – **Horizontal Gene Transfer and the History of Life.** *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 8:4 (2016) a018036.
- [95] PANG, Z., RAUDONIS, R., GLICK, B.R., LIN, T, CHENG, Z. – **Antibiotic resistance in Pseudomonas aeruginosa: mechanisms and alternative therapeutic strategies.** *Biotechnology Advances*, 37:1 (2019) 177-192.
- [96] HEUER, H., SMALLA, K. – **Horizontal gene transfer between bacteria.** *Environmental Biosafety Research*, 6 (2007) 3-13.

- [97] WOODFORD, N., TURTON, J.F., LIVERMORE, D.M. – **Multiresistant Gramnegative bacteria: the role of high-risk clones in the dissemination of antibiotic resistance.** FEMS Microbiology Reviews, 35:5 (2011) 736-755.
- [98] WORLD HEALTH ORGANIZATION – **Antimicrobial resistance – Key facts.** 2018. [Acedido a 6 de abril de 2020]. Disponível na internet: <https://www.who.int/en/newsroom/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
- [99] WATKINS, R.R., BONOMO, R.A. – **Overview: Global and Local Impact of Antibiotic Resistance.** Infectious Disease Clinics of North America, 30:2 (2016) 313-322.
- [100] LAXMINARAYAN, R., DUSE A., WATTAL, C., ZAIDI, A.K.M., WERTHEIM, H.F.L., SUMPRADIT, N., Vlieghe, E., HARA, G.L., GOULD, I.M., GOOSSENS, H., GREKO, C., SO. A.D., BIGDELI, M., TOMSON, G., WOODHOUSE, W., OMBAKA, E., PERALTA, A.Q., QAMAR, F.N., MIR, F., KARIUK, S., BHUTTA, Z.A., COATES, A., BERGSTROM, R., WRIGHT, G.D., BROWN, E.D., CARS, O. – **Antibiotic resistance—the need for global solutions.** The Lancet Infectious Diseases Commission, 13:12 (2013) 1057-1098.
- [101] BLASER, M.J. – **Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome.** Science, 352:6285 (2016) 544-545.
- [102] SOMMER, M.OA, DANTAS, G. – **Antibiotics and the resistant microbiome.** Current Opinion in Microbiology, 14:5 (2011) 556-563.
- [103] BENGTTSSON, B, GREKO, C. – **Antibiotic resistance—consequences for animal health, welfare, and food production.** Upsala Journal of Medical Sciences, 119:2 (2014) 96-102.

- [104] DADGOSTAR, P. – **Antimicrobial Resistance: Implications and Costs.** *Infection and Drug Resistance*, 12 (2019) 3903-3910.
- [105] BARRIERE, S.L. – **Clinical, economic and societal impact of antibiotic resistance.** *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 16:2 (2015) 151-153.
- [106] Durand, A., C. Dupré, and L. Robriquet, . (2016.). Faut-il isoler les patients porteurs de BMR? *Réanimation*. 25(3): p. 318-327.
- [107] E, J.-P. (s.d.). « une relecture de la découverte des antibiotiques ». *In* <http://www3.biusante.parisdescartes.fr/revue-hsm/index.lasDs> (*Paris F*).
- [108] Faculté de médecine Pierre et Marie Curie. Bactériologie.[En ligne]. Disponible sur <http://www.chups.jussieu.fr/polys/bacterio/bacterio/index.html> . (s.d.).
- [109] Falagas ME, Karageorgopoulos DE. (2008,). Pandrug resistance (PDR), extensive drugresistance (XDR), and multidrug resistance (MOR) among Gramnegative 159 bacilli: need for international harmonization in terminology. . *Clin Infect Dis*, 46, p. 11 21 -1 1 22; *author reply 11 22*.
- [110] Falagas ME, Koletsi PK, B11 Ziotis LA. (2006,). The diversity of definitions of multidrugresistant (MOR) and pandrug-resistant (PDR) *Acinetobacter baumannii* and. *J Med Microbiol*, , 55, p. 1 61 9-1 629.
- [111] Fleming A. Pénicilline, Discours de la conference du prix nobel. Available from: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1945/fleming-facts.html. 1945. (s.d.).
- [112] MURRAY, A.K (2020). “The Novel Coronavirus COVID-19 Outbreak: Global Implications for Antimicrobial Resistance”, *Frontiers in Microbiology*. 11, 1020.

- [113] CLANCY, C. J., y NGUYEN, M. H. (2020): “Coronavirus disease 2019, superinfections, and antimicrobial development: what can we expect?”, *Clinical infectious diseases*, 71(10), pp. 2736-2743.
- [114] O’Neill, J. (2014) Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations. <https://www.who.int/news/item/29-04-2019-new-report-calls-for-urgent-action-to-avert-antimicrobial-resistance-crisis>
- [115] DE OLIVEIRA, D. M., FORDE, B. M., KIDD, T. J., HARRIS, P. N., SCHEMBRI, M. A., BEATSON, S. A., Y WALKER, M. J. (2020): “Antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens”, *Clinical microbiology reviews*, 33(3), e00181-19.
- [116] BOUCHER, H.W. y COREY, G.R. (2008): “Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*”, *Clinical Infection Diseases*, 46(5), pp. 344-349.
- [117] NAYLOR, N. R., ATUN, R., ZHU, N., KULASABANATHAN, K., SILVA, S., CHATTERJEE, A., KNIGHT, G. M., y ROBOTHAM, J. V. (2018): “Estimating the burden of antimicrobial resistance: a systematic literature review”, *Antimicrobial resistance and infection control*”, 7, 58.
- [118] ECDC, 2019. <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>
- [119] HOLMES, A. H., MOORE, L. S., SUNDSFJORD, A., STEINBAKK, M., REGMI, S., KARKEY, A. y PIDDOCK, L. J. (2016): “Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance”, *The Lancet*, 387(10014), pp. 176-187.
- [120] WHO Regional Office for Europe/European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 – 2020 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022.

- [121] Ebomah KE, Okoh AI. An African perspective on the prevalence, fate and effects of carbapenem resistance genes in hospital effluents and wastewater treatment plant (WWTP) final effluents: A critical review. *Heliyon*. 2020 May 7;6(5):e03899. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e03899. PMID: 32420480; PMCID: PMC7215200.
- [122] Navarro F, Miró E, Mirelis B. Interpretive reading of enterobacteria antibiograms. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:638–45.
- [123] Martínez-Martínez L. ESBL and permeability barrier. *Clin Microbiol Infect*. 2008;13 Suppl 5:82–9.
- [124] Martínez-Martínez L, Pascual A, Jacoby GA. Quinolone resistance from a trans-ferable plasmid. *Lancet*. 1998;351:797–9.
- [125] Thomson KS. Extended-spectrum-beta-lactamase, AmpC, and carbapenemase issues. *J Clin Microbiol*. 2010;48:1019–25.
- [126] Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: A clinical update. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18:657–86.
- [127] Rodríguez-Baño J, Pascual A. Clinical significance of extended spectrum beta-lactamases. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2008;6:671–83.
- [128] Mirellis B, Navarro F, Miro E, Mesa RJ, Coll P, Prats G. Community transmission of extended-spectrum B-lactamase. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:1024–5.
- [129] Horcajada JP, Fariñas MC. Involvement of bacterial resistances in community-acquired urinary infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:1–3.

- [130] Cantón R, Oliver A, Coque TM, Varela MC, Pérez-Díaz JC, Baquero F. Epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacter* isolates in a Spanish hospital during a 12-year period. *J Clin Microbiol.* 2002;40:1237–43.
- [131] Hernández JR, Pascual A, Cantón R, Martínez-Martínez L, Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria (GEIH). *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productores de beta-lactamasas de espectro extendido en hospitales españoles (Proyecto GEIH-BLEE 2000). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003;21:77–82.
- [132] Hernández JR, Martínez-Martínez L, Cantón R, Coque TM, Pascual A, Spanish Group for Nosocomial Infections. *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamases in Spain: A nationwide study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:2122–5.
- [133] Valverde A, Coque TM, Sánchez-Moreno MP, Pintado V, Baquero F, Cantón R, et al. Dramatic increase in prevalence of fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* during non-outbreak situations in Spain. *J Clin Microbiol.* 2004;42:4769–75.
- [134] Rodríguez-Baño J, Alcalá JC, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP, et al. Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med.* 2008;168:1897–902.
- [135] Díaz MA, Hernández-Bello JR, Rodríguez-Baño J, Martínez-Martínez L, Calvo J, Blanco J, et al. Diversity of *Escherichia coli* strains producing extended-spectrum beta-lactamases in Spain: Second nationwide study. *J Clin Microbiol.* 2010;48:2840–5.

- [136] Ruiz de Alegría C, Rodríguez-Baño J, Cano ME, Hernández-Bello JR, Calvo J, Román E, et al. Klebsiella pneumoniae strains producing extended-spectrum beta-lactamases in Spain: Microbiological and clinical features. *J Clin Microbiol.* 2011;49:1134–6.
- [137] Blanco J, Mora A, Mamani R, López C, Blanco M, Dahbi G, et al. National survey of Escherichia coli causing extraintestinal infections reveals the spread of drug-resistant clonal groups O25b:H4-B2-ST131, O15:H1-D-ST393 and CGA-D-ST69 with high virulence gene content in Spain. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:2011–21.
- [138] Coelho A, Mora A, Mamani R, López C, González-López JJ, Larrosa MN, et al. Spread of Escherichia coli O25b:H4-B2-ST131 producing CTX-M-15 and SHV-12 with high virulence gene content in Barcelona (Spain). *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:517–26.
- [139] López-Cerero L, Bellido MD, Serrano L, Liró J, Cisneros JM, Rodríguez-Baño J, et al. Escherichia coli O25b:H4/ST131 are prevalent in Spain and are often not associated with ESBL or quinolone resistance. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31:385–8.
- [140] Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Martínez-Martínez L, Muniain MA, Perea EJ, et al. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli in nonhospitalized patients. *J Clin Microbiol.* 2004;42:1089–94.
- [141] Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, Hernández JR, Cisneros JM, Peña C, et al. Risk factors and prognosis of nosocomial bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli. *J Clin Microbiol.* 2010;48:1726–31.

- [142] Ben-Ami R, Rodríguez-Baño J, Arslan H, Pitout JD, Quentin C, Calbo ES, et al. A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2009;49:682–90.
- [143] Peralta G, Lamelo M, Alvarez-García P, Velasco M, Delgado A, Horcajada JP, et al. Impact of empirical treatment in extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. bacteremia. A multicentric cohort study. *BMC Infect Dis*. 2012;12:245.
- [144] Jacoby GA. AmpC beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22:161–82.
- [145] Miró E, Agüero J, Larrosa MN, Fernández A, Conejo MC, Bou G, et al. Prevalence and molecular epidemiology of acquired AmpC β -lactamases and carbapenemases in Enterobacteriaceae isolates from 35 hospitals in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32:253–9.
- [146] Rodríguez-Baño J, Miró E, Villar M, Coelho A, Gozalo M, Borrell N, et al. Colonisation and infection due to Enterobacteriaceae producing plasmid-mediated AmpC β -lactamases. *J Infect*. 2012;64:176–83.
- [147] Cantón R, Akóva M, Carmeli Y, Giske CG, Glupczynski Y, Gniadkowski M, et al. Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:413–31.
- [148] Miriagou V, Cornaglia G, Edelstein M, Galani I, Giske CG, Gniadkowski M, et al. Acquired carbapenemases in Gram-negative bacterial pathogens: Detection and surveillance issues. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:112–22.
- [149] Paño-Pardo JR, Ruiz-Carrascoso G, Navarro-San Francisco C, Gómez-Gil R, Mora-Rillo M, Romero-Gómez MP, et al. Infections caused by OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary hospital in Spain in the setting of a prolonged, hospital-wide outbreak. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68:89–96.

- [150] Pitart C, Solé M, Roca I, Fàbrega A, Vila J, Marco F. First outbreak of plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing OXA-48 beta-lactamase in *Klebsiella pneumoniae* in Spain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:4398–401.
- [151] Rodríguez-Baño J, Picón E, Navarro MD, López-Cerero L, Pascual A, ESBL-REIPI Group. Impact of changes in CLSI and EUCAST breakpoints for susceptibility in bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:894–900.
- [152] Endimiani A, Luzzaro F, Perilli M, Lombardi G, Coli A, Tamborini A, et al. Bacteremia due to *Klebsiella pneumoniae* isolates producing the TEM-52 extended-spectrum beta-lactamase: treatment outcome of patients receiving imipenem or ciprofloxacin. *Clin Infect Dis.* 2004;38:243–51.
- [153] Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Retamar P, Picón E, Pascual A. Beta-lactam/beta-lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: a post hoc analysis of prospective cohorts. *Clin Infect Dis.* 2012;54:167–74.
- [154] Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, et al. Bloodstream infections due to extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:4574–81.
- [155] ALÓS, J. I. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 2015.
- [156] LEHAR, S. M. et al. Novel antibody-antibiotic conjugate eliminates intracellular *S. aureus*. *Nature*, v. 527, n. 7578, p. 323–8, 2015.

- [157] REITER, K. C. et al. Rifampicin fails to eradicate mature biofilm formed by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2012.
- [158] Athliamai Bitrus, A., Mayowa Peter, O., Adamu Abbas, M., y Dauda Goni, M. (2018). *Staphylococcus aureus*: a review of antimicrobial resistance mechanisms.
- [159] Grace, D. y Fetsch, A. (2018). *Staphylococcus aureus*—a foodborne pathogen. *Epidemiology, detection, characterization, prevention, and control: an overview*.
- [160] Li, X., Xiong, Y., Fan, x., Feng, P., Tang, H. y Xhou, T. (2012). The role of *femA* regulating gene on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical isolates. *Médecine et maladies infectieuses*, 45(5), 218-225.
- [161] NAVES, K. S. C.; TRINDADE, N. V. DA; GONTIJO FILHO, P. P. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: risk factors and clinical outcome in non-intensive-care units.
- [162] Lina G. Cattoir V. Les bactéries à Gram positives multirésistantes : probabilités de résistance ? Que craindre ? *Bull, Acad, Natle Méd.* 2014, vol 198, n°3, pp. 427-438, séance du 4 mars 2014.
- [163] NARCISO, A. et al. Susceptibility to antibiotics of bacteria responsible for uncomplicated cystitis: a comparative study of isolates from 2008 and 2010.
- [164] Perez-Trallero E, Aldamiz-Echeverria L, Perez-Yarza EG. Meningococci with increased resistance to penicillin [letter]. *Lancet* 1990; 335:1096.
- [165] Mendelman PM, Caugant DA, Kalaitzoglou G, et al. Genetic diversity of penicillin G-resistant *Neisseria meningitidis* from Spain. *Infect Immun* 1989; 57:1025-9.

- [166] Cooper ER, Ellison RT III, Smith GS, Blaser MJ, Reller LB, Paisley JW. Rifampin-resistant meningococcal disease in a contact patient given prophylactic rifampin.
- [167] Unemo M, Shafer W M. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the 21st Century: past, evolution, and future. *Clin Microbiol Rev.* 2014; 27(3): 587-613. <https://doi.org/10.1128/CMR.00010-14>.
- [168] Lewis D A. The gonococcus fights back: is this time a knock out? *Sex Trans Infect.* 2010 Nov 1; 86(6): 415-21. doi: 10.1136/sti.2010.042648.
- [169] Palace S G, Wang Y, Rubin D H F, Welsh M A, Mortimer T D, Cole K, et al. RNA polymerase mutations cause cephalosporin resistance in clinical *Neisseria gonorrhoeae* isolates. *eLife* 2020 Feb 3; 9: 1-22. <https://dx.doi.org/10.7554/eLife.51407>.
- [170] Vakulenko SB, Mobashery S. Versatility of aminoglycosides and prospects for their future. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16(3): 430-50. <https://dx.doi.org/10.1128/CMR.16.3.430-450.2003>.
- [171] Hu M, Nandi S, Davies C, Nicholas R A. High-level chromosomally mediated tetracycline resistance in *Neisseria gonorrhoeae* results from a point mutation in the *rpsJ* gene encoding ribosomal protein S10 in combination with the *mtrR* and *penB* resistance determinants.
- [172] Belland R J, Morrison S G, Ison C, Huang W M. *Neisseria gonorrhoeae* acquires mutations in analogous regions of *gyrA* and *parC* in fluoroquinolone-resistant isolates.
- [173] Alm R A, Lahiri S D, Kutschke A, Otterson L G, McLaughlin R E, Whiteaker J D, et al. Characterization of the novel DNA gyrase inhibitor AZD0914: low resistance potential and lack of cross-resistance in *Neisseria gonorrhoeae*.

- [174] Costa-Lourenço AP, Santos KT, Moreira BM, Fracalanza SE, Bonelli RR. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: history, molecular mechanisms and epidemiological aspects of an emerging global threat. *Brazilian journal of microbiology*. 2017;48(4):617-28.
- [175] Sednaoui P, Goubard A. Rapport d'activité 2011 CNR des Gonocoques [en ligne]. Institut Alfred Fournier. 2011.
- [176] Heinz, E. The return of Pfeiffer's bacillus: Rising incidence of ampicillin resistance in *Haemophilus influenzae*. *Microb. Genom*. 2018.
- [177] Tristram, S.; Jacobs, M.R.; Appelbaum, P.C. Antimicrobial Resistance in *Haemophilus influenzae*. *Clin. Microbiol. Rev*. 2007.
- [178] Su, PY., Huang, AH., Lai, CH. et al. Extensively drug-resistant *Haemophilus influenzae* – emergence, epidemiology, risk factors, and regimen. *BMC Microbiol* 20, 102 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12866-020-01785-9>
- [179] Roca I, Espinal P, Vila-Farrés X, Vila J. The *Acinetobacter baumannii* oxymoron: Commensal hospital dweller turned pan-drug-resistant menace. *Front Micro-biol*. 2012;3:148.58
- [180] Vila J, Pachón J. Therapeutic options for *Acinetobacter baumannii* infections: An update. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13:2319–36
- [181] Liñares J, Ardanuy C, Pallares R, Fenoll A. Changes in antimicrobial resistance, serotypes and genotypes in *Streptococcus pneumoniae* over a 30-year period. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:402-10.
- [182] Farrell DJ, Castanheira M, Mendes RE, Sader HS, Jones RN. In vitro activity of ceftaroline against multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*: a review of published studies and the AWARE Surveillance Program (2008-2010). *Clin Infect Dis*. 2012;55 Suppl 3:S206-14.

- [183] Jones RN, Schuchert JE, Mendes RE. Dalbavancin activity when tested against *Streptococcus pneumoniae* isolated in medical centers on six continents (2011 to 2014). *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60:3419-25.
- [184] Gravey F, Galopin S, Grall N, Auzou M, Andremont A, Leclercq R, et al. Lincosamide resistance mediated by *lnu(C)* (L phenotype) in a *Streptococcus anginosus* clinical isolate. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68:2464-7.
- [185] Cornick JE, Bentley SD. *Streptococcus pneumoniae*: the evolution of antimicrobial resistance to beta-lactams, fluoroquinolones and macrolides. *Microbes Infect.* 2012;14:573-83.
- [186] Serragui S. Derraji S. Mahassine F. Cherrah Y. Résistance bactérienne : états des lieux au Maroc. *Maroc Médical.* 2013, tome 35 n°3, pp.199-205.
- [187] KNIGHT, G. M., GLOVER, R. E., MCQUAID, C. F., OLARU, I. D., GALLANDAT, K., LECLERC, Q. J., y CHANDLER, C. I. (2021): “Antimicrobial resistance and COVID-19: Intersections and implications”, *ELife*, 10, p. e64139.
- [188] GUERIN, P. J., SINGH-PHULGENDA, S., y STRUB-WOURGAFT, N. (2020): “The consequence of COVID-19 on the global supply of medical products.
- [189] MAILLARD, J. Y., BLOOMFIELD, S. F., COURVALIN, P., ESSACK, S. Y., GANDRA, S., GERBA, C. P., RUBINO, J. R., y SCOTT, E. A. (2020): “Reducing antibiotic prescribing and addressing the global problem of antibiotic resistance by targeted hygiene in the home and everyday life settings: A position paper”, *American journal of infection control*, 48(9), pp. 1090–1099.

- [190] GARCIA-VIDAL, C., SANJUAN, G., MORENO-GARCÍA, E., PUERTA-ALCALDE, P., GARCIA-POUTON, N., CHUMBITA, M. y TORRES, A. (2021): “Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study”, *Clinical Microbiology and Infection*, 27(1), pp. 83-88.
- [191] LANSBURY, L., LIM, B., BASKARAN, V. y LIM, W. S. (2020): “Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis”, *Journal of Infection*, 81(2), pp. 266-275.
- [192] LANGFORD, B. J., SO, M., RAYBARDHAN, S., LEUNG, V., WESTWOOD, D., MACFADDEN, D. R. y DANEMAN, N. (2020): “Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis”, *Clinical Microbiology and Infection*, 26(12), pp. 1622-1629.
- [193] GONZALEZ-ZORN, B. (2021): “Antibiotic use in the COVID-19 crisis in Spain”, *Clinical Microbiology and Infection*, 27(4), pp. 646-647.
- [194] RHOUMA, M., TESSIER, M., AENISHAENSLIN, C., SANDERS, P. y CARABIN, H. (2021): “Should the Increased Awareness of the One Health Approach Brought by the COVID-19 Pandemic Be Used to Further Tackle the Challenge of Antimicrobial Resistance?”, *Antibiotics*, 10(4), 464.
- [195] WANG, J., DOU, X., SONG, J., LYU, Y., ZHU, X., XU, L y SHAN, A. (2019): “Antimicrobial peptides: Promising alternatives in the post feeding antibiotic era”, *Medicinal research reviews*, 39(3), pp. 831-859.
- [196] MAGANA, M., PUSHPANATHAN, M., SANTOS, A. L., LEANSE, L., FERNANDEZ, M., IOANNIDIS, A. y TEGOS, G. P. (2020): “The value of antimicrobial peptides in the age of resistance”, *The Lancet Infectious Diseases*, 20, pp. 206-230

- [197] GORDILLO-ALTAMIRANO, F. L., y BARR, J. J. (2019): “Phage therapy in the postantibiotic era”, *Clinical microbiology reviews*, 32(2), pp. 00066-18.
- [198] ROSINI, R., NICCHI, S., PIZZA, M., y RAPPUOLI, R. (2020): “Vaccines Against Antimicrobial Resistance”, *Frontiers in immunology*, 11, 1048.
- [199] TEKLE, Y. I., NIELSEN, K. M., LIU, J., PETTIGREW, M. M., MEYERS, L. A., GALVANI, A. P., & TOWNSEND, J. P. (2012): “Controlling antimicrobial resistance through targeted, vaccine-induced replacement of strains”, *PLoS One*, 7(12), e50688.
- [200] PARAJE, M. G. (2011): “Antimicrobial resistance in biofilms”. en A. MENDEZ-VILAS *Science against microbial pathogens: communicating current research and technological advances*, Formatex Research Centre, 2, pp. 734-736.
- [201] ABRIOUEL, H., LERMA, L. L., MONTORO, B. P., ALONSO, E., KNAPP, C. W., GÓMEZ, N. C. y BENOMAR, N. (2018): “Efficacy of “HLE”—a multidrug efflux-pump inhibitor—as a disinfectant against surface bacteria”, *Environmental research*, 165, pp.133-139.
- [202] O’Neal J. Tackling drug-resistant infections globally: Final report and Recommendations. Review on antimicrobial Resistance, May 2016.
- [203] Mather AE, Reeve R, Mellor DJ, Matthews L, Reid-Smith RJ, Dutil L, et al. Detection of rare antimicrobial resistance profiles by active and passive surveillance approaches.
- [204] Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance.

- [205] Centers for Disease Prevention and Control. Guidelines for Environmental Infection Control in Health-Care Facilities. Atlanta, 2003
- [206] Robinson TP, Bu DP, Carrique-Mas J, Fèvre EM, Gilbert M, Grace D, et al. Antibiotic resistance is the quintessential One Health issue. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2016;110:377-80.
- [207] Antimicrobial Resistance and Healthcare-associated Infections Programme. <https://ecdc.europa.eu/en/about-us/who-we-are/disease-programmes/antimicrobial-resistance-and-healthcare-associated>.
- [208] Camou Teresa, Zunino Pablo, Hortal María. Alarma por la resistencia a antimicrobianos: situación actual y desafíos. *Rev. Méd. Urug.* [Internet]. 2017
- [209] García-Lamberechts E.J., González-del Castillo J., Hormigo-Sánchez A.I., Núñez-Orantos M.J., Candel F.J., Martín-Sánchez F.J.. Factores predictores del fracaso al tratamiento antibiótico empírico. *Anales Sis San Navarra*
- [210] European Commission. EU Action on Antimicrobial Resistance https://health.ec.europa.eu/antimicrobial-resistance/eu-action-antimicrobial-resistance_en
- [211] Organización Mundial de la Salud. Plan de Acción Mundial sobre la Resistencia a los Antimicrobianos. Ginebra:OMS; 2016
- [212] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Plan Estratégico y de Acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos. Madrid: Plan Nacional Resistencia Antibióticos; 2014
- [213] De La Poza Abad M, Dalmau GM, Bakedano MM, González AIG, Criado YC, Anadón SH, et al. Prescription strategies in acute uncomplicated respiratory infections a randomized clinical trial. *JAMA Internal Medicine*

- [214] AEMPS. Plan Nacional Frente a la Resistencia a los Antibióticos 2019-2021. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
- [215] DYAR, O.J., HUTTNER, B., SCHOUTEN, J., PULCINI, C., ESGAP – **What is antimicrobial stewardship?**. *Clinical Microbiology and Infection*, 23:11 (2017) 793-798.
- [216] LLOR, C., BJERRUM, L. – **Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem.** *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 5:6 (2014) 229-241.
- [217] HOOTON, T.M., LEVY, S.B. – **Antimicrobial Resistance: A Plan of Action for Community Practice.** *American Family Physician*, 63:6 (2001) 1087-1097.
- [218] PARENTE, D.M., MORTON, J. – **Role of the Pharmacist in Antimicrobial Stewardship.** *Medical Clinics of North America*, 102:5 (2018) 929-936.
- [219] ESSACK, S., BELL, J., SHEPHARD, A. – **Community pharmacists— Leaders for antibiotic stewardship in respiratory tract infection.** *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 43:2 (2018) 302-307.
- [220] WORLD HEALTH ORGANIZATION – **How to reduce the spread of antibiotic resistance.** <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/news/news/2012/11/antibiotic-resistance-a-growing-threat/how-to-reduce-the-spread-of-antibiotic-resistance>
- [221] CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION – **Protect Yourself and Your Family.** 2020: https://www.cdc.gov/drugresistance/protecting_yourself_family.html
- [222] LEE, C., CHO, I.H., JEONG, B.C., LEE, S.H. – **Strategies to Minimize Antibiotic Resistance.** *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 10:9 (2013) 4274-4305.

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 107

سنة : 2023

تطور المقاومة البكتيرية للمضادات الحيوية واستراتيجية الوقاية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2023

من طرف

السيد معتز العماري

المزاد في 19 شتنبر 1998 بطنجة

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : مقاومة المضادات الحيوية؛ البكتيريا؛ التطور؛ استراتيجية الوقاية

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد أحمد كاوي

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيد ميمون زوهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

عضوة

السيدة مريم الشادلي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

عضوة

السيدة سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية