



République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة أبو بكر بلقايد- تلمسان
Université ABOUBEKR BELKAID – TLEMEN
كلية علوم الطبيعة والحياة، وعلوم الأرض والكون
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, et Sciences de la Terre et de l'Univers
Département de Biologie

MÉMOIRE

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

Option: Microbiologie Et Contrôle de Qualité

Présenté par

M^{elle} AMEUR Fatima Zohra

&

M^{elle} BESSEGHIR Saliha

Thème

**Étude de la résistance aux antibiotiques chez les
bactéries à Gram négatif isolées aux hôpitaux de
la wilaya de Tlemcen**

Soutenu publiquement le 09/07/2024,

devant le jury composé de :

Présidente	Dr BENDIMRED Nahida	Maître de conférences B	Université de Tlemcen
Examinatrice	Dr AYAD Amel	Maître de conférences B	Université de Tlemcen
Encadrante	Dr MERAD BOUDIA Esma	Maître de conférences B	Université de Tlemcen

Année universitaire 2023/2024

Dédicaces

Du profond de mon cœur, Je dédie ce modeste travail :

À mes très chers parents, véritables sources de vie, d'amour et d'affection.

À vous, qui êtes la lumière de mon cœur et l'éclat de mes yeux, qui m'apportez une tendresse infinie et qui êtes la raison de tous mes succès.

à ma mère « Ammaria »

A la personne qu'il me pousse vers l'avant et qu'il me donne l'espoir à vous mon père « Hachemi » tu représentes pour moi le symbole du sacrifice et la patience , que Dieu vous protège incha'Allah

À mes petits frères adorés, «Amine » et «Anes », et à ma douce sœur «Wiem». Vous êtes la joie de ma vie et ma source de motivation quotidienne. Merci de m'avoir entouré de votre amour et de votre énergie positive.

Je dédie cette réussite à ma grand-mère, que Dieu ait son âme, qui nous a quitté au début de notre aventure de mémoire. La main invisible qui a enlevé les épines de notre chemin, qui a supporté chaque moment de douleur que nous avons traversé, nous a soutenu en veillant tard dans la nuit pour notre bien-être, et s'est réveillée tôt pour prier pour nous.

Je tiens également à exprimer ma gratitude à toute ma famille, qui m'a entouré d'amour et de soutien tout au long de ce voyage

À mes très chères amies Lina, Yasmine et Ibtissem, merci infiniment pour votre soutien inconditionnel, vos mots d'encouragement et vos conseils précieux qui m'ont aidé dans les moments difficiles. Votre amitié et votre présence sont un cadeau précieux, je vous remercie du fond du cœur pour tout ce que vous faites.

Enfin, un grand merci à ma binôme Saliha, merci pour ta collaboration, ta camaraderie. Je suis profondément reconnaissant de t'avoir eue à mes côtés.

je remercie toutes les personnes qui m'ont aidé, de près ou de loin, avec tout mon amour et ma reconnaissance

Fatima Zohra

Dédicaces

Je remercie Dieu de m'avoir permis de réussir dans la réalisation de mon parcours universitaire et de mener à bien ce travail.

Je dédie ce mémoire à :

Mes chers parents , mon père Rabi yarahmeh et ma mère pour tous leurs efforts, leur soutien moral et leurs encouragements pour faire face à tous les défis et difficultés, et pour leur sacrifices, je vous remercie du fond du cœur .

J'aurais aimé que mon père soit témoin de ce succès, mais c'est la volonté de Dieu.

A ma sœur Cherifa, Mes deux frères Karim et Younes je les remercie pour leur soutien moral et leurs encouragements.

Aux deux familles de Besseghir et Mokeddem.

A mes nièces, Meriem et Safaa, que dieu leur accorde la réussite dans leur études et dans leur vie.

A mon binôme, je la remercie pour son aide et ses encouragements et je suis très fière de notre travail, Merci Fatima je te souhaite beaucoup de succès et de bonheur dans ta vie.

Saliha

Remerciement

On remercie,

Tout d'abord nous remercions Dieu, le tout puissant pour la volonté, la patience et le courage la santé, nécessaire à la réalisation de ce travail de recherche.

Notre encadrante,

Mme MESLI MERAD BOUDIA Esma

Tous les mots ne seront suffisants pour exprimer notre profonde gratitude et nos chaleureux remerciements à notre promotrice, nous sommes très reconnaissantes de votre gentillesse et votre aide, ainsi que précieux conseils et votre suggestion sur la rédaction de ce mémoire et votre complicité.

Que ce travail porte son fruit et vous soit l'expression de notre reconnaissance et notre profond respect.

Qu'il vous soit dédié...

A notre juge et président de Mémoire

Nous tenons également à remercier :

Mme BENDIMERAD Nahida

Nous souhaitons vous remercier d'avoir fait l'honneur d'accepter de présider le jury. Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

Ce travail est une opportunité unique pour exprimer notre gratitude la plus sincère à votre égard.

A notre jury de mémoire

Mme AYAD Amel,

Nous sommes profondément honorées par votre aimable acceptation de siéger parmi les membres de notre jury pour évaluer notre travail de mémoire.

Veuillez accepter cette expression de notre plus haute estime et de notre profond respect.

ملخص

يعتبر انتشار البكتيريا سالبة الجرام المقاومة للمضادات الحيوية في المستشفيات مشكلة صحية عامة خطيرة. تم عزل 57 سلالة بكتيرية، سواء سالبة الجرام (BGN) أو موجبة الجرام (BGP) في فترة مابين شهر فبراير و شهر ابريل ، في مستشفى جامعة تلمسان ومستشفى مغنية. من بين هذه السلالات، 18 سلالة تنتمي إلى عائلة المعويات، مما يمثل 58.03%، بينما 13 سلالة أي 41.93%، بكتيريا غير مخمرة ، وخاصة اسينيتوباكتار بوماني . تم عزل هذه البكتيريا من كلا المستشفيات المركز الاستشفائي الجامعي تلمسان و مستشفى مغنية انطلاقا من مصلحتين (الانعاش و الجراحة) المناطق الرئيسية للعزل هم عينات القسطرة البولية , الجروح, و تطلعات القصبه الهوائية و ايضا بيئة المريض (الاسرة , الطاولاتالخ).

اسينيتوباكتار بوماني هي النوع المهيمن 41.93 % متبوع بسيراسيا مارسيسانس 22.58% , اشيريشيا كولي 16.12 % , كلابسيلا بنومونيا 9.67 % , سلالات بروفيدونسيا ستوارتي , اونتيروباكتار س س ب , بروتتيوس فولقاريس , قدر معدل التردد بقيمة 3.22 % .

معدلات مقاومة المضادات الحيوية للسلالات المدروسة، التي تم تحديدها بواسطة طريقة انتشار الأقراص في الوسط الجلدي وفقاً لمعايير CA-SFM 2023 ، كما يلي: سيفوكسيتين (54.83%)، سيبروفلوكساسين (45.16%)، سيفترياكسون (41.93%)، بنسيلين (40%)، سلفاميثوكسازول/تريميثوبريم (38.71%)، أوفلوكساسين، جنتاميسين (16.13%) وسيفيكسيم (9.67%).

الكلمات المفتاحية : بكتيريا سالبة الغرام , مقاومة للمضادات الحيوية , المضادات الحيوية , البيتاكتامين

Résumé

La propagation des bactéries Gram négatif résistantes aux antibiotiques dans les hôpitaux constitue un grave problème de santé publique. Entre février et avril 2024, 57 souches bactériennes, à Gram négatif (BGN) et à Gram positif (BGP), ont été isolées au CHU de Tlemcen et à l'hôpital de Maghnia. Parmi celles-ci, 18 souches appartenaient à la famille des entérobactéries, représentant 58,03%, tandis que 13 souches, soit 41,93%, étaient des non-fermentants (BGNnF), notamment *Acinetobacter baumannii*. Ces bactéries ont été isolées à partir de deux services hospitaliers (réanimation et chirurgie), avec les principaux sites d'isolement qui sont les prélèvements de sondes urinaires, de plaies, d'aspirations trachéales, ainsi que de l'environnement du patient (lits, tables, etc.).

Acinetobacter baumannii était l'espèce la plus fréquente (41,93%), suivie de *Serratia marcescens* (22,58%), *E. coli* (16,12%) et *Klebsiella pneumoniae* (9,67%). Les souches de *Providencia stuartii*, *Enterobacter sp* et *Proteus sp* ont chacune présenté un taux de fréquence de 3,22%. Les taux de résistance aux antibiotiques des souches étudiées, déterminés par la méthode de diffusion des disques en milieu gélosé selon les normes du CA-SFM 2023, étaient les suivants : Céfoxitine (54,83%), Ciprofloxacine (45,16%), Céftriaxone (41,93%), Pénicilline (40%), sulfaméthoxazole/triméthoprim (38,71%), Ofloxacine, gentamicine (16,13%) et Céfixime (9,67%).

Les mots clé: bactéries à Gram négatif , résistance aux antibiotiques, antibiotiques, Béta-lactamines

Abstract

The spread of antibiotic-resistant Gram-negative bacteria in hospitals constitutes a serious public health issue. Between February and April 2024, 57 bacterial strains, both Gram-negative (GNB) and Gram-positive (GPB), were isolated at the University Hospital Center (CHU) of Tlemcen and the hospital of Maghnia. Among these, 18 strains belonged to the Enterobacteriaceae family, representing 58.03%, while 13 strains, or 41.93%, were non-fermenters (NF-GNB), notably *Acinetobacter baumannii*. These bacteria were isolated from two hospital departments (intensive care and surgery), with the main isolation sites being urinary catheter samples, wound swabs, tracheal aspirations, as well as the patient's environment (beds, tables, etc.).

Acinetobacter baumannii was the most frequent species (41.93%), followed by *Serratia marcescens* (22.58%), *E. coli* (16.12%), and *Klebsiella pneumoniae* (9.67%). Strains of *Providencia stuartii*, *Enterobacter sp.*, and *Proteus sp.* each had a frequency rate of 3.22%. The antibiotic resistance rates of the studied strains, determined by the disk diffusion method in agar medium according to CA-SFM 2023 standards, were as follows: Cefoxitin (54.83%), Ciprofloxacin (45.16%), Ceftriaxone (41.93%), Penicillin (40%), sulfamethoxazole/trimethoprim (38.71%), Ofloxacin, gentamicin (16.13%), and Cefixime (9.67%).

Keywords: Gram-negative bacteria, antibiotic resistance, antibiotics, beta-lactams.

Liste des Figures

Figure 1. principales familles d'antibiotique avec leur cible	5
Figure 2. squelette β -lactame	7
Figure 3. structure des différents squelettes à motif β -lactame.....	7
Figure 4. Structure générale des monobactams.....	9
Figure 5. Mécanisme d'action des β -lactamases à sérine active	15
Figure 6. Schéma des mécanismes de résistance aux antibiotiques grâce aux porines	16
Figure 7. Schéma des différentes familles de pompes d'efflux	17
Figure 8. Structure chimique de la polymyxine B et de la colistine	18
Figure 9. Schéma général des mécanismes de résistance aux antibiotiques Les bactéries possèdent différents modes de résistance aux antibiotiques.....	23
Figure 10. Différents mécanismes de résistance aux antibiotiques dans une bactérie Gram négative	24
Figure 11. les sites d'acétylation, d'adénylation et de phosphorylation des molécules d'aminoglycoside par les enzymes de modification.....	25
Figure 12. Différents prélèvement avant incubation	35
Figure 13. Identification des bactéries sur le gélose MacConkey.....	43
Figure 14. Schéma des antibiotiques	43
Figure 15. Répartition des bactéries à Gram négatif et à Gram positif à partir des prélèvements	44
Figure 16. Répartition de l'ensemble des espèces des bactéries isolées.....	44
Figure 17. Nombre de souches des BGN au niveau de chaque hôpital.....	45
Figure 18. Répartition des BGN au niveau du service de réanimation – Tlemcen.....	45
Figure 19. Répartition des BGN au niveau du service de réanimation – Maghnia.....	46
Figure 20. Répartition des BGN au niveau du service de Chirurgie –Tlemcen.....	46
Figure 21. Répartition des BGN au niveau du service de Chirurgie –Maghnia.....	46
Figure 22. Répartition des BGN en fonction des prélèvements (a) hôpital de Tlemcen (b) hôpital de Maghnia.....	47
Figure 23. Taux de résistance des BGN isolées vis-à-vis des antibiotiques testés	49
Figure 24. Taux de résistance d' <i>Acinetobacter baumannii</i> isolées vis-à-vis des antibiotiques testés.....	49

Figure25. Taux de résistance des entérobactéries isolées vis-à-vis des antibiotiques testés.....	50
Figure26. Taux de résistance de <i>Esherichia coli</i> et <i>Serratia marcescens</i> isolées vis-à-vis des antibiotiques testé..	51
Figure 27. Phénotype BLSE	51
Figure 28. Taux de résistance de <i>klebsiella pneumoniae</i> isolées vis-à-vis des antibiotiques testés.....	52

Liste des tableaux

Tableau 1. Classification des β -lactamases.....	14
Tableau 2. Classification des sulfamides en fonction du site d'action	19
Tableau 3. Résistances naturelles aux β -lactamines chez l'ordre des Enterobacterales.....	26
Tableau 4. principaux mécanismes acquis de résistances aux antibiotiques chez <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	33
Tableau 5. Sites de prélèvement au niveau de l'hôpital Centre hospitalo-universitaire Dr Tidjani Damerdji de Tlemcen.....	38
Tableau 6. Sites de prélèvement au niveau de l'hôpital Chaabane Hamdoun de Maghnia ...	39
Tableau 7. Étude des caractères biochimiques de milieu TSI	40
Tableau 8. Étude des caractères biochimiques de milieu Citrate de Simmons	41
Tableau 9. Répartition des bactéries à gram négatif en fonction des prélèvements de l'hôpital de Tlemcen.....	47
Tableau 10. Répartition des bactéries à gram négatif en fonction des prélèvements de l'hôpital de Maghnia.....	48

Liste des abréviations

AAC	Acetyltransferase Aminoglycoside
ABC	ATP-Binding Cassette
ADN	Acide désoxyribonucléique
AMC	Amoxicilline + acide clavulanique
AME	Enzymes modifiantes des aminoglycosides
AMG	Aminoglycoside
AMP	Ampicilline.
AMK	Amikacine
AmpC	Gène de céphalosporinase
ANT	Adenylyltransferase Aminoglycoside
APH	Phosphotransferase Aminoglycoside
ARN	Acide ribonucléique.
ARNr	Acide ribonucléique ribosomal
ARNm	Acide ribonucléique message
ATB	Antibiotique
A. T	Aspiration trachéale
AIM	Australian imipenemases
AZT	Aztréonam
BGN	Bactérie à Gram négatif
BLSE	β -lactamases à spectre étendu
C1G	Céphalosporines de première génération
C2G	Céphalosporines de deuxième génération
C3G	Céphalosporines de troisième génération
C4G	Céphalosporines de Quatrième génération
CAZ	Céftazidime
CA-SFM	Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CIP	Ciprofloxacine
CRO	Ceftriaxone
DO	Densité optique
DOR	Doripénème
EDTA	Acide éthylènediaminetétraacétique
FIX	Céfixime
FOX	Céfoxitine
FQ	Fluoroquinolones
FEP	Céfépime
GEN	Gentamicine
GP	Gram positif
gyrA	Gene encoding the enzyme; DNA gyrase
GIM	German imipenemases
I	Intermédiaire
IMI	Imépénème
IMP	Imipenemase
ISab1	Séquence d'insertion acide abscissic
KPC	<i>Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase</i>

KHM	Kyorin Unniversity Hospial imipenemase
LPS	Lipopolysaccharide
MβL	Metallo-β-lactamase.
MC	Mac Conkey
MH	Muller Hinton
MFS	Major Facilitator Superfamily
MATE	Multidrug And Toxic Compound Extrusion
MFS	Major facilitatorsuperfamily
MATE	Multidrug and toxic compound extrusion
MER	Meropéneme
NET	Nétilmécine
NDM	New Delhi metallo-β-lactamase
OFX	Ofloxacine
Omp	Outer membrane proteins.
OmpA	Outer membrane proteins A
OprD	Outer membrane Porin D
OXA	Oxacillinase
PAB	Acide para-amino benzoïque
PACE	Proteobacterial Antimicrobial Compound Efflux
ParC	Topoisomérase IV
ParE	Topoisomérase IV
PBP	Protéines de liaison à la pénicilline
PEN	Pénicilline
PLP	Protéine liant la pénicilline.
PIP	Piperacilline
PTZ	Piperacilline-tazobactam
qnr	Quinolone résistance
QRDR	Quinolone Resistance Determining Region
Rea tlm	Service de réanimation Tlemcen
Rea M	Service de réanimation Maghnia
RND	Résistance-Nodulation-Division
S	Sensible
SCN	<i>Staphylococcus</i> coagulase négatif
SIM	Seoul imipenemases
SMR	Small Multidrug Resistance
SMRSARM	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méthicilline
Spp	Espèce
SPM	São Paulo Metallo-β-lactamase
SXT	Trimethoprim-sulfamethoxazole
TopoIV	Topoisomérase
TCC	Ticarcilline-acide clavulanique
TIC	Ticarcilline
TOB	Tobramycine
TZ	Tazobactam
VIM	Verona Integron-encoded Metallo-β-lactamase

Table des matières

ملخص

Résumé

Abstrat

Liste des Figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction - 1 -

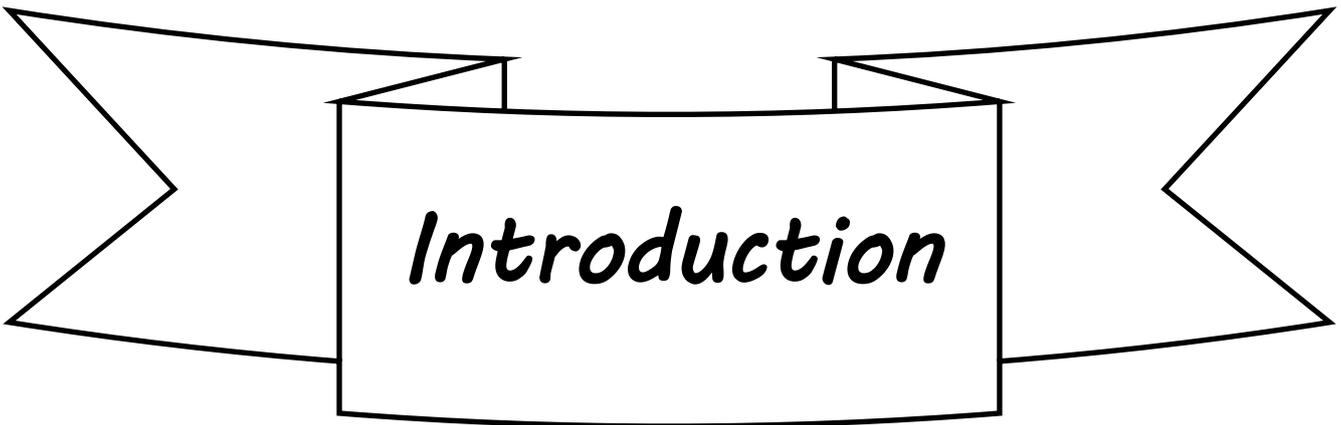
PREMIÈRE PARTIE : ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre 01: Les antibiotiques

1.1. Historique	- 3 -
1.2. Définition	- 3 -
1.3. Classification et mode d'action des antibiotiques	- 3 -
1.4. Principales cibles d'antibiotiques	- 4 -
1.4.1. Paroi bactérienne.....	- 4 -
1.4.2. Membrane plasmique.....	- 4 -
1.4.3. Synthèse des protéines	- 4 -
1.4.4. Acides nucléiques	- 4 -
1.4.4.1. Inhibition de la réplication de l'ADN par les quinolones	- 4 -
1.4.4.2. Inhibition de la synthèse de l'ARN par les rifamycine	- 5 -
1.4.5. Synthèse des folates	- 5 -
1.2. Famille des antibiotiques.....	- 5 -
1.2.1. β -lactamines.....	- 5 -
1.2.1.1. Définition.....	- 5 -
1.2.1.2. Classification des β -lactamines.....	- 6 -
1.2.1.2.1. Pénicillines (ou les pénèmes).....	- 6 -
1.2.1.2.2. Céphalosporines (ou les céphèmes)	- 7 -
1.2.1.2.3. Monobactames	- 8 -
1.2.1.2.4. Carbapénèmes (ou les pénèmes).....	- 9 -
1.2.1.2.4. Inhibiteurs de β -lactamases	- 9 -
1.2.1.1. Mécanisme d'action des β -lactamines	- 10 -
1.2.1. Aminosides	- 10 -
1.2.1.1. Classification des aminosides	- 10 -
1.2.2.2. Mécanisme d'action des aminosides.....	- 11 -
1.2.3. Quinolones.....	- 11 -
1.2.3.1. Définition.....	- 11 -
1.2.3.2. Classification des fluoroquinolones	- 12 -
1.2.3.3. Mécanisme d'action des quinolones	- 12 -
1.2.3.4. Mécanisme enzymatique	- 12 -
1.2.3.4.1. Inactivation enzymatique de l'antibiotique : Les β -lactamases	- 12 -
1.2.3.4.1.1. Classification d'Amblar.....	- 12 -
1.2.3.4.1.2. Mode d'action des β -lactamases	- 14 -
1.2.3.5. Mécanisme non enzymatique	- 15 -
1.2.4.5.1. Diminution de la perméabilité membranaire	- 15 -
1.2.4.5.2. Protéines liant des pénicillines (PLPs) modifiées	- 16 -
1.2.5. Autres	- 16 -
1.2.5.1. Les polymyxines	- 16 -

1.2.5.1.1. La colistine	- 17 -
1.2.5.1.1.1. Mécanisme d'action de la colistine	- 18 -
1.2.5.2. Sulfamides	- 18 -
1.2.5.2.1. Définition.....	- 18 -
1.2.5.2.2. Mécanisme d'action des sulfamides.....	- 19 -
1.2.5.3. Triméthoprime	- 19 -
Chapitre 02: La résistance des bactéries à Gram négatif aux antibiotiques	
2.1. Définition.	- 21 -
2.2. Type de résistance.....	- 21 -
2.2.1. Résistance naturelle ou intrinsèque (innée).....	- 21 -
2.2.2. Résistance acquise	- 21 -
2.3.1. Résistance chromosomique	- 22 -
2.3.2. Résistance extra-chromosomique	- 22 -
2.4. La résistance d'entérobactéries aux antibiotiques	- 23 -
2.4.1. Résistance aux β -lactamines	- 25 -
2.4.1.1. Résistance enzymatique: Production de β -lactamase.....	- 25 -
2.4.1.1.1. Pénicillinases	- 25 -
2.4.1.1.2. Une enzyme dite TRI (TEM β -lactamases, résistantes aux inhibiteurs)	- 25 -
2.4.1.1.3. Céphalosporinases.....	- 26 -
2.4.1.1.4. Les carbapénémases	- 26 -
2.4.1.1.5. Oxacillinases	- 26 -
2.4.1.1.6. Bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE)	- 26 -
2.4.1.2. Résistance non enzymatique.....	- 27 -
2.4.1.2.1. La modification des protéines de liaison à la pénicilline (PLP)	- 27 -
2.4.1.2.2. Diminution de la perméabilité (La perte de porine)	- 27 -
2.4.1.2.3. Hyperproduction de système d'efflux	- 27 -
2.4.1.2. Résistance aux quinolones.....	- 28 -
2.4.1.3. Résistance aux aminosides	- 28 -
2.4.1.3.1. Altération de la cible	- 28 -
2.4.1.3.2. Modification du transport de l'antibiotique.....	- 28 -
2.4.1.3.3. Modification enzymatique des aminosides	- 28 -
2.5. La résistance de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> aux antibiotiques	- 29 -
2.5.1. Résistance naturelle ou intrinsèque.....	- 29 -
2.5.2. Résistance acquise	- 29 -
2.5.2.1. Résistance enzymatique	- 30 -
2.5.2.2. Résistance non enzymatique.....	- 31 -
2.5.4. Résistance aux Quinolones	- 31 -
2.5.5. Résistance aux aminosides	- 31 -
2.6. La résistance d' <i>Acinetobacter baumannii</i> aux antibiotiques	- 32 -
2.6.1. Résistance aux β -lactamines chez <i>Acinetobacter baumannii</i>	- 32 -
2.6.1.1. Résistance naturelle.....	- 32 -
2.6.1.2. Résistance acquise	- 33 -
2.6.2. Résistance aux quinolones.....	- 33 -
2.6.3. Résistance aux aminosides	- 34 -
1. Durée et lieu de l'étude	- 36 -
2. Matériel	- 36 -
2.1. Souches étudiées	- 36 -
2.2 Milieux de culture.....	- 36 -
2.2.1 Milieux de culture solides	- 36 -
2.2.2 Milieux de culture liquides.....	- 36 -

2.4 Antibiotiques	- 36 -
DEUXIÈME PARTIE : MATÉRIEL ET MÉTHODES	
3.Méthodes	- 37 -
3.1. Prélèvements	- 37 -
3.2. Isolement et purification	- 39 -
3.3. Identification	- 39 -
3.3.1. Étude des caractères macroscopiques:	- 39 -
3.3.2. Étude des caractères biochimiques	- 40 -
3.3.2.1. Milieu TSI	- 40 -
3.3.2.2. Milieu Citrate de Simmons.....	- 41 -
3.4.Conservation des souches	- 42 -
3.5. L'antibiogramme	- 42 -
TROISIÈME PARTIE : RÉSULTATS ET DISCUSSION	
1. Résultats	- 44 -
1.1. Répartition des souches.....	- 44 -
1.1.1. Répartition des bactéries à Gram négatif selon les espèces	- 44 -
1.1.2. Répartition des BGN en fonction des hôpitaux	- 45 -
1.1.2. Répartition des bactéries à Gram négatif en fonction des services.....	- 46 -
1.1.3.1. Répartition des bactéries à Gram négatif au niveau du service de réanimation	- 46 -
1.1.3.2. Répartition des BGN au niveau du service de Chirurgie	- 47 -
1.1.4. Répartition des BGN en fonction des prélèvements de l'hôpital de Tlemcen et de Maghnia	- 47 -
1.2. Résistance des BGN aux antibiotiques	- 49 -
1.2.1.Résistance aux antibiotiques chez <i>Acinetobacter baumannii</i>	- 50 -
1.2.2. Résistance aux antibiotiques chez les Entérobactéries	- 51 -
1.2.2.1. Résistance aux antibiotiques chez <i>Escherichia coli</i> et <i>Serratia marcescens</i>	- 51 -
1.2.3.1.Résistance aux antibiotiques chez <i>klebsiella pneumoniae</i>	- 54 -
2. Discussion	- 55 -
Références bibliographiques	- 61 -
Annexe.....	- 73 -



Introduction

Introduction

Depuis leur découverte il y a plus d'un demi-siècle, les antibiotiques ont joué un rôle crucial dans le traitement des maladies infectieuses, contribuant significativement à l'augmentation de l'espérance de vie au XXe siècle (**Boukhatem, 2013**). Cependant, l'usage répandu et parfois excessif de ces agents a conduit au développement de la résistance chez de nombreuses bactéries, notamment dans les environnements hospitaliers où les infections nosocomiales sont fréquentes (**Soussy, 2007**). Cette résistance, notamment chez les pathogènes à Gram négatif, représente désormais une menace critique pour la santé publique mondiale, limitant l'efficacité des traitements antibiotiques conventionnels et augmentant la morbidité et la mortalité associées aux infections hospitalières (**Peleg et Hooper, 2010 et Davies et Davies, 2010**).

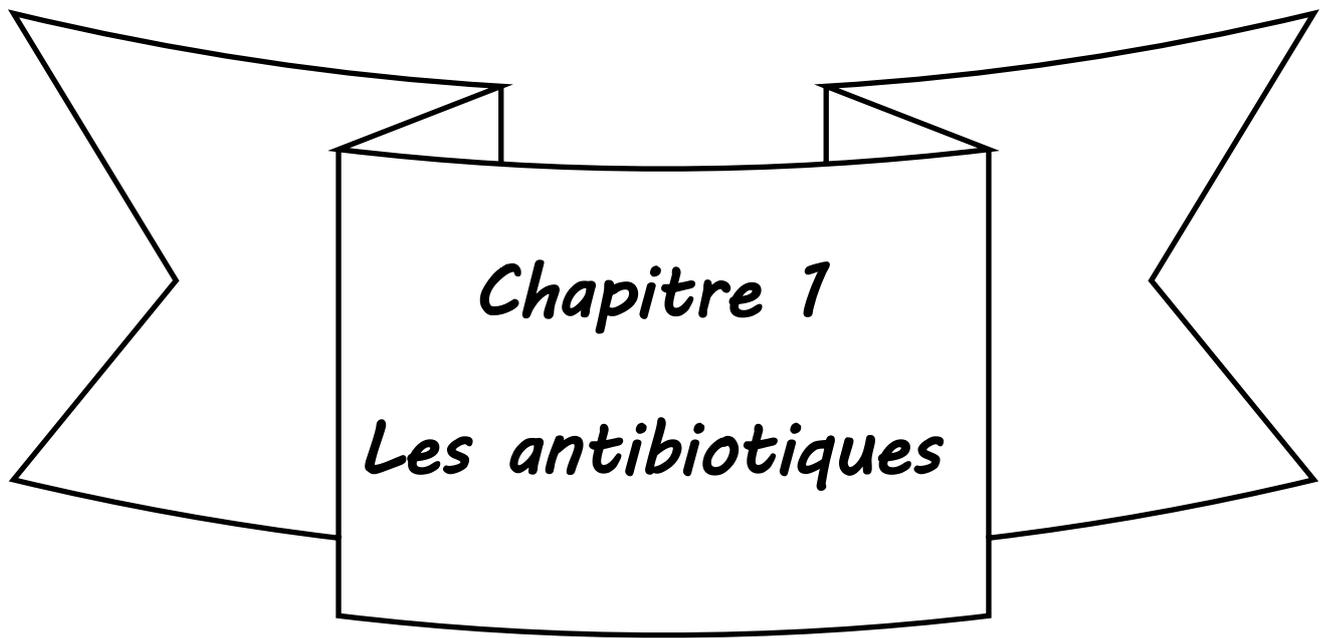
Des études récentes indiquent une situation préoccupante en Algérie concernant la résistance aux antibiotiques, particulièrement dans la région nord du pays (**Baba Ahmed et Arlet, 2014**).

La multirésistance observée chez certains pathogènes est particulièrement préoccupante. Elle réduit grandement et parfois élimine entièrement l'arsenal thérapeutique efficace contre les infections causées par ces pathogènes avec comme conséquence un impact négatif sur les résultats cliniques (**German et al., 2018**).

Dans ce contexte, une étude a été entreprise au niveau de l'hôpital de Tlemcen et de Maghnia, visant à isoler et identifier une collection de bactéries à Gram négatif provenant des services de réanimation et de chirurgie. Les objectifs principaux de cette étude sont :

- L'isolement et l'identification des bactéries à Gram négatif les plus fréquemment retrouvées dans des prélèvements au niveau des deux hôpitaux provenant des différents services.
- La détermination de leurs profils de résistance aux antibiotiques par l'antibiogramme

Le manuscrit est ainsi structuré en 3 parties, commençant par une première partie représentée par une synthèse bibliographique, puis le chapitre matériel et méthodes et enfin les résultats sont présentés avec une discussion.



Chapitre 1

Les antibiotiques

Chapitre 1: Les antibiotiques

1.1. Historique

C'est au début du XX^{ème} siècle que les scientifiques cherchent à synthétiser des molécules efficaces contre les maladies infectieuses, comme la syphilis, la tuberculose ou encore la typhoïde. En 1928, Alexander Fleming observe par hasard que le *Penicillium*, un champignon, empêche la croissance du *staphylocoque*, une bactérie. Il nomme alors cette substance la pénicilline, mais il ne parvient pas à l'isoler ni à la produire en grande quantité (**Small Ruminants, 2020**). D'après **Mazliak** en 1939, Ernst Chain et Howard Florey réussissent à obtenir de la pénicilline pure, c'est ainsi que la production industrielle de la pénicilline commence en 1942 permettant de traiter de nombreux soldats blessés pendant la Seconde Guerre mondiale.

En 1943 un microbiologiste américain nommé Selman Abraham Waksman a identifié la streptomycine, un antibiotique produit par une bactérie du sol, l'actinomycète, et fut le premier traitement médicamenteux contre la tuberculose reconnu pour son efficacité incontestée (**Andremont et Tibon-cornillot, 2006**). Après, de nombreux autres antibiotiques sont découverts ou synthétisés, comme les tétracyclines, les macrolides, les céphalosporines, les quinolones...etc (**Mazliak, 1949**). Ces antibiotiques ont des spectres d'action et des modes d'action différents et permettent de traiter une grande variété d'infections.

1.2. Définition

Il s'agit de substances naturelles produites par des moisissures et des bactéries, ou de composés obtenus par synthèse organique qui inhibent ou détruisent d'autres micro-organismes même à de très faibles concentrations, sans être toxiques pour l'hôte (**Gazenger, 2013**).

1.3. Classification et mode d'action des antibiotiques

Il y a diverses manières de catégoriser les antibiotiques, mais les systèmes de classification les plus utilisés se fondent sur leurs structures moléculaires, leurs mécanismes d'action et leur spectre d'activité. Les principales classes d'antibiotiques, déterminées par leurs structures chimiques ou moléculaires (**Etebu et Arikekpar, 2016**).

Chapitre 1: Les antibiotiques

1.4. Principales cibles d'antibiotiques

1.4.1. Paroi bactérienne

Certains types d'antibiotiques agissent en inhibant la synthèse des composants de la paroi cellulaire bactérienne. Ces composants sont essentiels pour maintenir la pression osmotique et protéger la bactérie de son environnement extérieur. En bloquant cette synthèse, la membrane cellulaire devient vulnérable, ce qui conduit à la destruction de la bactérie par lyse. Ce processus confère à ces antibiotiques une action bactéricide. Cette stratégie est observée avec les antibiotiques de la classe des bêta-lactamines, tels que les pénicillines et les céphalosporines, ainsi qu'avec des antibiotiques comme la fosfomycine et les glycopeptides (la vancomycine) (**Opatowski, 2020**).

1.4.2. Membrane plasmique

Certains interviennent sur l'ensemble de la membrane plasmique de la bactérie, qui retient dans le cytoplasme les éléments nécessaires à sa survie et maintient un gradient chimiosmotique. Les antibiotiques peuvent agir sur cette membrane en désorganisant sa structure ou en entraînant la fuite des composés cellulaires en formant un canal dans la membrane. C'est le cas, par exemple, des polymyxines (**Opatowski, 2020**).

1.4.3. Synthèse des protéines

D'autres antibiotiques inhibent la synthèse des protéines qui est essentielle à la survie de la cellule. L'antibiotique pénètre dans la cellule et bloque le ribosome bactérien, une structure du cytoplasme nécessaire à la synthèse des protéines. Le ribosome est la cible de nombreux antibiotiques couramment utilisés, tels que les aminosides, les cyclines ou les macrolides (**Opatowski, 2020**).

1.4.4. Acides nucléiques

1.4.4.1. Inhibition de la réplication de l'ADN par les quinolones

Les quinolones perturbent la structure chromosomique en ciblant l'ADN gyrase (topoisomérase II) et la topoisomérase IV (topoIV). Elles captent ces enzymes lorsqu'elles sont actives dans la coupure de l'ADN, ce qui bloque la liaison des brins d'ADN et entrave ainsi la réplication (**Chen et al., 1996 ; Drlica et Zhao, 1997 ; Drlica et al., 2008**).

Chapitre 1: Les antibiotiques

1.4.4.2. Inhibition de la synthèse de l'ARN par les rifamycine

L'arrêt de la synthèse de l'ARN par la rifamycine, qui est un agents bactéricide semi-synthétique a un effet dévastateur sur le métabolisme des acides nucléiques chez les procaryotes. Cet effet, similaire à celui des quinolones sur la réplication de l'ADN, constitue un mécanisme puissant pour provoquer la mort cellulaire bactérienne (Floss et Yu, 2005).

1.4.5. Synthèse des folates

La synthèse des folates est inhibée par certains antibiotiques qui sont des éléments essentiels à la formation de constituants nécessaires à la survie cellulaire tels que les lipides, les acides aminés et les nucléotides. Ce mécanisme concerne les sulfamides et triméthoprime (Opatowski, 2020).

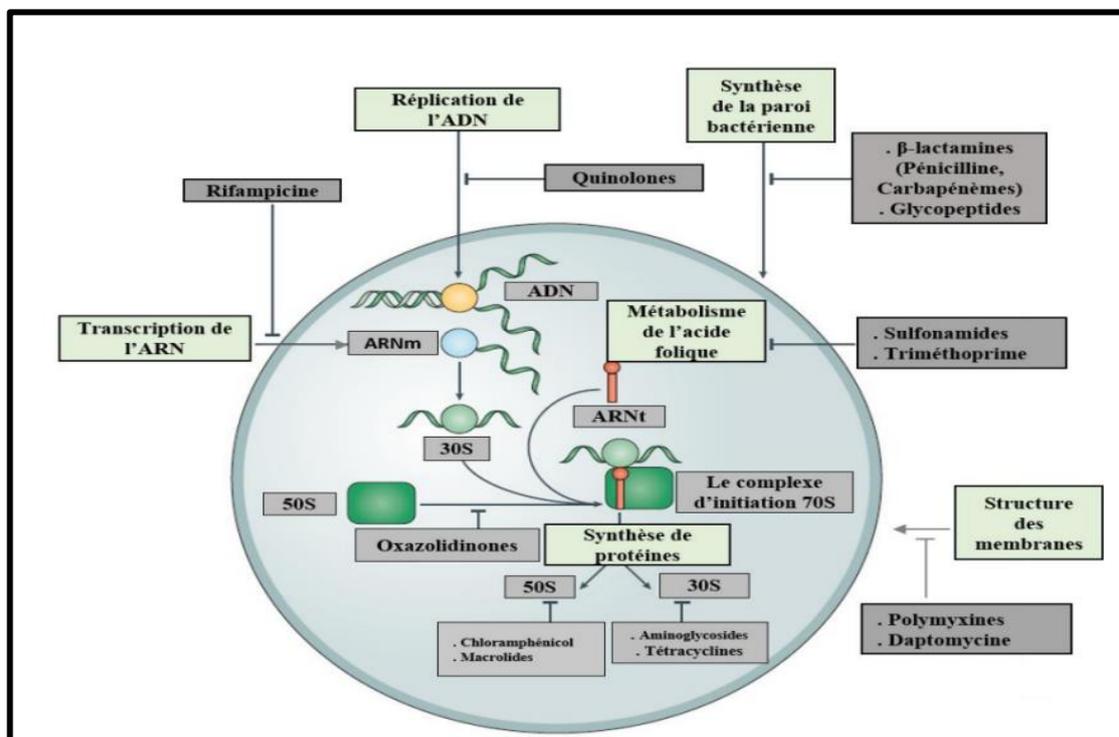


Figure 1. Principales familles d'antibiotique avec leur cible (Lewis, 2013).

1.2. Famille des antibiotiques

1.2.1. β-lactamines

1.2.1.1. Définition

Les β-lactames, une catégorie de médicaments bactéricides, sont des composés structurellement liés qui comprennent l'anneau β-lactame dans leur composition chimique (Patri et al., 2020).

Chapitre 1: Les antibiotiques

Tous les bêta-lactames partagent un même élément structural : le squelette azétidinone ou squelette bêta-lactame. Maintenir l'intégrité de cette structure tétragonale est fondamentale pour leur activité biologique (**Figure 2**) (**Poupon *et al.*, 2020**).

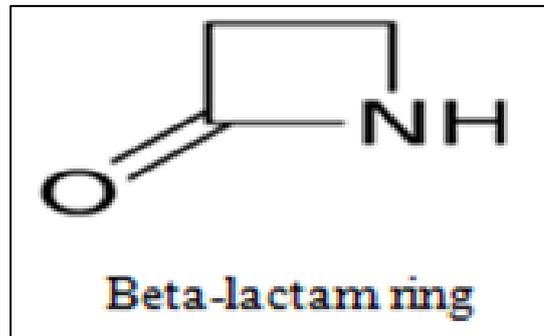


Figure 2. squelette β -lactame (**Patri *et al.*, 2020**).

1.2.1.2. Classification des β -lactamines

Selon **Poupon *et al.*, 2020** ce motif β -lactame peut être inclus dans des structures plus ou moins complexes, ce qui distingue plusieurs groupes d'antibiotiques de ce type. Les principaux sont (**Figure 3**).

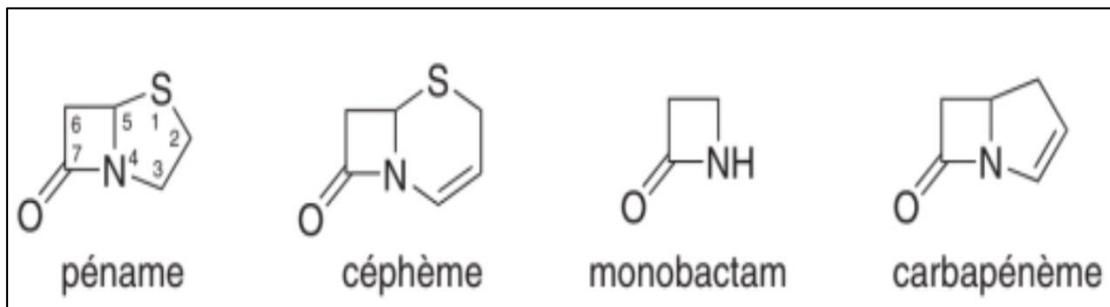


Figure 3. structure des différents squelettes à motif β -lactame (**Patri *et al.*, 2020**)

1.2.1.2.1. Pénicillines (ou les pénèmes)

- **Benzylpénicillines (les pénicillines naturelles G et V):** Fleming a découvert la première pénicilline, la pénicilline G. On la produit grâce à *Penicillium notatum*. Elle se manifeste chez les cocci (sauf les staphylocoques dont la plupart sont pénicillinase-produisants), la majorité des bacilles Gram-positifs, les anaérobies et les spirochètes. Par contre, elle n'est pas active sur la majorité des bacilles à Gram négatif.

- **Pénicillines du groupe M (iso-oxazolyl pénicillines)**

Chapitre 1: Les antibiotiques

- **Aminopénicillines** : Ils ont une activité plus étendue que la pénicilline G, s'étendant à certains bacilles à Gram négatif. Cependant, elles demeurent vulnérables aux β -lactamases. Nous pouvons citer l'ampicilline et l'amoxicilline.

- **Carboxypénicillines** : elles ont un spectre beaucoup plus étendu que celui des pénicillines A vers certains bacilles à Gram négatif. Elles restent sensibles aux pénicillinases mais sont moins sensibles aux céphalosporinases. La première molécule fut la carbénicilline, remplacée maintenant par la ticarcilline.

- **Uréidopénicillines** :Elles sont essentiellement composées de mezlocilline et de pipéracilline. Ils ont un spectre relativement similaire à celui des carboxypénicillines.

- **Amidinopénicillines** :Il y a le mécillinam et le pivmécillinam parmi elles.

Certaines entérobactéries sont sensibles à ces produits et sont seulement utilisés dans les infections urinaires (**Nauciel, 2001**).

1.2.1.2.2. Céphalosporines (ou les céphèmes)

- Oxa-1-céphèmes: latamoxef.

- Céfamycines: céfoxitine, céfotétan.

- Céphalosporines : on distingue 4 générations

➤ Les céphalosporines de première génération (C1G)

Comprennent plus d'une dizaine de médicaments, mais certaines ne sont plus disponibles sur le marché. Parmi celles-ci, on peut citer le Céfaclor, le Céfadroxil, la Céfalexine, la Céfalotine, la Céfatrizine, la Céfazoline et la Céfradine.

➤ Les céphalosporines de deuxième génération(C2G)

Incluent la Céfuroxime, le Céfamandole et la Céfoxitine. Elles se caractérisent par une meilleure résistance aux β -lactamases, un spectre d'action plus large, une activité à faible concentration et une bonne diffusion dans les tissus (**Allain, 2008**).

➤ Les céphalosporines de troisième génération (C3G)

Comprennent des médicaments tels que la céfotaxime, la ceftazidime, la ceftriaxone et la céfopérazone (**Toure, 2004**).

Chapitre 1: Les antibiotiques

➤ Les céphalosporines de quatrième génération (C4G)

Restent efficaces contre les entérobactéries qui ont développé une résistance aux céphalosporines de troisième génération en raison de la surproduction de céphalosporinase. Cependant, elles sont inefficaces contre les bêta lactamases à spectre étendu. Exemples : Cefepime, Cefpirome (**Hinckley, 2008**).

- ✓ Céfamycines: céfoxitine,
- ✓ céfotétan.

➤ Les céphalosporines de cinquième génération (C5G)

.Les céphalosporines de cinquième génération, issues de l'acide 7-aminocephalosporanique, présentent un large spectre d'activité, ciblent à la fois des pathogènes Gram-positifs et Gram-négatifs. Elles sont particulièrement efficaces contre des bactéries résistantes telles que le SARM, ce qui les rend précieuses pour traiter les infections bactériennes complexes, en particulier après la pandémie de Covid (**Bertholom, 2021**).

1.2.1.2.3. Monobactames

Les monobactames sont des antibiotiques appartenant à la classe des β -lactamines, qui sont des molécules monocycliques. Ils ne sont pas efficaces contre les bactéries à Gram positif et les anaérobies. Leur caractéristique principale réside dans leur résistance élevée aux β -lactamases, ce qui les rend très stables. Cette stabilité est due au groupement SO_3H encombrant protecteur du cycle β lactame (**Figure 4**). Ces antibiotiques sont, en revanche, très actifs sur les entérobactéries et l'espèce *P. aeruginosa*. L'efficacité de l'aztréonam, premier représentant de sa classe, contre les bactéries à Gram négatif est généralement comparable à celle des céphalosporines de troisième génération, telles que la ceftazidime. La stabilité de l'aztréonam envers les β -lactamases de spectre restreint est bonne. En outre, les monobactams sont les seuls β -lactames qui ne sont pas hydrolysés par les métallo- β -lactamases (**Cavallo et al., 2004**).

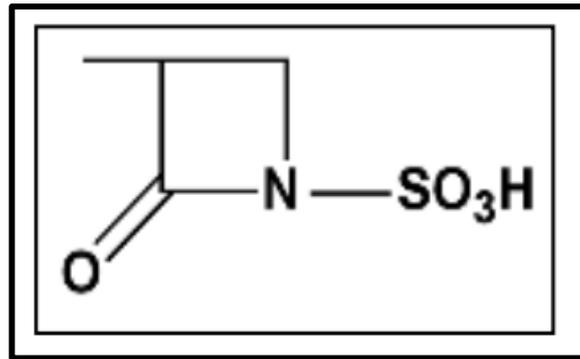


Figure 4. Structure générale des monobactames (**Patri *et al.*, 2020**)

1.2.1.2.4. Carbapénèmes (ou les pénèmes)

Des exemples de carbapénèmes sont : Imipénèm, Méropénèm, Ertapénèm (**Brink *et al.*, 2004**)

La thiénamycine est souvent considérée comme le premier représentant des carbapénèmes et sert de référence pour l'ensemble de cette classe d'antibiotiques, selon **Papp-Wallace *et al.*, 2011**. Les carbapénèmes ont la plus grande variété d'activité et la plus grande efficacité contre les bactéries à Gram positif et à Gram négatif. Par conséquent, elles sont fréquemment désignées comme des « antibiotiques de dernier recours » et sont administrées aux patients infectés ou soupçonnés d'avoir des bactéries résistantes (**Torres *et al.*, 2007**).

1.2.1.2.4. Inhibiteurs de β -lactamases

Ce sont des β -lactamines de forte affinité pour certaines β -lactamases mais qui ont une faible activité antibactérienne intrinsèque. L'acide clavulanique est utilisé avec l'amoxicilline dans l'Augmentin

La ticarcilline dans le Claventin

Le tazobactam est utilisé avec la pipéracilline dans la Tazocilline.

L'acide clavulanique, le sulbactam et le tazobactam ont un spectre d'inhibition limité aux pénicillinases (**Ruppé, 2010**).

Les inhibiteurs des β -lactamases présentent généralement une activité antibiotique limitée. Ils agissent en se liant de manière irréversible à la β -lactamase, ce qui bloque son action sur les β -lactamines. C'est pourquoi ils sont généralement utilisés en association avec des antibiotiques tels que l'amoxicilline, la ticarcilline ou la pipéracilline, plutôt que seuls. Les exemples courants d'inhibiteurs des β -lactamases incluent l'acide clavulanique et le tazobactam.

Bien que précieux en pratique médicale, les inhibiteurs des β -lactamases ne permettent pas d'inactiver l'ensemble des β -lactamases produites par les bactéries (**Figueiredo, 2011**).

Chapitre 1: Les antibiotiques

1.2.1.1. Mécanisme d'action des β -lactamines

Toutes les β -lactamines partagent un mécanisme d'action similaire, elles se lient aux protéines de liaison aux pénicillines (PLP). Leur capacité à inhiber la synthèse de la paroi bactérienne, spécifiquement au niveau du peptidoglycane, explique leur action bactéricide (**Figure 5**) (**Bégué et Astruc, 1999**).

1.2.1. Aminosides

Les aminosides, composés d'hétérosides naturels formés à partir de glycosides liés à un aminocyclitol, agissent comme des antibiotiques à action bactéricide rapide. Leur gamme comprend plusieurs centaines de molécules naturelles et semi-synthétiques (**Yala et al., 2001**). Ils sont particulièrement recommandés pour traiter les infections bactériennes, ainsi que les affections chez les patients atteints d'agranulocytose ou d'immunodépression (**Deboscker et al., 1997**).

Les aminosides présentent une activité notable contre les bacilles à Gram-négatif telles que les entérobactéries, ainsi que les bacilles à Gram-positif comme la *Listeria*. Cependant, leur efficacité est limitée contre certaines cocci à Gram positif, principalement les Staphylocoques. En revanche, ils ne sont pas efficaces contre les Streptocoques, les Méningocoques et les anaérobies (**Caquet, 2021**).

1.2.1.1. Classification des aminosides

D'après **Ezaitouni et al., (1999)**, les aminosides sont classés en trois catégories distinctes :

1. Les déoxystreptamines bisubstituées 4-5, qui incluent :

- Néomycine B ou C
- Lividomycine A ou B
- Framycétine
- Paromomycine
- Ribostamycine

2. Les déoxystreptamines bisubstituées 4-6, comprenant :

- Kanamycine A, B, C et leurs dérivés
- Tobramycine
- Gentamycine C1-C1a-C2a
- Nétilmicine
- Amikacine
- Dibékacine
- Sisomycine

3. Les autres :

- Streptomycine
- Streptidine
- Spectinomycine

Chapitre 1: Les antibiotiques

1.2.1.2. Mécanisme d'action des aminosides

Les aminoglycosides sont efficaces pour tuer la plupart des bactéries à Gram négatif aérobies et facultativement anaérobies, mais ne fonctionnent pas contre les bactéries anaérobies à Gram négatif ou la plupart des bactéries à Gram positif (**Levinson *et al* 2012**). La liaison énergétique des aminoglycosides aux ribosomes bactériens cytosoliques associés à la membrane, parfois de manière irréversible, inhibe la synthèse des protéines. L'entrée des aminoglycosides dans le cytosol perturbe généralement l'élongation des peptides au niveau de la sous-unité ribosomique 30S, induisant une traduction incorrecte de l'ARNm et donc la production de protéines tronquées ou présentant des altérations dans la séquence des acides aminés à des sites spécifiques (**Mingeot-Leclercq *et al.*, 1999**). Plus précisément, la liaison des aminoglycosides interfère avec la correction de la traduction, ce qui conduit à une mauvaise interprétation du message ARN, une terminaison prématurée, ou les deux, entraînant ainsi une imprécision dans le produit protéique traduit. Il a été suggéré que les antibiotiques aminoglycosidiques induisent l'oxydation des nucléotides de guanine dans le pool nucléotidique bactérien, contribuant ainsi à leur cytotoxicité. Comme une réparation insuffisante des 8-oxo-2'-désoxyguanosines, présentes en nombre dans l'ADN, pourrait causer des cassures double-brin potentiellement mortelles, l'incorporation de nucléotides de guanine oxydés dans l'ADN pourrait être bactéricide (**Foti *et al.*, 2012**). Selon **Boothe (2012)**, un "effet sur la membrane cellulaire" supplémentaire se produit avec les aminoglycosides ; "l'intégrité fonctionnelle de la membrane cellulaire bactérienne" pourrait être perdue plus tard lors de l'exposition aux aminoglycosides et des périodes de transit.

1.2.3. Quinolones

1.2.3.1. Définition

Les fluoroquinolones constituent une classe importante des agents antimicrobiens à large spectre. La première quinolone décrite était l'acide nalidixique, qui présentait un spectre d'activité étroit.

Le développement des quinolones en molécules plus puissantes était basé sur des changements dans les positions 1, 6, 7 et 8 de la structure chimique de l'acide nalidixique (**Fàbrega *et al.*, 2008**).

Chapitre 1: Les antibiotiques

1.2.3.2. Classification des fluoroquinolones

La nouvelle classification des quinolones en quatre générations tient compte de l'élargissement récemment introduit du spectre antibactérien des fluoroquinolones et de leurs indications cliniques.

-1^{ère} génération (**acide nalidixique**) atteignent les taux sériques les plus bas.

-2^{ème} génération (**ciprofloxacine**) présentent une très bonne activité sur les bactéries à Gram-négatif.

-3^{ème} génération (**lévofloxacine**) ont une activité accrue contre les bactéries à Gram-positif et les agents pathogènes atypiques.

-4^{ème} génération (**trovafloxacine uniquement**) présentent une activité significative contre les anaérobies.

Les quinolones peuvent être divisées en classes en fonction de leurs propriétés pharmacocinétiques (**King et al., 2000**).

1.2.3.3. Mécanisme d'action des quinolones

Le mécanisme d'action devrait être sensiblement similaire pour les anciennes et les nouvelles quinolones. La cible principale est une enzyme impliquée dans l'organisation circulaire et surenroulée de l'ADN bactérien : la sous-unité A de l'ADN gyrase. Le blocage de cette enzyme entraîne une altération de la biosynthèse des acides ribonucléiques (**Archambaud, 1987**).

1.2.4. Mécanisme enzymatique

1.2.4.1 Inactivation enzymatique de l'antibiotique : Les β -lactamases

La résistance naturelle aux β -lactamines est toujours le principal mécanisme de résistance aux β -lactamases, notamment chez les bactéries à Gram négatif (**Philippon et al., 2006**). Plusieurs centaines de β -lactamases sont identifiées à ce jour dans diverses espèces bactériennes et peuvent être classées en fonction de leur spectre d'activité enzymatique ou de leur séquence en acides aminés (**Ambler, 1980**).

1.2.4.1.1. Classification d'Ambler

Les β -lactamases sont classées en quatre classes en fonction de leurs homologies structurales selon cette classification proposée en 1980 (**Ambler, 1980**). Selon la classification d'Ambler, les enzymes des classes A, C et D sont des enzymes à serine active, tandis que celles de la

Chapitre 1: Les antibiotiques

classe B sont des enzymes zinc²⁺ dépendantes. On les appelle les métallo-β- lactamases (MβL) (Tableau 1)

Tableau 1. Classification des β-lactamases (Livermore, 1995)

Classe structurale (Ambler)	Groupe Fonctionnel (Bush)	Activité							Inhibée par l'acide clavulanique
		Pénicil-line	Carbénicilline	Oxaciline	Cephalosporidine	Cefotaxime	Aztréonam	Imipéném	
A	2a	+++	+	-	+/-	-	-	-	++
	2b	+++	+	+	++	-	-	-	++
	2be	+++	+	+	++	++	++	-	++
	2br	+++	+	+	+	-	-	-	-
	2c	++	+++	+	+	-	-	-	+
	2 ^e	++	++	-	++	++	++	-	++
	2f	++	+	?	+	+	++	++	+
C	1	++	+/-	Inhibiteur	+++	+	Inhibiteur	-	-
D	2d	++	+	+++	+	-	-	-	+/-
Non déterminé	2c	++	++	++	V	V	-	-	-
B	3	++	++	++	++	++	-		-

- Les β-lactamases de classe **A**, ou pénicillinases, Ils forment le groupe le plus significatif. Elles sont particulièrement sensibles aux pénicillines (amoxicilline, ticarcilline, pipéracilline) et aux inhibiteurs de β-lactamases (acide clavulanique, tazobactam).

- Les β-lactamases de classe **B**, ou métallo-β-lactamases, toutes les β-lactamines, sauf l'aztréonam, sont hydrolysées. Les inhibiteurs de β-lactamases classiques ne peuvent pas inhiber ces β-lactamases, mais elles sont inactivées in vitro par des agents chélateurs d'ions bivalents tels que l'EDTA (Acide éthylène diamine tétra acétique).

Chapitre 1: Les antibiotiques

- Les β -lactamases de classe C, ou céphalosporinases, hydrolysent préférentiellement les céphalosporines (céfalotine, ceftazidime, céfuroxime). Elles sont inhibées par la cloxacilline mais pas par les inhibiteurs de β -lactamases.

- Les β -lactamases de classe D, ou oxacillinases, Ils forment un groupe diversifié. Elles se distinguent par une hydrolyse de l'oxacilline et de la cloxacilline plus rapide que de la benzylpénicilline. Le chlorure de sodium inhibe in vitro les oxacillinases classiques (Mesli, 2014).

1.2.4.1.1.2. Mode d'action des β -lactamases

Les β -lactamases à sérine active présentent des différences significatives en termes de séquence, mais elles partagent toutes un mécanisme d'acylation-désacylation qui est similaire à celui des protéases à sérine, dans lequel la sérine nucléophile est activée par un mécanisme général d'acylation. Le mécanisme d'hydrolyse se déroule en trois étapes distinctes :

1. Une liaison non-covalente et réversible se forme entre la β -lactamase et la β -lactamine.
2. Le noyau β -lactame est rompu par une acétylation covalente avec la sérine présente dans le site actif, créant ainsi un complexe acyl-enzyme intermédiaire avec les β -lactamines.
3. La résolution de cette substance se produit lorsqu'une molécule d'eau, est ajoutée à l'acylenzyme. Alors elle intervient pour permettre l'hydrolyse de l'acyl-enzyme, réactivant ainsi la β -lactamase et libérant la molécule d'antibiotique qui est désormais inactivée (Tooke *et al.*, 2019).

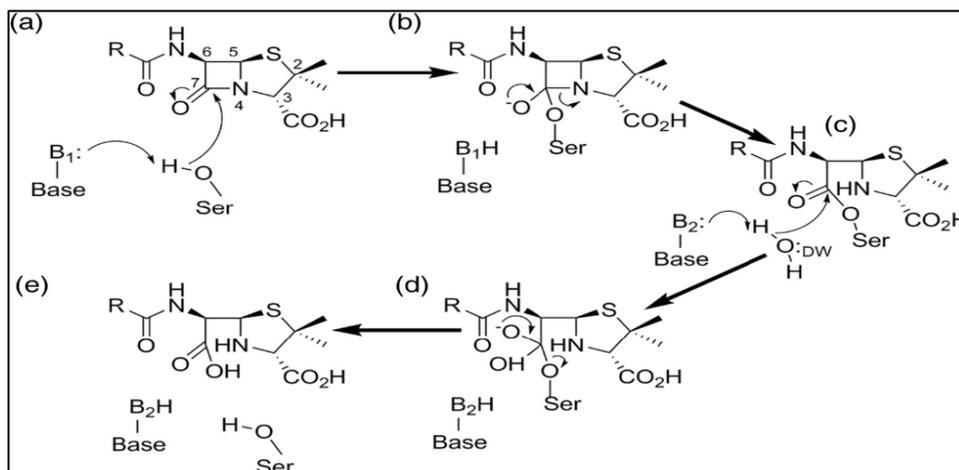


Figure 5. Mécanisme d'action des β -lactamases à sérine active (Tooke *et al.*, 2019)

Chapitre 1: Les antibiotiques

1.2.4.2. Mécanisme non enzymatique

1.2.4.2.2. Diminution de la perméabilité membranaire

Les molécules hydrophobes ne pénètrent que par la couche phospholipidique chez les bactéries à Gram négatif par contre, les antibiotiques hydrophiles pénètrent à travers des protéines transmembranaires connues sous le nom de porines. La présence de mutations dans le gène codant pour ces derniers entraîne une diminution ou une perte de synthèse, ainsi qu'une diminution de leur taille et de leur expression, ce qui entraîne une résistance faible à la plupart des antibiotiques (Akron, 2021; Aiche, 2022) (Figure 6).

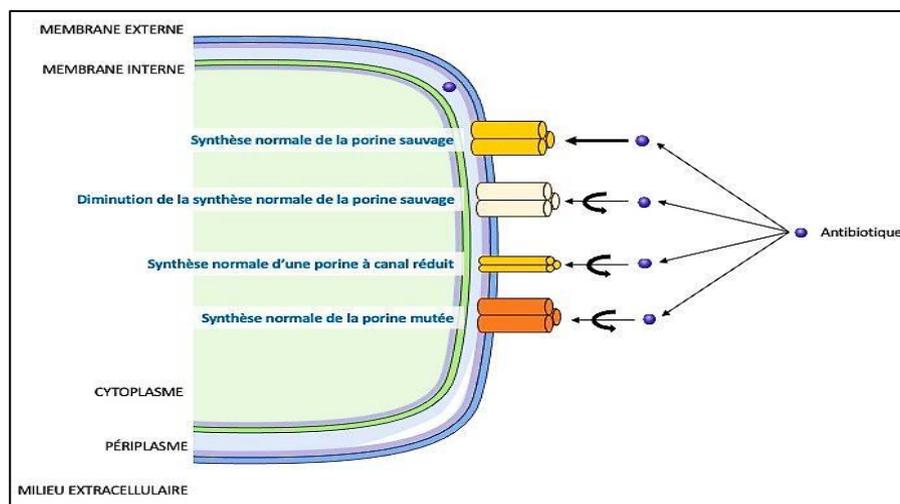


Figure 6. Schéma des mécanismes de résistance aux antibiotiques grâce aux porines (Akron, 2021)

1.2.4.2.3. Les pompes d'efflux

Les pompes d'efflux bactériennes expulsent les antibiotiques pénétrés dans la bactérie. Elles se trouvent sur la membrane interne bactérienne et utilisent des protéines membranaires Omp pour expulser les antibiotiques. Il existe plusieurs familles de pompes d'efflux : ABC Utilise l'ATP comme source d'énergie, MFS, SMR, MATE, PACE Utilisent des protons transportés contre le gradient de concentration comme source d'énergie et RND Utilise des antiports de protons pour expulser les antibiotiques directement hors de la bactérie.

Les pompes d'efflux MFS, ABC, SMR et MATE sont courantes chez les bactéries Gram-négatives (BGN) et Gram-positives (BGP), tandis que les pompes RND et PACE se trouvent exclusivement chez les BGN (Akron, 2021).

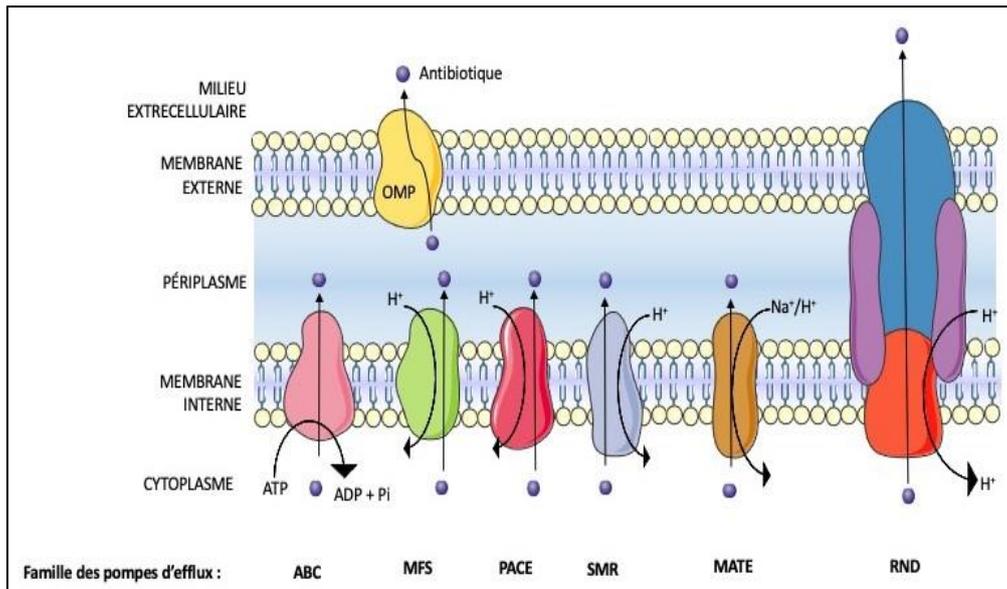


Figure 7. Schéma des différentes familles de pompes d'efflux (Akroing, 2021)

1.2.4.2.4. Protéines liant des pénicillines (PLPs) modifiées

Les β -lactamines ont une efficacité liée à leur capacité à se fixer aux protéines de liaison aux pénicillines PLP. Cette capacité peut être altérée par des mutations, ce qui entraîne des modifications. Selon **Touré (2022)**, cela diminue l'efficacité des antibiotiques.

1.2.5. Autres

1.2.5.1. Les polymyxines

Les polymyxines sont des antibiotiques polypeptidiques produits par des bactéries du genre *Bacillus*. Découvertes dans les années 1940, elles sont divisées en différentes variantes, notamment les polymyxines A, B, C, D et E. Elles sont similaires aux aerosporines. Ce sont des décapeptides cycliques cationiques et agissent comme des surfactants. Elles sont principalement actives contre les bactéries à Gram-négatif telles que *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, et d'autres. Elles ont peu d'activité contre les bactéries à Gram positives et les champignons (**Hoepflich et al., 2021**).

Selon **Mohammedi et Mammeri**, les polymyxines sont des antibiotiques qui agissent sur les membranes cellulaires. Par leur extrémité hydrophobe (acide gras), ces antibiotiques pénètrent à l'intérieur de la membrane et s'incorporent à la couche lipidique alors que l'extrémité hydrophile (peptide cyclique) reste orientée vers l'extérieur. La structure membranaire est désorganisée causant la mort de la cellule. Le spectre antibactérien des polymyxines est limité aux bactéries à Gram négatif aérobies : *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*

Chapitre 1: Les antibiotiques

baumannii, entérobactéries (à l'exception des *Proteus spp.*, *Morganella morganii*, *Providencia spp.*, *Serratia spp.*). Il existe actuellement deux spécialités commercialisées contenant des polymyxines :

Polymyxine B utilisée en topique sous forme de collyre ou de solution auriculaire et Polymyxine E (dénommée colistine) administrée par voie injectable (effet systémique) ou en aérosol (dans le traitement des pneumopathies à bacilles Gram négatif multirésistants).

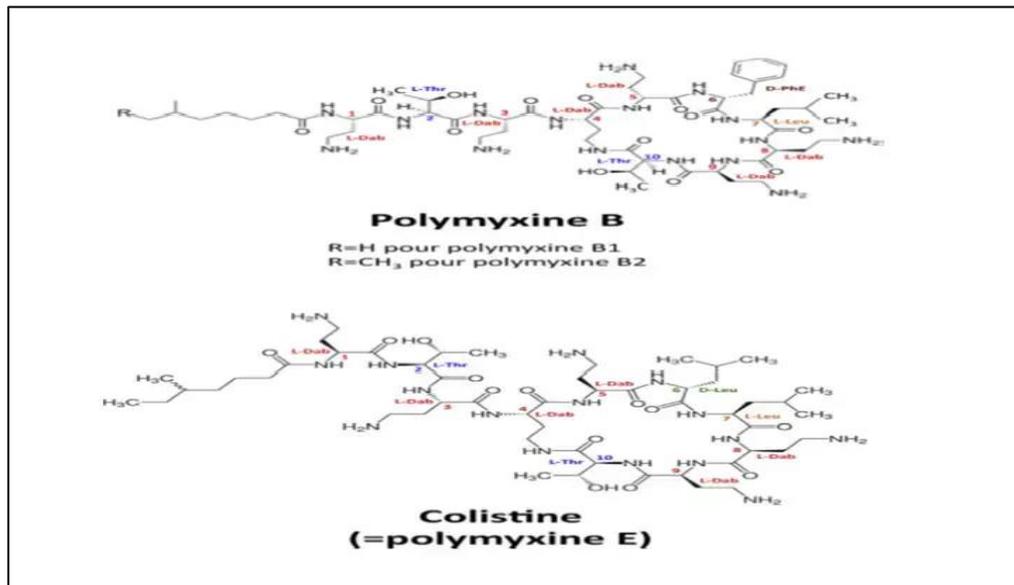


Figure 8. Structure chimique de la polymyxine B et de la colistine
(Dortet et coll., 2016)

1.2.5.1.1. La colistine

La colistine est un polypeptide cationique composé d'un décapeptide cyclique lié à un acide gras (Turkoglu *et al.*, 2012). Elle appartenant à la classe des polymyxines, c'est un antibiotique qui est produit naturellement par certaines variantes de *Bacillus polymyxa* (var. colistinus). Les polymyxines sont subdivisées par dénominations de A à E. La colistine est connue sous le nom de polymyxine E. Elle se distingue de la polymyxine B, l'unique autre polymyxine utilisée chez l'homme, par la présence d'un acide aminé différent (D-phénylalanine au lieu de la D-leucine) (Kipnis et Guery, 2010).

En raison de leur poids moléculaire relativement élevé et de leur charge positive, ces molécules présentent une diffusion limitée dans le milieu d'Agar. Cela entraîne des difficultés dans la détermination de la sensibilité *in vitro*.

Chapitre 1: Les antibiotiques

1.2.4.1.2. Mécanisme d'action de la colistine

Les polymyxines sont des agents cationiques qui se fixent sur la membrane anionique externe de la bactérie produisant un effet détergeant de l'intégrité de cette membrane. L'effet bactéricide des polymyxines semble découler de leur capacité à se positionner entre les protéines et les phospholipides des membranes des bactéries à Gram négatif. Cette action est facilitée par les interactions électrostatiques entre les charges cationiques des groupes amines des polymyxines et les charges anioniques du lipopolysaccharide (LPS), ainsi que par les propriétés hydrophobes de leur acide gras (**Turton *et al.*, 2006**). Par ailleurs, les polymyxines ont une affinité particulière pour les ions Mg^{2+} et Ca^{2+} , qui sont des stabilisateurs des molécules du LPS. En les déplaçant préférentiellement, elles altèrent la perméabilité de la membrane externe, entraînant ainsi une fuite des composés cellulaires (**Ganapathy *et al.*, 2010**).

1.2.5.2. Sulfamides

1.2.5.2.1. Définition

D'après **Faure (2022)**, les sulfamides antibactériens tels que le sulfaméthoxazole et la sulfadiazine sont des antibiotiques synthétiques bactériostatiques qui contiennent une fonction sulfonamide $-SO_2NHR$ dans leur structure. Leur utilisation est restreinte en raison de l'émergence de résistances bactériennes et de leur profil de toxicité. Ils sont souvent utilisés en association synergique avec des dérivés de la 2,4-diaminopyrimidine tels que le triméthoprime et la pyriméthamine. Concernant les Classification des sulfamides sont mentre dans le tableau ci-dessous:

Tableau 2. Classification des sulfamides en fonction du site d'action (Khaled M, 2020)

Activité systémique	- Sulfame thoxazole (+Trimethoprime = cotrimoxazole BACTRIM®)□ - Sulfadiazine - Sulfisoxazole (Sulfafurazole) - Sulfadoxine
Activité urinaire	- Sulfamethizol
Activité intestinale	- Sulfaguanidine, Sulfasalazine
Activité cutanée	- Sulfacetamide - Sulfadiazine argentine

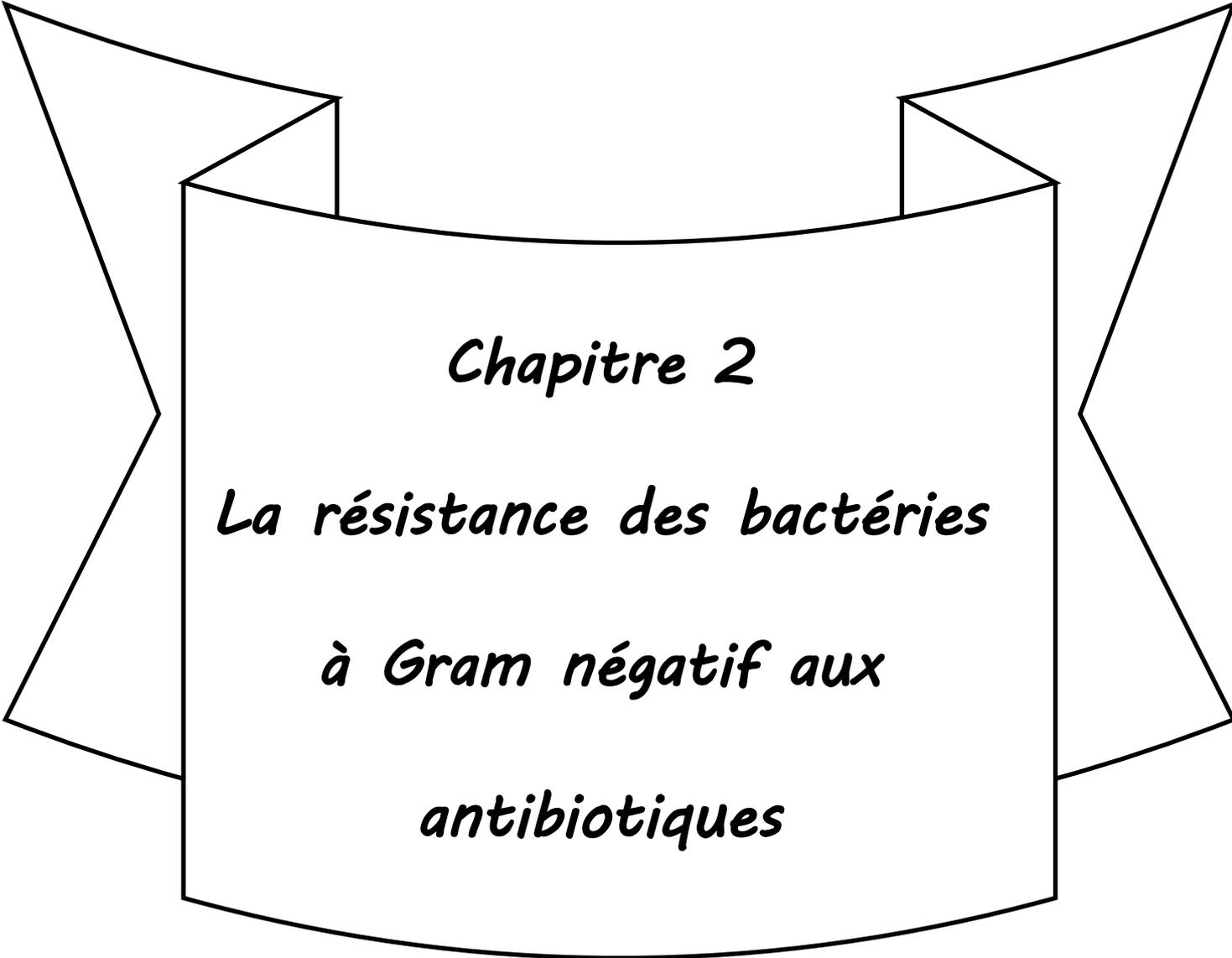
1.2.5.2.2. Mécanisme d'action des sulfamides

Les sulfamides agissent en tant qu'antagonistes compétitifs de l'acide para-amino benzoïque (PAB), qui est un précurseur de l'acide folique (acide folique = ptérine-PAB-[Glu]_n). En raison de leur similitude structurelle avec le PAB, les sulfamides inhibent l'activité de la dihydroptéroate synthétase. De même, la triméthoprime, qui bloque la dihydrofolate réductase, est associée aux sulfamides.

Ces antibiotiques perturbent les mécanismes de synthèse cellulaire des protéines et des acides nucléiques (**Bustany *et al.*, 1993**).

1.2.5.3. Triméthoprime

Cet analogue stérique du noyau ptéridine de l'acide dihydrofolique agit en inhibant l'activité de la dihydrofolate réductase. Typiquement, il exerce une activité bactériostatique. Lorsque le sulfamide et le triméthoprime sont combinés dans le cotrimoxazole, cette association est souvent bactéricide de manière synergique, sous réserve que la souche bactérienne soit sensible aux deux molécules (**Gaudy *et al.*, 2005**).



Chapitre 2

La résistance des bactéries

à Gram négatif aux

antibiotiques

Chapitre 2: La résistance des bactéries à Gram négatif aux antibiotiques

2.1. Définition.

L'inefficacité de l'antibiotique au site de l'infection, connue sous le nom de résistance, peut être causée par des mutations dans le génome bactérien ou par l'acquisition d'un gène de résistance. Une souche bactérienne est considérée comme résistante lorsqu'elle peut se reproduire malgré la présence de l'antibiotique. Le développement de la résistance survient lorsque la concentration de l'antibiotique nécessaire pour inhiber la bactérie est nettement supérieure à celle habituellement efficace pour les souches de ce type (**Leclerc et al., 1995; Briand, 2012**).

2.2. Type de résistance

2.2.1. Résistance naturelle ou intrinsèque (innée)

La résistance innée ou naturelle touche immédiatement toutes les souches d'une même espèce. Sa stabilité est garantie, elle est transmise à la descendance, mais elle n'est pas ou peu transmissible par transfert horizontal. Aucune exposition à un antibiotique n'est liée à la résistance intrinsèque à un antibiotique ou à une famille d'antibiotiques provenant de différentes souches et espèces bactériennes (**Cox et Wright, 2013**).

Il est essentiel de comprendre la résistance naturelle afin de détecter les bactéries, de prévenir les antibiotiques et de prendre des médicaments antibactériens. Il est essentiel de comprendre la résistance naturelle afin de détecter les bactéries, de prévenir les antibiotiques et de prendre des médicaments antibactériens.

Les entérobactéries peuvent aussi être naturellement résistantes à certains antibiotiques dû à l'imperméabilité de leur membrane externe (**Arzanlou et al., 2017**). Les pompes à efflux bactériennes qui transportent activement de nombreux antibiotiques hors de la cellule peuvent contribuer de manière importante à la résistance intrinsèque des bactéries à Gram négatif à de nombreux antibiotiques (**Cox , Wright., 2013**). Lorsqu'elles sont surexprimées, les pompes à efflux peuvent également conférer une plus grande résistance aux antibiotiques (**Blair et al., 2015**).

2.1.1. Résistance acquise

Il s'agit de changements dans le profil d'expression génique causés par des mutations occasionnelles ou acquises. Ce processus permet aux bactéries de partager des informations génétiques entre elles, ce qui leur donne un pouvoir d'adaptation très élevé aux milieux environnementaux qu'elles connaissent (**Springman et al., 2009**).

Chapitre 2: La résistance des bactéries à Gram négatif aux antibiotiques

2.2.3. Génétique de la résistance aux antibiotiques

Les mécanismes de résistance aux antibiotiques ont été largement étudiés, et de nombreuses cibles des fonctions cellulaires ont été identifiées dans ces mécanismes (**Giedraitiene et al., 2011**). Les sites de résistance varient selon les espèces bactériennes et ils sont classés en plusieurs voies. Certains mécanismes de résistance peuvent être différents au sein de la même souche bactérienne (**Figure 9**). Plusieurs souches bactériennes comme *Pseudomonas aeruginosa* ont montré des mécanismes de résistance (**Marshall et al., 2009**).

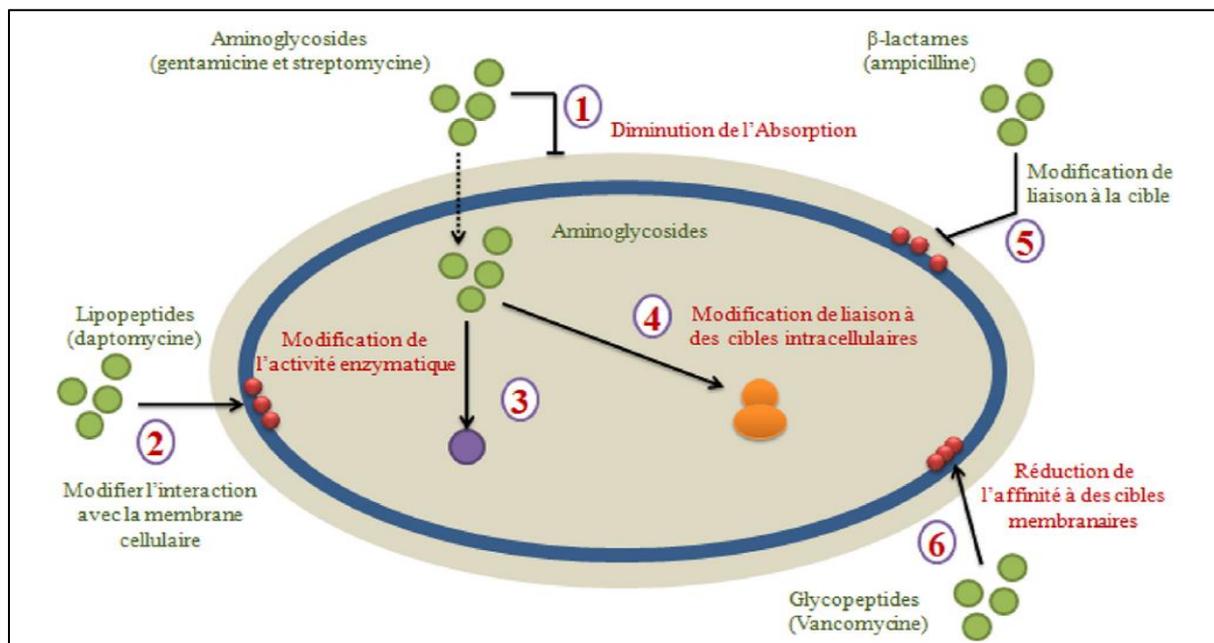


Figure 9. Schéma général des mécanismes de résistance aux antibiotiques

2.3.1. Résistance chromosomique

Elle est toujours liée à des mutations de l'ADN bactérien lors de la réplication, ces mutations chromosomiques sont héréditaires et réversibles rare et spontanées.

2.3.2. Résistance extra-chromosomique

- **Plasmides**

Les plasmides transmettent l'information génétique à d'autres bactéries par conjugaison, transduction ou transformation (**Yala et al., 2001**).

- **Transposons**

Ce sont des fragments d'ADN (sautiers) qui peuvent s'intégrer soit dans le chromosome soit dans des plasmides en allant de l'un à l'autre (**Yala et al., 2001**).

Chapitre 2: La résistance des bactéries à Gram négatif aux antibiotiques

Les bactéries ont développé différents mécanismes afin de neutraliser l'action des agents antibactériens, les plus répandus étant l'inactivation enzymatique de l'antibiotique, la modification ou le remplacement de la cible de l'antimicrobien, l'efflux actif ou encore la pénétration réduite de la molécule. D'autres mécanismes tels que la protection ou la surproduction de la cible de l'antibiotique sont également décrits. La **Figure 10** présente une illustration de ces différents mécanismes de résistance au sein des bactéries à Gram négatif (Muylaert et Mainil, 2012).

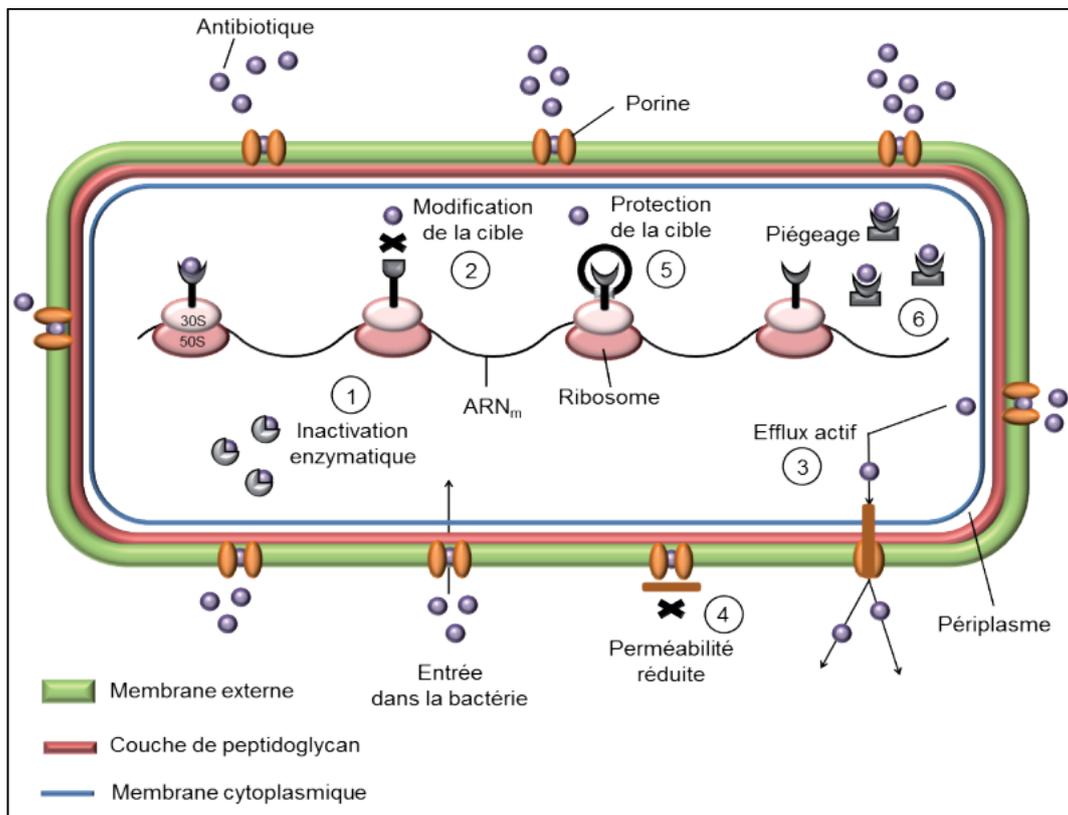


Figure 10. Différents mécanismes de résistance aux antibiotiques dans une bactérie Gram négative (Muylaert et Mainil, 2012).

2.4. La résistance d'entérobactéries aux antibiotiques

Les entérobactéries, des bacilles à Gram négatif faisant partie de la flore intestinale normale de l'homme, sont les bactéries les plus couramment identifiées dans les échantillons cliniques. Elles sont responsables d'un large éventail d'infections, y compris les infections urinaires, les bactériémies, les pneumonies et les infections intra-abdominales. Au cours des 25 dernières

Chapitre 2: La résistance des bactéries à Gram négatif aux antibiotiques

années, leur résistance aux antibiotiques s'est développée à l'échelle mondiale, limitant ainsi les options de traitement aux antibiotiques de la classe des carbapénèmes, tels que l'imipénème, l'ertapénème et le méropénème (**Boivine *et al.*, 2006**)

l'ordre des Enterobacterales est classiquement regroupé en 07 groupes selon la production de β -lactamases (**Tableau 3**).

Groupe 0 : (*Salmonella spp.*, *Proteus mirabilis*) Aucun gène codant pour une β -lactamase n'est présent.

Groupe 1 : (*E. coli*, *Shigella spp.*) avec une céphalosporinase non inductible.

Groupe 2 : (*K. pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter koseri*) avec un faible niveau de production de pénicillinase, tant sur le plan chromosomique que constitutif.

Groupe 3 : (*Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*...) avec une production de céphalosporinase à bas niveau, inductible par les β -lactamines.

Groupe 4 : (*Yersinia enterocolitica*, *Serratia fonticola*) produisant une pénicillinase plus une céphalosporinase de bas niveau.

Groupe 5 : (*Proteus vulgaris*, *Proteus penneri*) produisant une céphalosporinase (céfuroximase) inductible.

Groupe 6 : (*Kluyvera spp.*, *Rahnella spp.*, *Citrobacter sedlakii*) produisant une BLSE chromosomique de bas niveau

Chapitre 2: La résistance des bactéries à Gram négatif aux antibiotiques

Tableau 3. Résistances naturelles aux β -lactamines chez l'ordre des Enterobacterales

Groupes	0	1	2	3	4	5	6
Amoxicilline	S	S/I	R	R	R	R	I/R
Amoxicilline + AC	S	S/I	S	R	R	S	S/I
Ticarcilline	S	S	R	S	R	S	I/R
Ticarcilline + AC	S	S	S	S	S	S	S
Pipéracilline	S	S	I	S	I	S	I
Pipéracilline + TZ	S	S	S	S	S	S	S
C1G	S	S/I	S	R	R	R	I/R
C2G	S	S	S	S/I/R	S/I	R	I/R
Céfoxitine*	S	S	S	S/I/R	S	S	S
C3G	S	S	S	S	S	S	S/I
C4G	S	S	S	S	S	S	S/I
Carbapénèmes	S	S	S	S	S	S	S

2.4.1. Résistance aux β -lactamines

2.4.1.1. Résistance enzymatique: Production de β -lactamase

Les Entérobactéries développent une résistance aux β -lactamines en inactivant l'antibiotique grâce à l'acquisition d'enzymes. Il est primordial de comprendre trois types d'enzymes clés impliqués dans ce processus de résistance.

2.4.1.1.1. Pénicillinases

Elles sont plasmidiques. Elles peuvent être de bas niveau et donc responsables d'une résistance aux aminopénicillines, aux carboxypénicillines et aux uréidopénicillines, ou de haut niveau et donc responsables d'une résistance non seulement aux trois antibiotiques cités mais aussi aux molécules possédant des inhibiteurs de β -lactamases ainsi qu'aux céphalosporines de première et deuxième génération (Zahar et Moumil, 2013).

2.4.1.1.2. Une enzyme dite TRI (TEM β -lactamases, résistantes aux inhibiteur)

Qui hydrolyse non seulement le cycle β -lactame mais aussi l'inhibiteur des β -lactamases et qui sera donc responsable d'une résistance aux aminopénicillines et aux uréidopénicillines, aux carboxypénicillines et aux inhibiteurs de β -lactamases (Zahar et Moumil, 2013).

Chapitre 2: La résistance des bactéries à Gram négatif aux antibiotiques

2.4.1.1.3. Céphalosporinases

Les entérobactéries possédant une céphalosporinase chromosomique sont naturellement résistantes aux aminopénicillines (comme l'amoxicilline), à l'association aminopénicillines et acide clavulanique, ainsi qu'aux céphalosporines de 1^{ère} et 2^e générations (céfalotine et céfoxitine, respectivement). Ce phénotype naturel résulte de la présence d'une céphalosporinase chromosomique appelée AmpC (enzyme de la classe C d'Amblar). Cette β -lactamase se distingue par sa capacité à être facilement inductible (**Guérin, 2015**).

2.4.1.1.4. Les carbapénémases

Sont des enzymes produites par certaines entérobactéries qui hydrolysent les carbapénèmes, des antibiotiques critiques (**Nordmann & Poirel, 2014**). Les types courants incluent KPC, NDM, VIM, et IMP, chacun associé à divers pathogènes entérobactériens (**Pitout & Laupland, 2008**). Ces enzymes rendent les infections bactériennes difficiles à traiter, souvent nécessitant l'utilisation d'antibiotiques de dernier recours comme la colistine (**Tzouveleakis et al., 2012**). Leur détection par des tests moléculaires et phénotypiques est essentielle pour la gestion clinique et épidémiologique des résistances aux antibiotiques (**Bush & Jacoby, 2010**).

2.4.1.1.5. Oxacillinases

Les β -lactamases de classe D se distinguent par leur capacité à hydrolyser l'oxacilline (OXA), la méthicilline sont faiblement inhibées par l'acide clavulanique. De plus, certains membres de cette famille, dont OXA-10 et OXA-11 possèdent un large spectre d'activité assurant une forte résistance aux céphalosporines de troisième génération dont le céfotaxime, le céfoperazone et la ceftazidime (**Gadou, 2019**).

2.4.1.1.6. Bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE)

Certaines entérobactéries produisent des bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE), qui hydrolysent divers antibiotiques bêta-lactamines, tels que les céphalosporines de troisième génération et les pénicillines à large spectre (**Paterson & Bonomo, 2005**). Selon **Pitout (2010)**, ces enzymes sont principalement présentes dans des bactéries telles que *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*, ce qui rend le traitement des infections difficile. Les plasmides contiennent souvent les gènes codant pour les BLSE, ce qui facilite leur transfert horizontal entre les bactéries (**Rawat & Nair, 2010**). La détection des BLSE est essentielle pour choisir un traitement antibiotique approprié et empêcher la propagation des souches résistantes (**Bradford, 2001**).

Chapitre 2: La résistance des bactéries à Gram négatif aux antibiotiques

2.4.1.2. Résistance non enzymatique

2.4.1.2.1. La modification des protéines de liaison à la pénicilline (PLP)

Les β -lactamines ciblent des enzymes comme les transpeptidases et les D-D carboxypeptidases qui catalysent l'étape finale de la biosynthèse du peptidoglycane. Ces enzymes sont connues sous le nom de protéines liant la pénicilline (PLP) ou de protéines de liaison à la pénicilline (PBP). La résistance aux β -lactamines, due à des modifications des PLP, a été observée chez de nombreuses bactéries.

Dans le cas des entérobactéries le mécanisme de résistance aux bêta-lactamines est dû à :

- Une hyper-expression de la synthèse des PLP, les protéines liant la pénicilline qui sont impliquées dans la liaison et la fixation des β -lactamines.
- L'affinité des PLP envers les bêta-lactamines diminue, ce qui entraîne une faiblesse de leur capacité à se lier efficacement aux antibiotiques. Par conséquent, les PLPs restent disponibles pour la synthèse normale du peptidoglycane, ce qui permet aux entérobactéries de faire face aux effets des β -lactamines tout en préservant leur organisation cellulaire (**Mhaya, 2019**).

2.4.1.2.2. Diminution de la perméabilité (La perte de porine)

La modification ou la perte de porines est relativement courante chez les entérobactéries. 03 phénotypes de résistance sont associés à ces modifications :

- 1- une résistance de bas niveau à la céfoxitine, associée ou non à une résistance de bas niveau aux céphalosporines de 1^{ère} et 2^{ème} génération
- 2- une résistance isolée aux céphalosporines de 4^{ème} génération chez des souches hyperproductrices de céphalosporinases
- 3- une résistance aux carbapénèmes chez des souches hyperproductrices de céphalosporinases ou de BLSE (**Robin et al., 2012**).

2.4.1.2.3. Hyperproduction de système d'efflux

L'implication des systèmes d'efflux dans la résistance aux β -lactamines a été clairement identifiée dans plusieurs études en particulier chez *K. pneumoniae*. Toutefois, il semble difficile de différencier ce genre de mécanisme qui affecte principalement la céfoxitine et les C2G du point de vue phénotypique des résistances par modification des porines (**Robin et al., 2012**).

Chapitre 2: La résistance des bactéries à Gram négatif aux antibiotiques

2.4.1.2. Résistance aux quinolones

Dans le cadre de l'étude de (Guessennd *et al.*, 2008), il a été constaté que la résistance aux quinolones n'est pas uniquement présente dans le matériel génétique de base des bactéries, comme on le pensait auparavant. En effet, une souche spécifique de la bactérie *Klebsiella pneumoniae* (UAB1) a été identifiée, où la résistance est portée par un plasmide. Ce plasmide contient un gène particulier, *qnr*, qui confère à la bactérie sa résistance aux quinolones. Cette découverte souligne l'importance de surveiller attentivement la propagation de la résistance aux antibiotiques, car elle peut se produire à travers le transfert de gènes entre différentes souches bactériennes.

2.4.1.3. Résistance aux aminosides

2.4.1.3.1. Altération de la cible

Le changement d'un seul acide aminé dans une protéine ribosomale entraîne une diminution de l'affinité du ribosome pour un antibiotique. Ces mutants résistants ne représentent pas un défi thérapeutique : ils sont peu fréquents en clinique et nécessitent généralement des mutations multiples pour atteindre un niveau élevé de résistance. Et enfin, du fait de l'absence de chevauchement de site de fixation de divers aminosides sur les ribosomes ils ne présentent pas une résistance croisée envers les autres membres de la famille (Seck, 2005).

2.4.1.3.2. Modification du transport de l'antibiotique

La pénétration des aminosides dans les bactéries est un phénomène de :

- Diffusion passive à travers les porines de la membrane externe.
- Transport actif requérant de l'énergie au niveau de la membrane interne.

Les CMI sont faiblement augmentés, et ce type de résistance est de détection délicate. Les mutations qui affectent le système actif de transport entraînent une diminution de l'accumulation d'antibiotique dans la cellule (Seck, 2005).

2.4.1.3.3. Modification enzymatique des aminosides

La modification enzymatique des aminosides méditée par les plasmides constitue le mécanisme de résistance à ces antibiotiques le plus fréquemment rencontrés en clinique. Ce 3^{ème} mécanisme d'origine plasmidique prédominant chez l'entérocoque qui est responsable de l'apparition de souches hautement résistantes aux aminosides (Seck, 2005).

Chapitre 2: La résistance des bactéries à Gram négatif aux antibiotiques

2.5. La résistance de *Pseudomonas aeruginosa* aux antibiotiques

P.aeruginosa présente un niveau élevé de résistance naturelle aux antibiotiques. Ainsi, les molécules habituellement actives sur cette bactérie sont de nombre restreint. Les résistances acquises pour ces antibiotiques sont cependant très fréquentes, résultant de l'accumulation de mécanismes de résistance liés à des mutations chromosomiques et à l'acquisition de gènes exogènes (**Bourahla et Haddache, 2015**).

2.5.1. Résistance naturelle ou intrinsèque

Pseudomonas aeruginosa possède une résistance naturelle à un très grand nombre d'antibiotiques en raison de la production d'une β -laclamase chromosomique inductible de classe C qui n'est pas inhibée par le clavulanate et d'une mauvaise perméabilité membranaire. *Pseudomonas aeruginosa* est donc résistant aux pénicillines de groupe V, G, M et A, à la plupart des céphalosporines de 3^{ème} génération et aux quinolones de 1^{ère} génération. En général, *Pseudomonas aeruginosa* présente une résistance à la kanamycine. Le système d'efflux actif MexAB-OprM, qui est produit naturellement chez les bactéries sauvages, joue un rôle essentiel dans la résistance naturelle à de nombreux agents toxiques ou antibiotiques, tels que les β -lactamines et les aminosides. Il a été toujours considéré comme un organisme difficile à traiter en raison de sa résistance aux antibiotiques, *Pseudomonas aeruginosa* n'est sensible naturellement qu'à un nombre restreint d'antibiotiques (**Bourahla, Haddache, 2015**).

2.5.2. Résistance acquise

Les bactéries peuvent également acquérir la résistance à un antibiotique dans ce cas, la résistance acquise est présente seulement dans certaines souches de l'espèce. Cette résistance résulte d'une modification génétique, par mutation ou d'une acquisition de matériel génétique étranger (**Tableau 4**) (**Léon et Michel, 1990**).

Chapitre 2: La résistance des bactéries à Gram négatif aux antibiotiques

Tableau 4. Principaux mécanismes acquis de résistances aux antibiotiques chez *Pseudomonas aeruginosa*

Classe d'antibiotiques	Résistances par mutations (chromosomiques)			Résistances par acquisition de gènes (quasi exclusivement plasmidiques)			
	Mécanisme	Support génétique	Molécules concernées	Mécanisme	Support génétique	Molécules concernées	
β-lactamines	Hyperproduction de la céphalosporinase ampC	<i>ampC</i> (<i>ampD</i> , <i>ampR</i>)	TIC, TCC, PIP, PTZ, FEP, CAZ, AZT	β-lactamases de classe A ¹	<i>bla_{PSE}</i>	TIC, PIP	
				BLSE		<i>bla_{PER}</i> , <i>bla_{GES}</i> , <i>bla_{VEB}</i>	TIC, TCC, PIP, PTZ, FEP, CAZ, AZT
				Carbapénèmases		<i>bla_{KPC}</i>	Ensemble des β-lactamines ² (IMI, MER, DOR : I/R)
β-lactamines	Efflux actif	<i>MexAB-oprM</i> <i>MexXY-oprM</i> <i>MexCD-oprJ</i>	TIC, TCC, AZT, MER FEP FEP	β-lactamases de classe B ¹ (métaallo-carbapénèmases)	<i>bla_{VIM}</i> , <i>bla_{IMP}</i> , <i>bla_{GIM}</i>	Ensemble des β-lactamines sauf AZT	
				β-lactamines de classe D		<i>bla_{OXA}</i>	Variable (sauf IMI, MER, DOR)
				β-lactamines de classe D		<i>bla_{OXA}</i>	Variable (sauf IMI, MER, DOR)
Aminosides	Efflux actif	<i>MexXY-oprM</i>	Toutes	Modification des aminosides ¹	<i>AAC(6')-I</i> <i>APH(3')-II</i>	TOB, NET, AMK AMK	
				Modification de la cible (méthylation de l'ARNr)		<i>rmt</i>	Toutes
Fluoroquinolones	Modification de la cible (topo-isomérase II-IV)	<i>gyrA</i> (++) , <i>parC</i>	CIP	Non rapporté (notamment <i>Qnr</i> et <i>AAC[6']-Ib-cr</i>)			
	Efflux actif	<i>MexAB-oprM</i> <i>MexXY-oprM</i> <i>MexCD-oprJ</i> Autres	CIP				
Colistine	Modifications de la structure de la membrane externe (exceptionnelle)			Non rapporté			

2.5.2.1. Résistance enzymatique

La résistance acquise aux carbapénèmes (imipénème) initialement attribuée à un déficit de la porine OprD2, peut être maintenant en relation avec la synthèse de β-lactamase de type carbapénémase (classe B) (Philippon et Arlet, 2006). Ces carbapénèmases acquises se répartissent en 4 groupes principaux (IMP, VIM, SPM, GIM) (Walsh *et al.*, 2005). Les β-lactamases à large spectre (BLSE) sont responsables de la résistance à la plupart des β-lactamines chez *P. aeruginosa*, sauf pour carbapénèmes dont l'hydrolyse est assurée par les métaallo-β-lactamases (Weldhagen *et al.*, 2003). Les mutations dans le système de régulation de la β-lactamase de classe C entraînent une production soutenue et élevée d'AmpC, ce qui compromet l'efficacité de toutes les β-lactamines à l'exception des carbapénèmes (Poirel, 2006).

Chapitre 2: La résistance des bactéries à Gram négatif aux antibiotiques

2.5.2.2. Résistance non enzymatique

La résistance de *P. aeruginosa* aux antibiotiques peut résulter de l'augmentation de l'efflux actif des antibiotiques plutôt que de leur hydrolyse (Yoneyama *et al.*, 1997). De nombreuses pompes à efflux ont été décrites chez *P.aeruginosa*. Ces systèmes ne sont pas exprimés de la même façon, seul le MexAB-OprM est produit constitutivement (Poole, 2004).

La surexpression de la pompe MexAB-OprM est fréquemment induite par des mutations dans le gène du répresseur MexR qui lui est adjacent (Saito *et al.*, 1999 ; Higgins *et al.*, 2003).

En plus de la surexpression de la pompe MexAB-OprM, la résistance peut également résulter de la perte de la porine OprD2. Cette protéine canalaire de la membrane externe possède un site spécifique de liaison pour les carbapénèmes, permettant la pénétration sélective de l'imipénème. Ainsi, toute absence d'OprD2 entraînera une résistance à cet agent antimicrobien (Lahlou *et al.*, 2008).

2.5.4. Résistance aux Quinolones

Les quinolones empêchent l'activité des topoisomérases de type II : l'ADN gyrase et la topoisomérase IV . Ces enzymes jouent un rôle crucial dans la croissance des bactéries en régulant la structure de l'ADN pendant les processus de réplication, de transcription et de recombinaison/réparation. Les deux sous-unités de ces enzymes tétramériques, qui sont similaires entre elles, sont GyrA et GyrB (ADN gyrase) ou ParC et ParE (topoisomérase IV). Il convient de noter que l'ADN gyrase est souvent la cible (Cattoir, 2012).

Les mutations dans les enzymes DNA gyrase et topoisomérase IV, qui sont les cibles des FQs, jouent un rôle essentiel dans la résistance à ces agents, même si l'efflux est également un facteur contribuant , souvent en combinaison avec des mutations du site cible (Poole, 2011).

2.5.5. Résistance aux aminosides

Les aminoglycosides (AMGs) sont de puissants antibiotiques bactéricides qui jouent un rôle essentiel dans les combinaisons antipseudomonales et sont principalement employés en combinaison avec les bêta-lactamines (Poonsuk *et al.*, 2013).

Ils se fixent sur la sous-unité 50 S du ribosome des bactéries, entraînant deux répercussions majeures : l'arrêt de la fixation de l'ARN messager sur les ribosomes et le blocage de la peptidyl-transférase, ce qui empêche l'allongement des chaînes peptidiques et conduit à un arrêt de la production de protéines (Bustany *et al.*, 1993).

Chapitre 2: La résistance des bactéries à Gram négatif aux antibiotiques

Dans le cas de *Pseudomonas aeruginosa*, plusieurs types d'aminoglycosides sont couramment utilisés pour traiter les infections, tels que la tobramycine, la gentamicine et l'amikacine (Poole, 2011).

Il existe trois facteurs principaux contribuant à la résistance bactérienne aux aminoglycosides : l'action des enzymes modifiantes des aminoglycosides (AME), les mutations et modifications des aminoglycosides, ainsi que les modifications de la séquence cible dans le ribosome et les changements dans l'absorption et l'efflux (Capelo-Martínez et Igrejas, 2019).

2.6. La résistance d'*Acinetobacter baumannii* aux antibiotiques

Ce sont de coccobacilles à Gram négatif, *Acinetobacter baumannii* représente la bactérie pathogène opportuniste à Gram négatif, responsables de 2 à 10 % de toutes les infections à Gram négatif à l'hôpital (Luísa *et al.*, 2014). *Acinetobacter baumannii* est devenu un pathogène préoccupant à l'échelle mondiale pour de nombreuses institutions, en raison de sa capacité considérable à acquérir et à réguler les déterminants de la résistance aux antibiotiques, le plaçant ainsi au premier plan de l'attention scientifique (Peleg *et al.*, 2008).

2.6.1. Résistance aux β -lactamines chez *Acinetobacter baumannii*

La résistance d'*Acinetobacter baumannii* aux β -lactamines à large spectre est en constante augmentation, et les mécanismes impliqués dans ces résistances, notamment ceux impliquant les carbapénèmes, sont relativement bien caractérisés (Poirel et Nordmann, 2006).

2.6.1.1. Résistance naturelle

A. baumannii présente des mécanismes de résistance naturelle aux β -lactamines, principalement liés à la production d'une céphalosporinase chromosomique, également connue sous le nom de β -lactamase de type *AmpC*. Ce mécanisme de résistance enzymatique peut être amplifié, ce qui résulte de l'insertion en amont du gène codant cette *AmpC* naturelle d'une séquence d'insertion appelée *ISAbal*, laquelle introduit des séquences promotrices puissantes. De plus, *A. baumannii* possède naturellement une β -lactamase de classe D, ou oxacillinase, caractérisée par une capacité d'hydrolyse faible, et dont le rôle dans la résistance naturelle semble être extrêmement marginal (Poirel et Nordmann, 2006).

Chapitre 2: La résistance des bactéries à Gram négatif aux antibiotiques

2.6.1.2. Résistance acquise

Des enzymes telles que les carbapénémases de type KPC et les métallo- β -lactamases ont été détectées, mais la résistance aux carbapénèmes chez cette bactérie est principalement due à des oxacillinases spécifiques. De nouvelles carbapénémases sont régulièrement identifiées dans le monde, ce qui témoigne des échanges génétiques de résistance chez *A. baumannii* (Nordmann, 2010). La résistance aux carbapénèmes due aux métallo- β -lactamases (MBL) est considérée comme une menace majeure en raison de leur capacité à hydrolyser pratiquement tous les β -lactamines, à l'exception des monobactames, et à se propager facilement entre les bactéries via des intégrons ou des plasmides. Les principales MBL identifiées chez *A. baumannii* sont les imipénémases (IMP), les São Paulo metallo- β -lactamases (SPM), les Verona integron-encoded metallo- β -lactamases (VIM), les New Delhi metallo- β -lactamase (NDM), les Seoul imipenemases (SIM), Kyorin Unniversity Hospital imipenemase (KHM), les German imipenemases (GIM) et les Australian imipenemases (AIM). Les souches exprimant la MBL de type NDM sont résistantes à la plupart des classes d'antibiotiques, mais sensibles aux polymyxines et parfois aux tétracyclines. Le gène NDM-1 est souvent présent sur de grands plasmides transférables, ce qui constitue une menace mondiale en raison de la multirésistance qu'il confère. D'abord identifiée chez des souches de *P. aeruginosa* et *E. coli* chez un patient suédois après son hospitalisation à New Delhi, cette β -lactamase a depuis été détectée dans d'autres souches cliniques en France, au Canada, en Suède, en Australie, en Afrique, et etc...(Mesli *et al.*, 2013; Akrong, 2021).

2.6.2. Résistance aux quinolones

Selon (Hooper et Jacoby, 2015) et (George *et al.*, 2008) *Acinetobacter*, un genre de bactéries à Gram négatif ubiquistes, est reconnu pour sa capacité à développer une résistance à plusieurs classes d'antibiotiques, notamment les fluoroquinolones (FQ). La résistance aux FQ chez *Acinetobacter* représente une menace croissante pour la santé publique, car elle restreint les options de traitement pour les infections graves.

Les mécanismes de résistance incluent :

- Des mutations ponctuelles dans les gènes de la topoisomérase II (*gyrA* et *gyrB*) et de la topoisomérase IV (*parC* et *parE*).
- L'efflux actif des FQ par des pompes d'efflux.
- Une perméabilité réduite de la membrane externe.
- L'acquisition de gènes de résistance par conjugaison, transduction ou transformation.

Chapitre 2: La résistance des bactéries à Gram négatif aux antibiotiques

2.6.3. Résistance aux aminosides

La résistance aux aminosides est principalement liée à la production d'enzymes inactivatrices, comme chez les autres bacilles à Gram négatif. Les plasmides, les transposons ou les cassettes au sein des intégrons contiennent les gènes codant pour ces enzymes, ce qui facilite leur dissémination rapide (Decré, 2012).

Les *Acinetobacter* produisent fréquemment plusieurs enzymes parmi les acétylases, les adénylases et les phosphotransférases : en effet 75 % des souches produisent au moins 2 types d'enzymes. Plus récemment, des méthylation de l'ARNr 16S par des méthylases, les ARNr 16S méthylases (ArmA et RmtA) ont été décrites chez des souches d'*A. baumannii* isolées à travers le monde. Les gènes codant pour ces méthylases sont portés par un plasmide et sont associés au transposon Tn1548.

Ce mécanisme confère une résistance de haut niveau à tous les aminoglycosides utilisés en thérapeutique. La résistance aux aminosides est également associée à des mécanismes d'efflux impliquant la pompe AdeABC et la pompe AbeM (Decré, 2012).

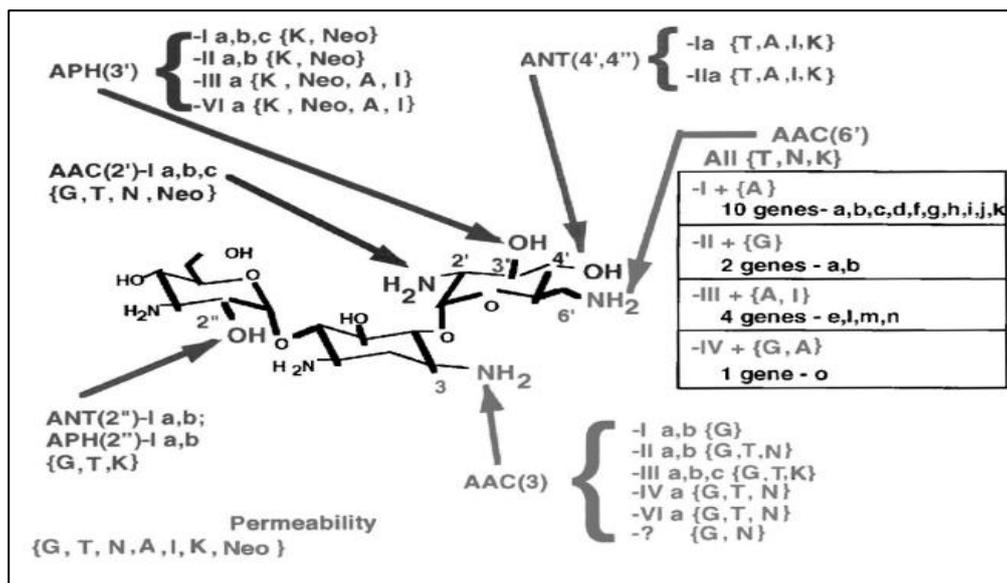
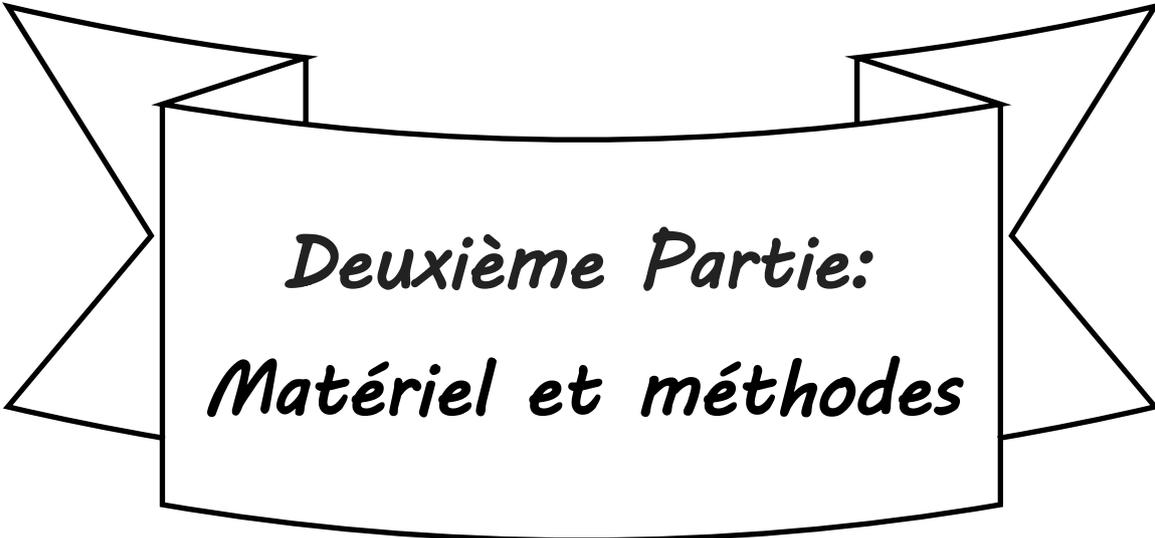


Figure 11. Les sites d'acétylation (AAC), d'adénylation (ANT) et de phosphorylation (APH) des molécules d'aminoglycoside par les enzymes de modification et les gènes codant pour ces enzymes. les sites d'inactivation des aminoglycosides (gentamicine (G), tobramycine (T), netilmicine (N), amikacine (A), isepamicine (I) ou kanamycine (K)), qui sont cliniquement utiles, sont indiqués pour chaque enzyme (Över *et al.*, 2001).



*Deuxième Partie:
Matériel et méthodes*

Deuxième Partie: Matériel et méthodes

1. Durée et lieu de l'étude

Cette étude expérimentale a été réalisée sur une période de trois mois (du 15 Février au 30 Avril), au sein du «Laboratoire de Microbiologie Appliquée à L'agro-Alimentaire Au Biomédical et à L'Environnement LAMAABE» de la faculté SNV-STU, Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen -

2. Matériel

2.1. Souches étudiées

Un total de 31 souches de bactéries à Gram négatif, isolées entre février et mai 2024 dans deux services du CHU de Tlemcen et de l'hôpital de Maghnia, a fait l'objet de notre étude.

2.2 Milieux de culture

2.2.1 Milieux de culture solides

- la gélose CHROMagar
- Gélose nutritive
- Mac ConKey
- Chapman pour isolées les BGP
- Mueller-Hinton.
- Gélose TSI
- Gélose citrate de Simmons

2.2.2 Milieux de culture liquides

Bouillon nutritif (BN)

2.4 Antibiotiques

Les disques d'antibiotiques utilisés sont :

- **Béta lactamine**

Penicillines: Amoxicilline-acide clavulanique (**30µg**)

Ampicilline (**10µg**)

Pénicilline (**5µg**).

Céphalosporines: Ceftriaxone (**30µg**), Céfixime (**5µg**) (Céphalosporines de troisième génération (C3G))

- **Aminosides:** Gentamicine (**10µg**)

- **Quinolones:** Ciprofloxacine (**5µg**) , Ofloxacine(**5µg**) .

- **Sulfamides:** Trimethoprim-sulfaméthoxazole (**25µg**), Céfoxitine (**30µg**)

Deuxième Partie: Matériel et méthodes

3.Méthodes

3.1. Prélèvements

Ont été effectués 33 prélèvements au niveau de deux hôpitaux de wilaya de Tlemcen. Deux services ont été choisis pour effectuer ces prélèvements (chirurgie et Réanimation). Au sein de l'hôpital de Tlemcen, 20 prélèvements ont été effectués, dont 4 en réanimation. Les prélèvements concernent des sondes urinaires, des aspirations trachéales et d'environnement. 16 prélèvements en Chirurgie sont réalisés à partir de plaies, des voies centrales et de l'environnement (**Tableau 5**).

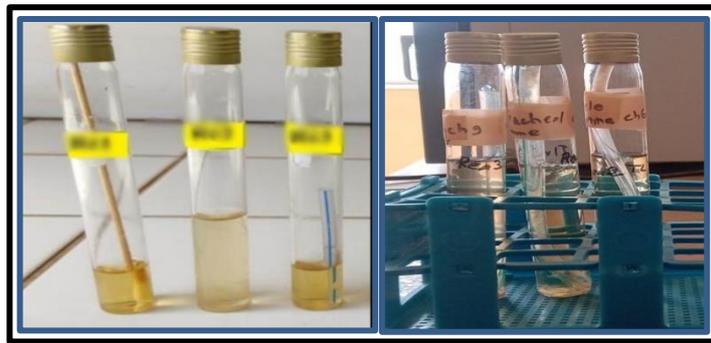


Figure12. Différents prélèvements avant incubation (photo originale)

Les données cliniques recueillies comprenaient les services hospitaliers, les types de prélèvements, les codes de prélèvements et nombre de souches sont mentionnées dans l'annexe 1, alors que le sexe, l'âge du patient, la durée d'hospitalisation et l'antibiothérapie et identification reçoivent mentionnés dans l'annexe 2

Deuxième Partie: Matériel et méthodes

Tableau 5. Sites de prélèvement au niveau de l'hôpital Centre hospitalo-universitaire Dr Tidjani Damerdji de Tlemcen

Hôpital	Service	Type de prélèvement		Nombre de prélèvement
Centre Hospitalo-Universitaire Dr Tidjani Damerdji Tlemcen	Réanimation	Tube de la Sonde urinaire		1
	Réanimation	Trachéale		3
	Chirurgie bloc (A)	Plaie		2
		Urine		3
		Environnement	Table de malade	3
			Bordure de lit	4
			Boutton d'O ₂	1
			Poignée de porte	1
	Chirurgie bloc (A)	Drain		1
		Cathéter		1
Totale				20

04 prélèvements en réanimation ont été effectués à l'hôpital de Maghnia à partir de l'environnement et l'urine, tandis que 09 prélèvements en Chirurgie ont été effectués à partir de l'environnement, de plaie, de cathéter et de tube de la Sonde urinaire (**Tableau 6**)

Deuxième Partie: Matériel et méthodes

Tableau 6. Sites de prélèvement au niveau de l'hôpital Chaabane Hamdoun de Maghnia

Hôpital	Services	Type de prélèvements		Nombre de prélèvements
L'hopitale de Chaaban hamdoun Maghnia	Réanimation	Urine		1
	Réanimation	Environnement	Mur	1
			Matelas de malade	2
	Chirurgie	plaie		2
		Tube de la Sonde urinaire		1
		Environnement	Table de malade	1
			Bordure de lit	1
			Chariot de soin	1
			Main d'infirmier	1
	Mur	1		
	Chirurgie	Cathéter		1
Totale				13

3.2. Isolement et purification

Après incubation des tubes contenant les prélèvements à 37 °C pendant 24 heures, chaque tube de bouillon nutritif présentant une turbidité a été ensemencé sur une boîte de MacConkey et incubé à 37 °C pendant 24 à 48 heures pour rechercher des bactéries Gram négatif. Les colonies qui apparaissent, si elles ne sont pas bien isolées ou pures, sont réensemencées sur le même milieu de culture afin d'obtenir des colonies pures.

3.3. Identification

L'identification des souches est effectuée après vérification de leur pureté par :

3.3.1. Étude des caractères macroscopiques: aspect des colonies sur milieu gélosé: MacConkey

Deuxième Partie: Matériel et méthodes

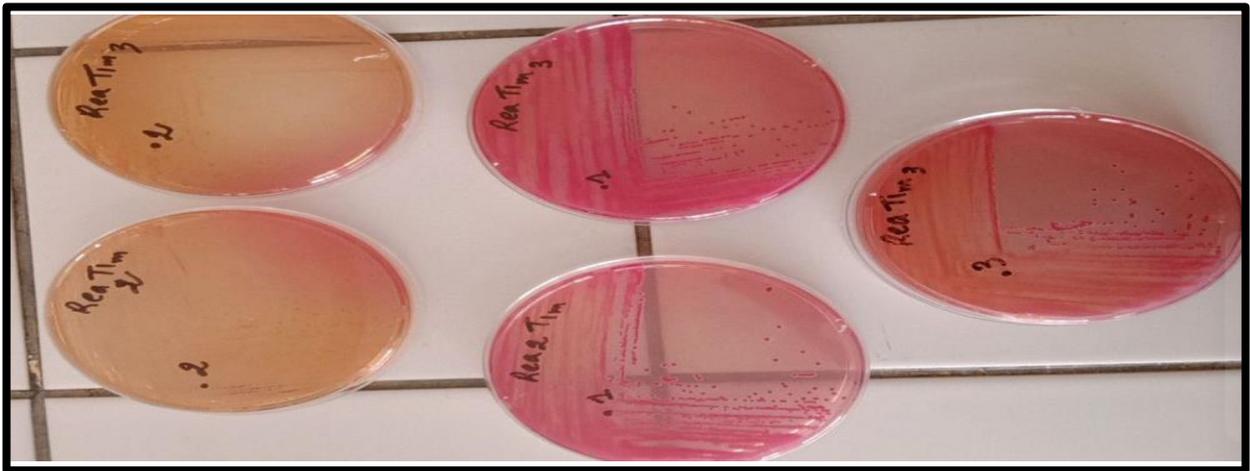


Figure 13. Identification de BGN sur le gélose MacConkey

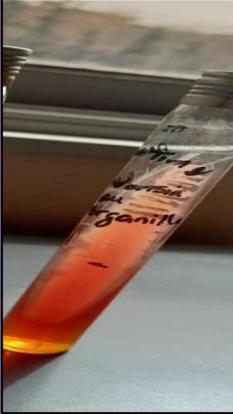
3.3.2. Étude des caractères biochimiques

3.3.2.1. Milieu TSI

La surface de la pente du milieu TSI ensemencée par stries et une piqûre centrale au fond (culot). Après une incubation à 37°C pendant 18 h.

- Le changement de couleur du culot en jaune indique la fermentation du glucose.
- La formation de bulles de gaz indique une fermentation avec production de gaz.
- La modification de la couleur des stries en jaune traduit l'utilisation du lactose, du saccharose, ou des deux simultanément.
- Une coloration noire révèle la production d'hydrogène sulfuré (H₂S).

Tableau 7. Étude des caractères biochimiques de milieu TSI

			
Jaune, Jaune, Gaz positive H ₂ S négative	Rouge, Jaune, Gaz négative H ₂ S négative	Jaune, Jaune Gaz négative H ₂ S négative	Jaune, Jaune Gaz négative H ₂ S positive

Deuxième Partie: Matériel et méthodes

3.3.2.2. Milieu Citrate de Simmons

La surface de la pente du milieu Citrate de Simmons estensemencée avec une strie sur toute sa surface. Il est ensuite incubé à 37°C pendant 18 heures. Une réaction positive se caractérise par l'alcalinisation du milieu, le faisant changer de couleur pour devenir bleu.

Tableau 8. Étude des caractères biochimiques de milieu Citrate de Simmons

Interpretation	Interpretation
	<p><u>citrate-positif.</u> <u>couleur est bleu</u> la bactérie (<i>Enterobacter</i>) testée est capable d'utiliser le citrate comme source de carbone</p>
	<p><u>citrate-négatif</u> <u>couleur:vert</u> la bactérie (<i>E.coli</i>) testée n'a pas utilisé le citrate comme source de carbone</p>

Deuxième Partie: Matériel et méthodes

3.4. Conservation des souches

Les souches microbiennes sont conservées à 4°C dans des tubes de gélose inclinés après avoir été placées dans une étuve à 37°C pendant 24 heures.

3.5. L'antibiogramme

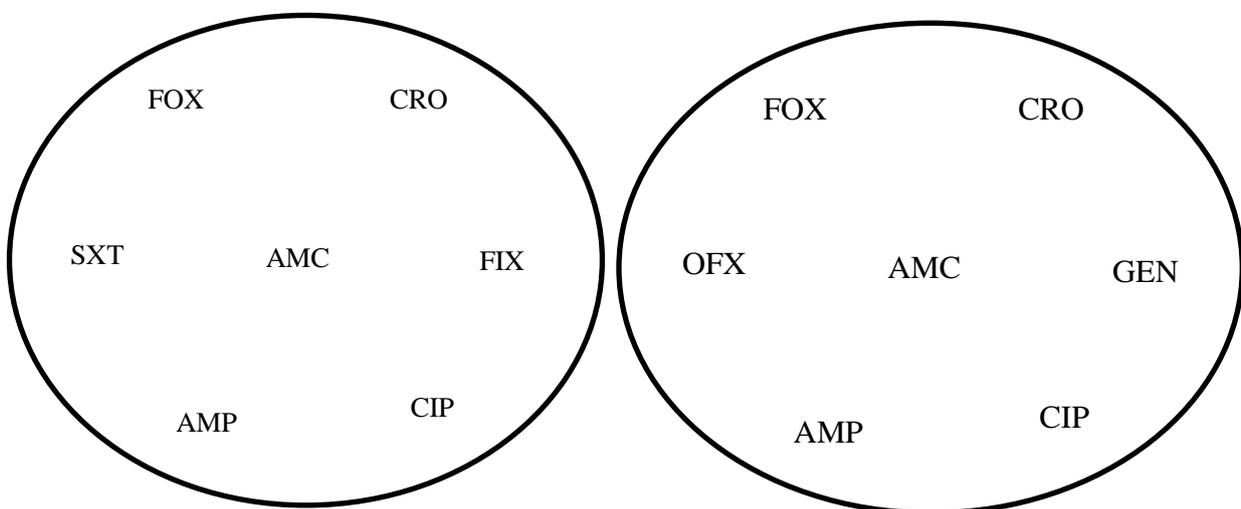
La sensibilité aux antibiotiques a été déterminée par la technique de diffusion en milieu gélosé (Mueller-Hinton agar) selon les recommandations du comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM 2023) (**Annexe 4**)

Technique :

À partir des souches conservées dans des tubes de gélose inclinée à 4 C°, une culture est préparée en ensemencant une souche dans 5 ml de bouillon nutritif, suivie d'une incubation de 24 h à 37°C. Une suspension est préparée en calibrant la densité optique à une valeur entre 0,08 et 0,1 à une longueur d'onde de 625 nm. Cette suspension correspond à 10⁸ UFC/ml. Elle est ensuite diluée au 1/100 (environ 10⁶ UFC/ml) dans de l'eau physiologique.

Ensuite les boîtes contenant la gélose Mueller Hinton sontensemencées par écouvillonnage à partir de la suspension bactérienne préparée, les disques d'antibiotiques y sont déposés sur la gélose (**Figure14**), manuellement, avec une pince métallique stérile

L'incubation se fait pendant 24 heures à 37°C. Les différents diamètres des zones d'inhibition obtenues autour des disques d'antibiotiques sont mesurés.



AMC: Acide clavulanique/ Amoxicilline	CRO: Céftriaxone	FIX: Céfixime
AMP: Ampicilline	FOX: Céfoxitine	GEN:Gentamicine
SXT: Triméthoprime/Sulfaméthoxazole	OFX: Ofloxacin	CIP: Ciprofloxacine

Figure 14. Schéma des antibiotiques



Troisième Partie :

Résultats et Discussion

Troisième Partie: Résultats et Discussion

1. Résultats

1.1. Répartition des souches

Parmi les 33 prélèvements effectués dans les deux hôpitaux de la wilaya de Tlemcen, un total de 57 souches ont été isolées et identifiées. Sur ce nombre, 31 souches étaient à Gram négatif (BGN), ce qui représente 54,38% du total, tandis que les 26 souches restantes étaient des bactéries à Gram positif (BGP), soit 45,61% (**Figure 15**).

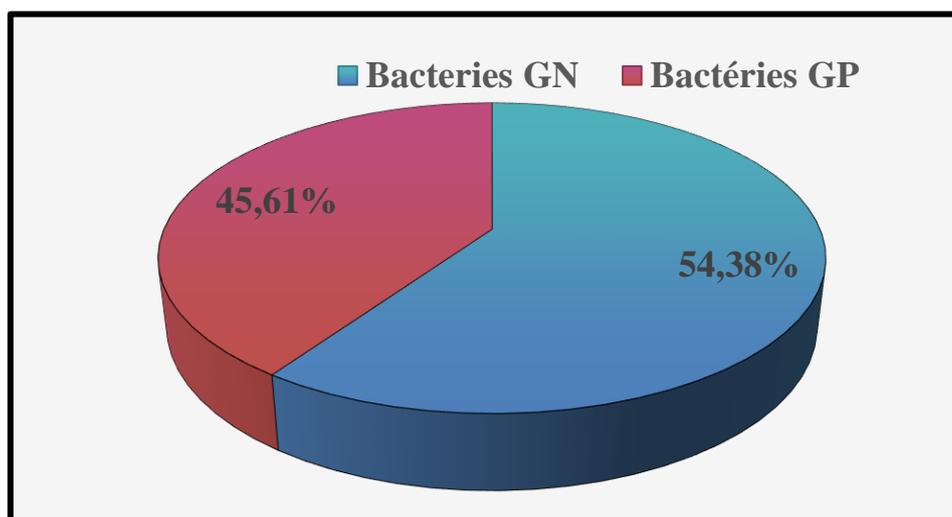


Figure 15. Répartition des bactéries à Gram négatif et à Gram positif à partir des prélèvements

1.1. 1. Répartition des bactéries à Gram négatif selon les espèces

Sur les 31 bactéries à Gram négatif isolées durant la période de l'étude, ont été identifiées 21 à Tlemcen et 10 à Maghnia. Sur l'ensemble des souches identifiées, la répartition des BGN a montré une prédominance d'*Acinetobacter baumannii* avec 13 souches (41,93%), *Serratia marcescens* avec 7 souches (22,58%), *E. coli* avec 5 souches (16,12%) et *Klebsiella pneumoniae* avec 3 souches (9,67 %). *Providencia stuartii*, *Enterobacter spp*, *Proteus sp* sont représentées avec une seule souche (3,22%) (**Figure 16**).

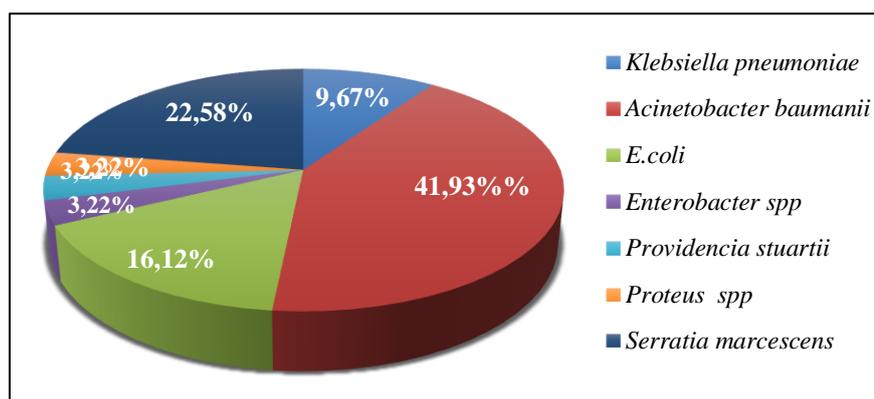


Figure 16. Répartition de l'ensemble des espèces des bactéries isolées

1.1.2. Répartition des BGN en fonction des hôpitaux

L'hôpital de Tlemcen présente une fréquence d'isolement élevée d'*Acinetobacter baumannii* avec 11 souches suivie de *E.coli* avec 4 souches, *Serratia marcescens* avec 3 souches, tandis que l'hôpital de Maghnia présente une fréquence d'isolement plus élevée pour *Serratia marcescens* avec 4 souches, et *Klebsiella pneumoniae* avec 3 souches et *Acinetobacter baumannii* avec 2 souches. En revanche, dans l'hôpital de Maghnia, on note l'absence de *Providencia stuartii*, *Enterobacter spp*, *Proteus sp* et une diminution importante pour *E. coli* (Figure 17).

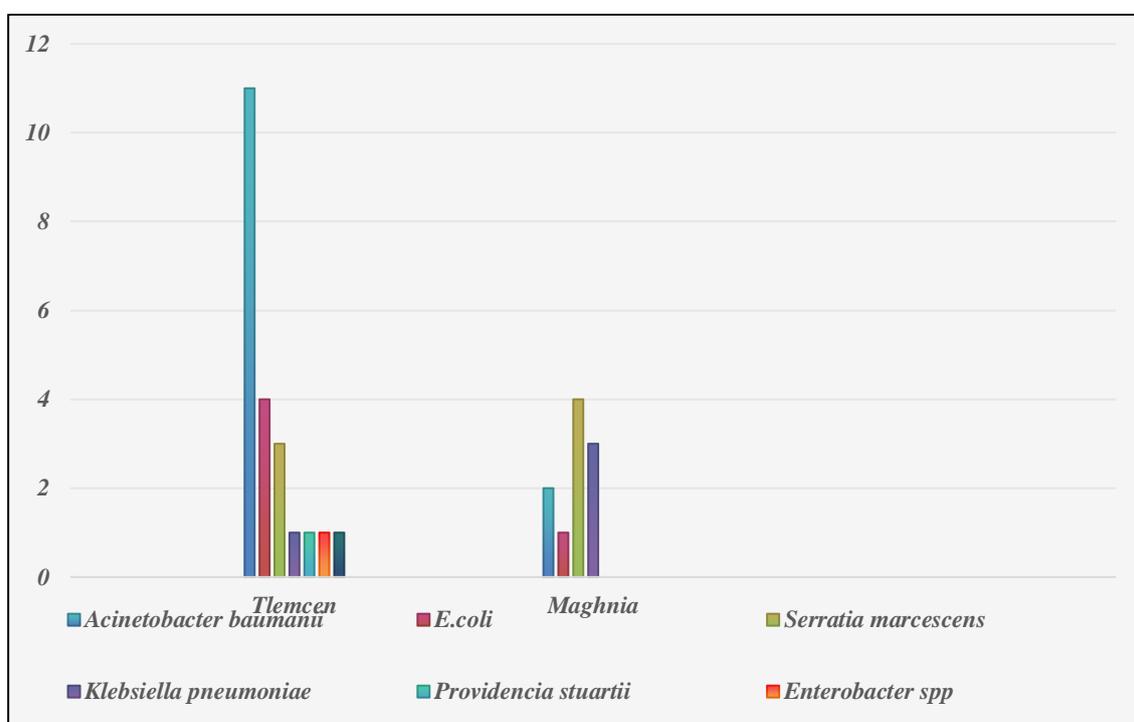


Figure 17. Nombre de souches des BGN au niveau de chaque hôpital

Troisième Partie: Résultats et Discussion

1.1.2. Répartition des bactéries à Gram négatif en fonction des services

1.1.2.1. Répartition des bactéries à Gram négatif au niveau du service de réanimation

L'étude de la distribution des souches à Gram négatif identifiées varie selon les services. En effet, au niveau de la réanimation de Tlemcen (**Figure 18**) Prédominance de *Serratia marcescens* (9,67%), *Providencia stuartii*, *Enterobacter spp*, *Proteus sp* sont représentées avec une seule souche (3,22%) et de *Maghnia* (**Figure 19**)

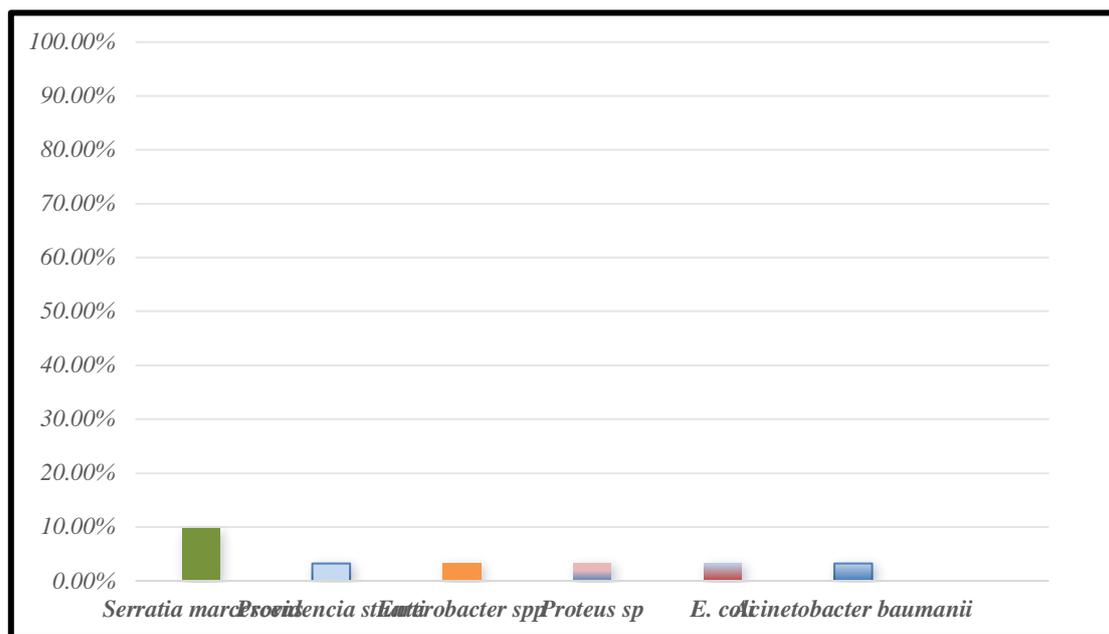


Figure 18. Répartition des BGN au niveau du service de réanimation – Tlemcen

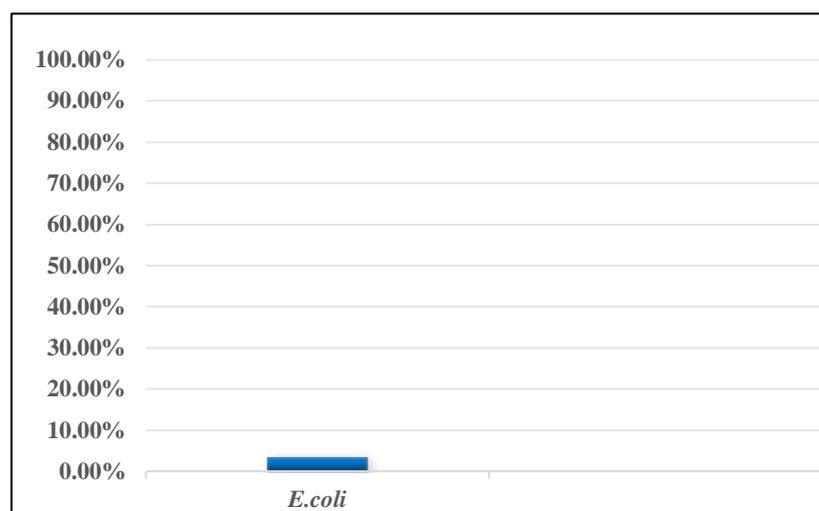


Figure 19. Répartition des BGN au niveau du service de réanimation – Maghnia

Troisième Partie: Résultats et Discussion

1.1.2.2. Répartition des BGN au niveau du service de Chirurgie

L'étude de la distribution des souches BGN isolée au niveau de service de chirurgie de Tlemcen (**Figure 20**) présente une fréquence d'isolement élevée d'*Acinetobacter baumannii* (71,42%) suivie de *E.coli* (21,42%) et une diminution importante pour *klebsiella pnemoniae* (12,5%) et de Maghnia (**Figure 21**) une absence d'*E coli* et présence de *serratia marsecens* avec une fréquence d'isolement élevé (50%), *Acinetobacter baumannii* et *klebsiella pnemoniae* présente même taux (25%).

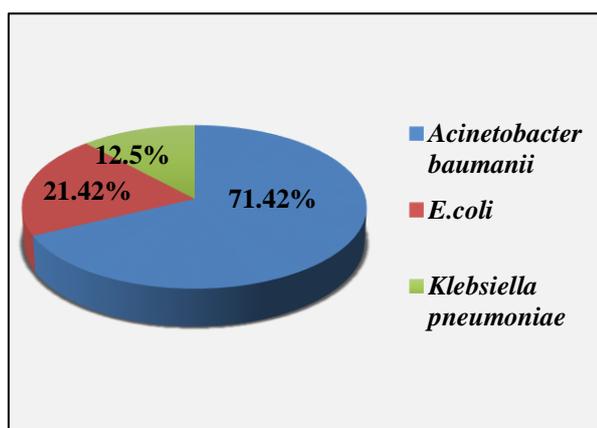


Figure 20. Répartition des BGN

au niveau du service de Chirurgie –Tlemcen

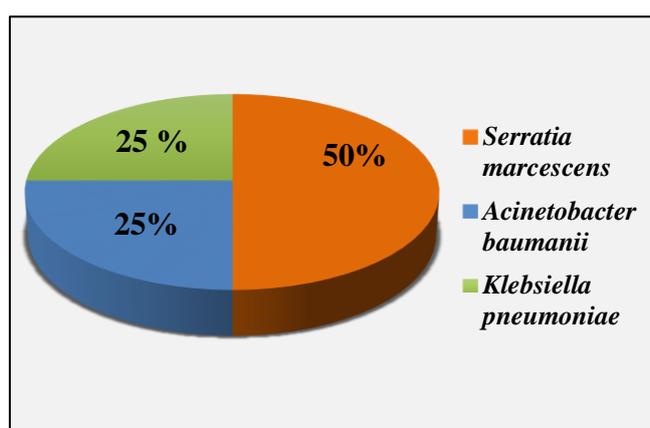


Figure 21. Répartition des BGN

au niveau du service de Chirurgie- Maghnia

1.1.3. Répartition des BGN en fonction des prélèvements de l'hôpital de Tlemcen et de Maghnia

À l'hôpital de Tlemcen, on a réalisé 20 prélèvements, dont 52,94% d'isolement dans l'environnement, suivi des aspirations trachéales (17,64%) et des prélèvements de cathéters, de sondes urinaires, de plaies et de drains (5,88% chacun). À l'hôpital de Maghnia, on a effectué 13 prélèvements. On y observe une fréquence d'isolement de 61,53% dans l'environnement, tandis que les sondes urinaires, les urines et les cathéters représentent chacun 7,69% (**Figure 22**).

Troisième Partie: Résultats et Discussion

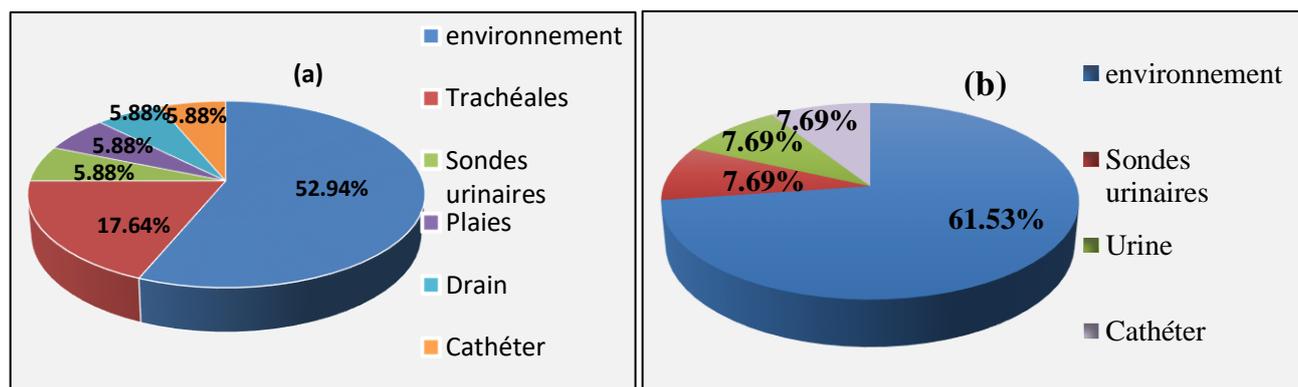


Figure 22. Répartition des BGN en fonction des prélèvements (a) hôpital de Tlemcen (b) hôpital de Maghnia

La répartition des souches en fonction des prélèvements effectués au niveau de l'hôpital de Tlemcen et Maghnia est résumée dans les tableaux ci-dessous respectivement (**Tableaux 8 et 9**)

Tableau 8. Répartition des bactéries à Gram négatif en fonction des prélèvements de l'hôpital de Tlemcen

	S.U	A.T	Plaies	Drain	Cathéter	Surfaces
<i>Acinetobacter baumannii</i>	-	2	1	1	1	7
<i>E.coli</i>	-	1	-	-	-	3
<i>Klebsiella spp</i>	-	-	-	-	-	1
<i>Proteus sp</i>	1	1	-	-	-	-
<i>Serratia marcescens</i>	1	1	-	-	-	-
<i>Providencia stuartii</i>	-	1	-	-	-	-
<i>Enterobacter spp</i>	-	1	-	-	-	-
total	2	7	1	1	1	11

Troisième Partie: Résultats et Discussion

Tableau 9. Répartition des bactéries à gram négatif en fonction des prélèvements de l'hôpital de Maghnia

	Surfaces	S.U	Cathéter	Urine	plaie
<i>Serratia marcescens</i>	2	-	2	-	2
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	-	-	-	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	1	1	-	-
<i>E.coli</i>	-	-	-	1	-
Total	3	1	3	1	3

S. U : sonde urinaire

A. T: Aspiration trachéale

1.2. Résistance des BGN aux antibiotiques

Après l'analyse des profils de résistance de 31 souches de bactéries à Gram négatif, des taux élevés de résistance ont été observés, notamment à la céfoxitine (54,83%), à la ciprofloxacine (45,16%), suivis du céftriaxone (41,93%), de la pénicilline (40%) et du triméthoprim/sulfaméthoxazole (38,71%). Les antibiotiques présentant des taux de résistance plus faibles sont la gentamicine et l'ofloxacine, chacune avec un pourcentage de 16,13%, tandis que le céfixime présente le taux de résistance le plus bas à 9,67% (**Figure 23**).

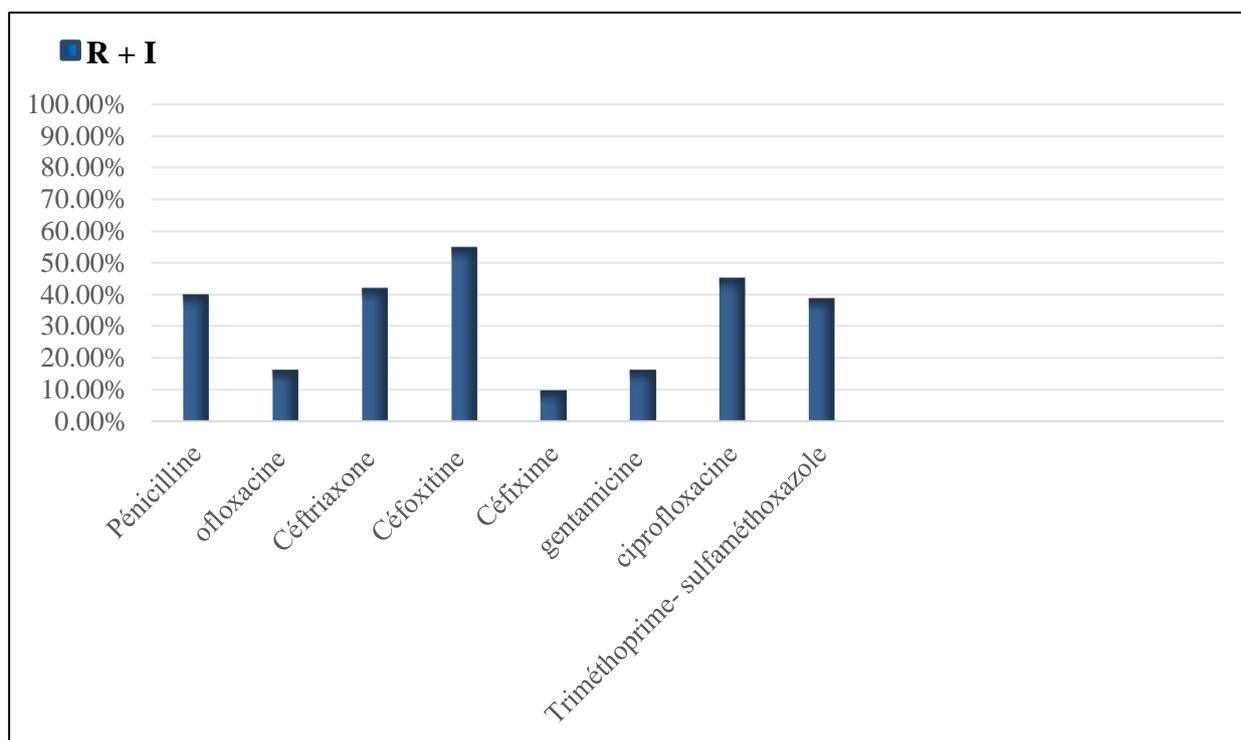


Figure 23. Taux de résistance des BGN isolées vis-à-vis des antibiotiques testés

1.2.1. Résistance aux antibiotiques chez *Acinetobacter baumannii*

Les 13 souches testées d'*Acinetobacter baumannii* montrent un pourcentage de résistance à triméthoprim/sulfaméthoxazole (100%). En revanche, la céfixime et la céftriaxone présentent des taux de résistance (23,07%) et ciprofloxacine et l'ofloxacine présentent des taux de résistance plus faibles (7,69%) (**Figure 24**).

Acinetobacter baumannii est intrinsèquement résistant à de nombreux antibiotiques, y compris le sulfaméthoxazole/triméthoprim (**Dijkshoorn, Nemec, & Seifert, 2007**).

Acinetobacter baumannii a une résistance naturelle à l'association amoxicilline /acide clavulanique et ampicilline.

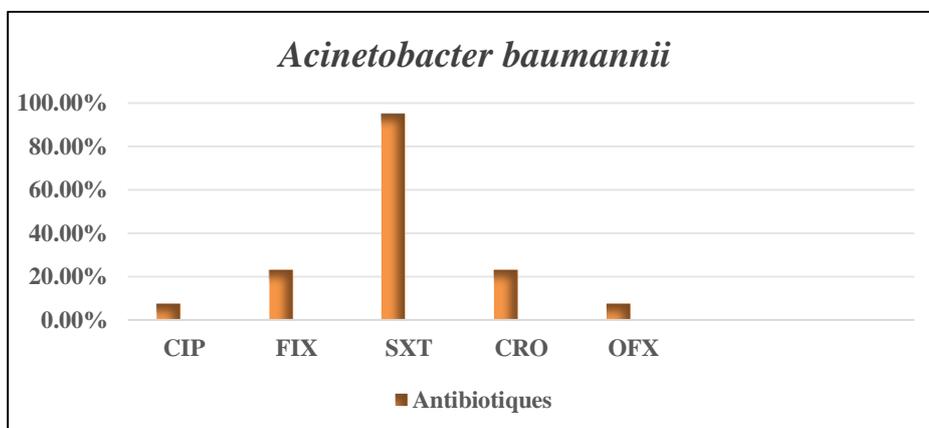


Figure 24. Taux de résistance d'*Acinetobacter baumannii* isolées vis-à-vis des antibiotiques

testés

1.2.2. Résistance aux antibiotiques chez les Entérobactéries

Les résultats d'antibiogramme montrent des taux élevés à certaines β -lactamines (ceftriaxone, amoxicilline-acide clavulanique) ce qui pourrait être en faveur d'un phénotype d'une pénicillinase haut niveau.

L'étude du profil de résistance de 18 souches d'entérobactéries met en évidence des taux élevés de résistance à la céfoxitine et à la ciprofloxacine (72,22% chacun), puis à la céftriaxone et au triméthoprim/sulfaméthoxazole (55,55%), puis à la pénicilline(40%) et à la gentamicine (27,77%). L'ofloxacine (22,22%), ampicilline (20%), céfoxitine(19,12%) sont des antibiotiques à faible taux de résistance (**Figure 25**)

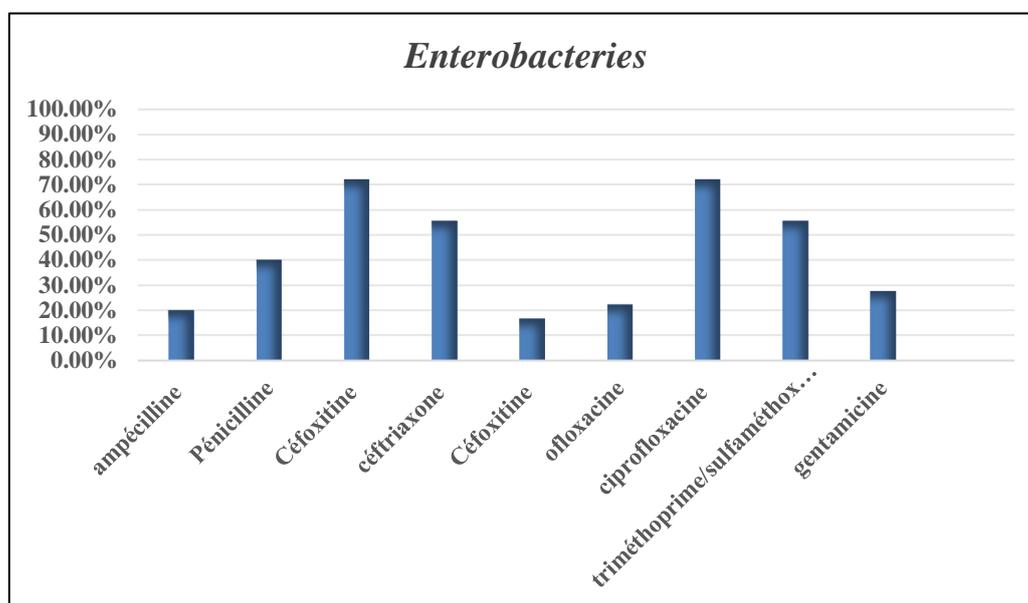


Figure 25. Taux de résistance des entérobacteries isolées vis-à-vis des antibiotiques testés

1.2.1.2. Résistance aux antibiotiques chez *Escherichia coli* et *Serratia marcescens*

Parmi les souches d'entérobactéries, *Escherichia coli* présente la plus forte résistance à la céfoxitine (80%) et à la ciprofloxacine et triméthoprim/sulfaméthoxazole (60%), Céftriaxone, céfixime et penicilline (40%) et une résistance plus faible à l'ampicilline et l'ofloxacine avec un taux (20%).

Serratia marcescens affiche la plus forte résistance à la ciprofloxacine et céfoxitine(57,14%), triméthoprim/sulfaméthoxazole et céftriaxone (42,85%), ofloxacine (28,57%) et une résistance plus faible à céfixime et gentamicine (14,28%).

Troisième Partie: Résultats et Discussion

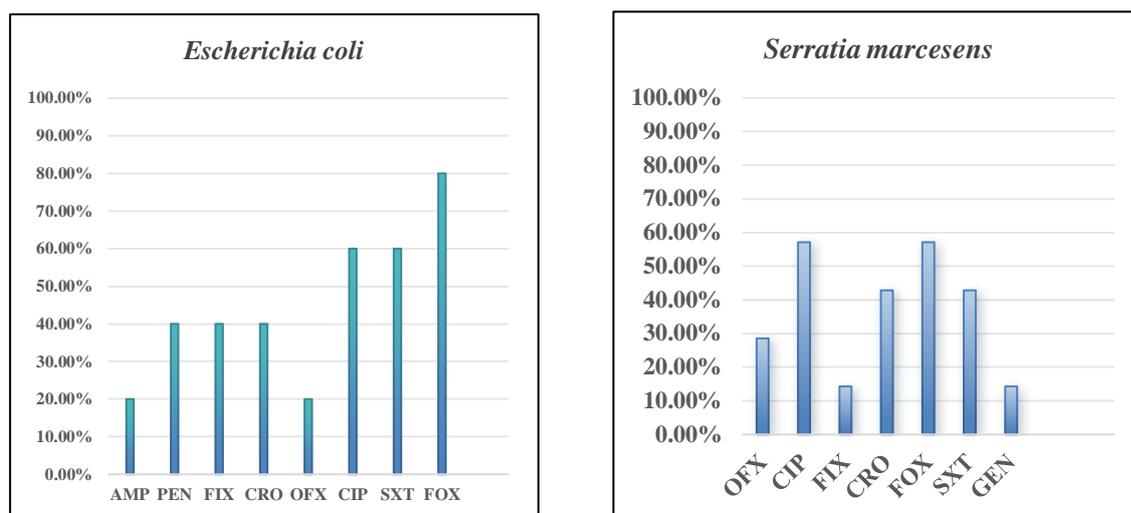


Figure 26. Taux de résistance de *Escherichia coli* et *Serratia marcescens* isolées vis-à-vis des antibiotiques testés

L'antibiogramme de souches d'*E.coli* montre une image de synergie entre les disques de ceftriaxone (C3G) et amoxicilline-acide clavulanique ceci confirme la présence d'une BLSE (**figure27**). Quant à *Serratia marcescens*, 42,85% des souches seraient en faveur du phénotype céphalosporinase hyperproduite.



Figure27. Phénotype BLSE

Troisième Partie: Résultats et Discussion

1.2.3.1. Résistance aux antibiotiques chez *klebsiella pneumoniae*

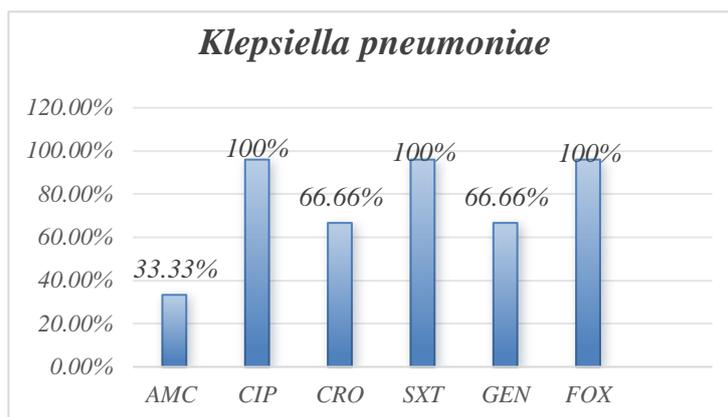


Figure 28. Taux de résistance de *Klebsiella pneumoniae* isolées vis-à-vis des antibiotiques testés

Les résultats d'antibiogramme montrent des taux élevés à certaines β -lactamines (ceftriaxone, amoxicilline-acide clavulanique) ce qui pourrait être en faveur d'un phénotype d'une pénicillinase haut niveau.

2. Discussion

La résistance aux antibiotiques est devenue un problème majeur de santé publique en Algérie. En effet ces dix dernières années, nous avons constaté une importante augmentation de la résistance aux antibiotiques en particulier chez les bacilles à Gram négatif (**BABA AHMED et al., 2014**).

Notre étude a été effectuée sur un collectif de 31 souches de bactéries à Gram négatif isolées dans deux hôpitaux (Tlemcen et Maghnia), dans différents services hospitaliers. Dans notre étude, les entérobactéries sont prédominantes parmi les 31 bacilles à Gram négatif identifiés, avec une fréquence d'isolement de 58,03%, tandis qu'*Acinetobacter baumannii* représente 41,97 %. Selon une recherche menée par **Seghir** en 2023 dans les hôpitaux de l'ouest algérien, 43 entérobactéries ont été identifiées, avec une fréquence d'isolement de 52,43 %, accompagnée d'un taux de 68,96 % d'*Acinetobacter baumannii* parmi un total de 72 bacilles à Gram négatif (**Seghir, 2023**).

Parmi les BGN trouvées au niveau de 2 hôpitaux, *Acinetobacter baumannii* occupe la première place avec 13 souches (40,63%), suivie *Serratia marcescens* avec 7 souches (21,88%) ensuite *E. coli* avec 5 souches (15,63%). L'étude réalisée par Mesli en 2014 a montré qu'*Acinetobacter baumannii* occupe la première place avec 28.60% à Tlemcen, suivie d'*E.coli* 22,50% (**Mesli, 2014**).

Parmi les deux hôpitaux étudiés, l'hôpital de Tlemcen a enregistré la plus grande quantité de souches avec 37 (63,15 %), suivi de l'hôpital de Maghnia qui a présenté un nombre plus bas de 20 souches (35,08 %). Les souches identifiées ont été prélevées dans plusieurs services, notamment la Réanimation et la chirurgie. Le service de chirurgie de Tlemcen semble être le plus touché, avec 43,76 % des souches provenant de ce service, suivi du service de chirurgie de Maghnia et de la réanimation de Tlemcen avec un taux d'isolement similaire de 25 % chacun. Le service de réanimation a affiché le taux le plus bas d'isolement, à 3,13 %. Conformément aux résultats de l'étude de **Rifi et Hamzaoui, 2023** ont été observé que le service de réanimation de Tlemcen présentait un taux d'isolement de 25,5 %, suivi par le service de chirurgie de Tlemcen qui affiche un taux d'isolement de 18,6 %.

Nos résultats montrent que 54.32% des souches sont isolées à partir de prélèvement des surfaces, 8,72% à partir d'aspirations trachéales, 5,72% à partir de prélèvement de sonde urinaires et cathéter, 2,86% à partir des urines et drain et la plaie. Dans l'ensemble des BGN isolées, *Acinetobacter baumannii* la plus dominante, ensuite *Serratia marcescens*, *E.coli* ont été isolées dans tous les types de prélèvement et dans la recherche d'Essayegh et son équipe en 2014, confirme qu'*A. baumannii* était la souche prédominante dans son série, Ce germe peut être rencontré dans divers sites de l'environnement du patient.

En effet, nos résultats montrent un taux de résistance considérable à la majorité des antibiotiques testés.

Sur l'ensemble des souches testées, nos résultats montrent un taux de résistance élevée aux β -lactamines respectivement au céfoxitine (54,83%), céftriaxone (41,93%) et pénicilline (40%) et la plus faible pour céfixime (9,67%). Le taux de résistance aux fluoroquinolone elle était principalement à ciprofloxacine de 45,16% et la plus faible pour l'ofloxacine (16,13%). La gentamicine a été le seul aminoside, utilisée au cours de cette étude ce qui représente un taux de (16%). Parmi les 31 BGN testées, 12 souches ont été résistantes respectivement à l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole (38.71%).

Acinetobacter baumannii est douée d'une grande capacité adaptative lui permettant d'acquérir facilement et rapidement de nouvelles résistances à de nombreuses classes d'antibiotiques notamment les bêta-lactamines, les aminosides et les quinolones (Decré, 2012). Les 13 souches testées d'*Acinetobacter baumannii* montrent un pourcentage de résistance à la céfixime et la céftriaxone présentent des taux de résistance (23,07%) et ciprofloxacine et l'ofloxacine présentent des taux de resistance plus faibles (7,69%).

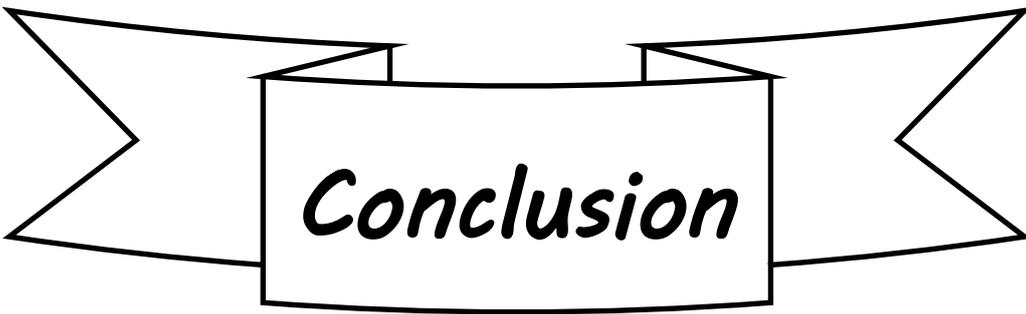
Concernant les entérobactéries testées, elles montrent un pourcentage élevé de résistance à la ciprofloxacine et à la céfoxitine (72,22%) et à la céftriaxone et à triméthoprime/sulfaméthoxazole (55,55%). Parmi les souches d'entérobactéries, *Escherichia coli* présente la plus forte résistance à la céfoxitine (80%) et à la ciprofloxacine (60%), et une résistance plus faible à l'ampicilline et ofloxacine avec un taux de 20%.

Serratia marcescens affiche la plus forte résistance à la ciprofloxacine et céfoxitine (57,14%), et une résistance plus faible à céfixime et gentamicine (14,28%).

Klebsiella pneumoniae montre la plus forte résistance aux bêta lactamine (céfoxitine), aux quinolones (ciprofloxacine) avec un taux (100%), aux aminoside (gentamicine) et à la bêta

lactamine (céftriaxone), avec un même taux de résistance (66,66%), tandis que l'association amoxicilline/acide clavulanique présente un taux moins élevé de résistance (33,33%).

Selon la recherche de **AYAD, 2010** sont notés des taux élevés avec la plupart des antibiotiques testés: amoxicilline, amoxicilline et ticarcilline (100%), amoxicilline/acide clavulanique (86,4%), ceftriaxone (86,4%), gentamicine (86,4%), ciprofloxacine (81,8%) et triméthoprim/sulfaméthoxazole (88,6%). les taux de résistance les plus faibles est observés avec céfoxitine (13,6%). la résistance totale des souches de *klebsiella pneumoniae* au ampicilline est expliquée par leur résistance naturelle à ces antibiotiques (**Jarlier et Nordmann,2000**)



Conclusion

Conclusion

L'émergence des bacilles à Gram négatif (BGN) résistants aux antibiotiques est une préoccupation majeure en matière de santé publique. Notre recherche confirme cette situation au CHU de Tlemcen et à l'hôpital de Maghnia, où 31 souches de BGN résistantes aux antibiotiques ont été détectées dans les services de réanimation et de chirurgie entre février et mai 2024. Les espèces les plus courantes étaient *Acinetobacter baumannii*, *Serratia marcescens*, *E. coli*, ainsi que *Klebsiella pneumoniae*, *Providencia stuartii*, *Enterobacter spp* et *Proteus vulgaris*.

Nous avons évalué la résistance aux antibiotiques de ces souches bactériennes à certains antibiotiques. Nos résultats ont montré qu'en plus de leur résistance naturelle toutes les souches étudiées présentent une résistance acquise au moins à un antibiotique testé.

Compte tenu de la propagation croissante de résistance et le nombre restreint ou limité de nouveaux antibiotiques en cours de développement, il est essentiel de trouver de nouveaux agents antibactériens. Les antibiotiques du future devront cibler de nouvelles "cibles" d'action chez les bactéries afin d'être innovants et de contourner les mécanismes de la résistance bactérienne. Parmi les multiples opportunités de recherche, l'étude des ressources naturelles présente un grand avantage en raison de la variété biologique qu'elles présentent, constituant une vaste réserve de substances actives.

En perspective, il serait préférable de :

- Créer de nouvelles molécules antibiotiques performantes afin de combattre les infections provoquées par les bacilles à Gram négatif et d'autres bactéries pathogènes
- Surveiller les diverses maladies qui se manifestent principalement chez les patients à risque dans les services à forte prévalence en effectuant une étude épidémiologique.
- Renforcer le système de surveillance des bactéries résistantes aux antibiotiques au niveau de nos hôpitaux.

Références bibliographique

Références bibliographiques

-A-

Andremont, A., Tibon-cornillot, M. (2006). Le triomphe de bactéries la fin des antibiotiques. Paris, France : Edition Max Milo. 258p.V. bactériologie. Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes.

Association des Enseignants de Pharmacologie. (2022). Médicaments: L'enseignement en fiches, pge 135. Elsevier Masson.

Association Des Enseignants De Pharmacologie Des Facultés De Pharmacie (AEPFP) & Faure, S. (2022). Médicaments: L'enseignement en fiches. Paris, France: Éditions du Livre Médical.

Azzam, A. (2018). Evolution phylogénique de l'espèce *Acinetobacter baumannii* au CHU de Tizi-ouzou et étude de sa résistance aux β -Lactamine, aminoside et quinolones (Thèse de Doctorat. Université Mouloud Maameri Faculté de Medecine, Tizi Ouzzou)

Akrong, G. (2021). Analyses pharmacocinétique/pharmacodynamique *in vitro et in vivo* de l'impact de la taille de l'inoculum d'*Acinetobacter baumannii* vis-à-vis de la polymyxine B [PhD Thesis]. Université de Poitiers

Aiche, N. (2022). Bactériémies au CHU de Tizi-Ouzou : Aspect bactériologique et résistance aux antibiotiques.

Arzanlou, M., Chai, W. C., & Venter, H. (2017). Intrinsic, adaptive and acquired antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria. *Essays in biochemistry*, 61(1), 49-59.

AYAD, A.(2010/2011). Etude de la résistance aux antibiotiques des entérobactéries au CHU Tlemcen(Mémoire de Magister). Universités Abou Bekr Belkaid Tlemcen.

-B-

Baba Ahmed-Kazi Tani, Z., et Arlet, G. 2014. Actualité de la résistance aux antibiotiques chez les bacilles à Gram négatif en Algérie. *Pathologie Biologie*, 62(3), pp. 169–178.

Bégué, P., et Astruc, J. (1999). *Pathologie infectieuse de l'enfant*, Pge 44. 2^{ème} éd. Elsevier Masson.

Bush, K., & Jacoby, G. A. (2010). Updated functional classification of β -lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54(3), 969-976.

Références bibliographique

- Bustany, P., Chaumet-Riffaud, P.-D., & Chaumet-Riffaud, P. (1993). Internat, nouveau programme Tome 17: Pharmacologie. Éditions Beauchesne.
- Boivin, S., Caux, C., Soucy, C., et Allard, A. (2016). Les entérobactéries productrices de carbapénémases. *Perspective infirmière*, 13(5), 53-56.
- Barbier, F., et Wolff, M. (2010). Multirésistance chez *Pseudomonas aeruginosa*-Vers l'impasse thérapeutique?. *médecine/sciences*, 26(11), 960-968.
- Benmansour, L et Hanba, R (2023). Enquête sur l'état de connaissance et les habitudes de consommation des antibiotiques chez les enfants (Mémoire de Master, Université Abou Bakr Belkaid-Tlemcen)
- BOUZAHER, A Hibatou R (2021). L'évolution de la résistance aux antibiotiques d'E.cloacae en Algérie (Mémoire de Master, Université Mohamed Khider de Biskra)
- Bourahla N, Haddache W. (2015). 'Etude de la résistance du *Pseudomonas aeruginosa* aux antibiotiques au CHU Nedir Mohammed de Tizi Ouzou pendant l'année 2015'. Université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou.
- Benz, R. (Ed.). (2006). Bacterial and eukaryotic porins: structure, function, mechanism. John Wiley & Sons.
- Boukhatem, M. N., Kameli, A., Ferhat, M. A., Saidi, F., & Mekarnia, M. (2013). Rose geranium essential oil as a source of new and safe anti-inflammatory drugs. *Libyan Journal of Medicine*, 8(1).
- Brink, A. J., Feldman, C., Grolman, D. C., Muckart, D., Pretorius, J., Richards, G. A., ... & Sieling, W. (2004). Appropriate use of the carbapenems. *S Afr Med J*, 94(10 Pt 2), 857-61.
- Blair, J. M., Webber, M. A., Baylay, A. J., Ogbolu, D. O., et Piddock, L. J. (2015). Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature reviews microbiology*, 13(1), 42-51.
- Bertholom C. (2021). Épidémiologie des complications bactériennes post-Covid : place des céphalosporines de cinquième génération. *Option/Bio*, 32(629), 22–23.
- Bradford, P. A. (2001). Extended-spectrum β -lactamases in the 21st century: Characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clinical Microbiology Reviews*, 14(4), 933-951.
- C-
- Caquet, R. (2021). Guide infirmier des examens de laboratoire. France: Elsevier Health Sciences.
- Cattoir, Vincent.(2012) "Quinolones: de l'antibiogramme aux phénotypes de résistance." *Revue francophone des laboratoires* 2012.445 : 79-87.

Références bibliographique

Capelo-Martínez, J. L., et Igrejas, G. (2019). Antibiotic drug resistance. John Wiley & Sons

Cavallo, J. D., Fabre, R., Jehl, F., Rapp, C., et Garrabé, E. (2004). Bêtalactamines. EMC-Maladies infectieuses, 1(3), 129-202.

Cox, G., et Wright, G. D. (2013). Intrinsic antibiotic resistance: mechanisms, origins, challenges and solutions. International Journal of Medical Microbiology, 303(6-7), 287-292.

-D-

Deboscker, Y., Mouton, Y., Dubreuil, L. (1997). Antibiotiques, antiviraux, anti-infectieux. France: John Libbey Eurotext.

Drlica, K., et Zhao, X. (1997). DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4 quinolones. Microbiology and molecular biology reviews, 61(3), 377-392.

Drlica, K., Malik, M., Kerns, R. J., & Zhao, X. (2008). Quinolone-mediated bacterial death. Antimicrobial agents and chemotherapy, 52(2), 385-392.

Decré, D. (2012). *Acinetobacter baumannii* et résistance aux antibiotiques: un modèle d'adaptation. Revue francophone des laboratoires, 2012(441), 43-52.

Davies, J., et Davies, D. (2010). Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. Microbiology and Molecular Biology Reviews, 74(3), 417-433.

Dijkshoorn, L., Nemec, A., & Seifert, H. (2007). An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. Nature Reviews Microbiology, 5(12), 939-951.

-E-

Ezaitouni, F., Rhou, H., Benamar, L., Ouzeddoun, N., Bayahya, R., & Balafrej, L. (1999). Rein et Aminosides. Médecine du Maghreb, 77.

Eyquem, A., Alouf, J., et Montagnier, L. (2000). Traité de microbiologie clinique: deuxièmes mises à jour et compléments. PICCIN.

Etebu, E., et Ariekpar, I. (2016). Antibiotics: Classification and mechanisms of action with emphasis on molecular perspectives. Int. J. Appl. Microbiol. Biotechnol. Res, 4(2016), 90-101.

El Khoury, J. (2019). Étude de la résistance aux B-lactamines chez *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* et *Pseudomonas aeruginosa* par des approches omiques (Dissertation, Université Laval).

Essayagh, M., Essayagh, T., Essayagh, S., et El Hamzaoui, S. (2014). Epidemiology of burn wound infection in Rabat, Morocco: Three-year review. Médecine et Santé Tropicales, 24(2), 157-164.

Références bibliographique

Eliopoulos, G. M., Maragakis, L. L., & Perl, T. M. (2008). *Acinetobacter baumannii: Epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. Clinical Infectious Diseases, 46(8), 1254-1263.*

-F-

Fàbrega, A., Madurga, S., Giralt, E., et Vila, J. (2008). Mechanism of action of and resistance to quinolones. *Microbial Biotechnology, 2(1), 40-61*

Faculté de Médecine de l'Université Batna 2. (2019/2020). Pharmacologie Spéciale. Cours dispensé par le Dr.Meyada Khaled.

Faure, S. (2009). Transfert d'un gène de résistance aux beta-lactamines blaCTX-M-9 entre Salmonella et les entérobactéries de la flore intestinale humaine: influence d'un traitement antibiotique (Doctoral dissertation, Université Rennes 1).

Floss, H. G., et Yu, T. W. (2005). Rifamycin mode of action, resistance, and biosynthesis. *Chemical reviews, 105(2), 621-632.*

Figueiredo, S. (2011). *Acinetobacter spp. et réservoir de gènes de carbapénèmases* (Doctoral dissertation, Université Paris Sud-Paris XI).

-G-

Guessennd. N, Bremont. S, Gbonon. V et Kacou-NDouba. K, Ekaza. E, Lambert. T, Dosso, D ET Courvalin. P (2008). Résistance aux quinolones de type qnr chez les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi à Abidjan en Côte d'Ivoire. , 56(7-8), 0–446.

Gadou, V. (2019). Epidémiologie moléculaire des enterobacteries productrice de β -lactamase á spectre élargi résistante au aminosides et aux fluoroquinolones le district d'abijan, cote d'ivoire (Doctoral dissertation, Université Félix Houphouët-Boigny (Abidjan, Côte d'Ivoire); N° Ordre 2186/2019).

Gazengel, J.-M, Orecchioni, A.-M. (2013). Le préparateur en pharmacie - Guide théorique et pratique page 333. et 334 (2e éd.).Lavoisier. fr.

Guérin, F. (2015). Infections à Enterobacter cloacae complex : résistance aux antibiotiques et traitement. *Journal Des Anti-Infectieux, 17(3), 79–89.*

Giedraitienè, A., Vitkauskienè, A., Naginienè, R., et Pavilonis, A. (2011). Antibiotic resistance mechanisms of clinically important bacteria. *Medicina, 47(3), 19.*

-H-

Hoeplich, P. D., Dwibedy, S. K., et Padhy, I. (2021). Polymyxins, the last-resort antibiotics: Mode of action, resistance emergence, and potential solutions. *Journal of Biosciences, 46(85)*

Références bibliographique

Hancock, R. E. (1987). Role of porins in outer membrane permeability. *Journal of bacteriology*, 169(3), 929-933.

Hooper, D. C., & Jacoby, G. A. (2015). Mechanisms of drug resistance: Quinolone resistance. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1354(1), 12-31.

-I-

Iregbu, KC; Eze, SO (2014). *Pseudomonas aeruginosa* Infections in a Tertiary Hospital in Nigeria. *African Journal of Clinical and Experimental Microbiology*, 16(1), 33-

-J-

Jeannot, K., et Plésiat, P. (2016). Épidémiologie de la résistance aux β -lactamines chez *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal des Anti-infectieux*, 18(2), 52-63.

-K-

Kaneko, T., Dougherty, T. J., et Magee, T. V. (2007). Macrolide Antibiotics. Dans *Comprehensive Medicinal Chemistry II* (Vol. 7, pp. 519-566). Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering.

King, D. E., Malone, R., et Lilley, S. H. (2000). New classification and update on the quinolone antibiotics. *American Family Physician*, 61(9), 2741-2748

Kyriakidis, I., Vasileiou, E., Pana, Z. D., et Tragiannidis, A. (2021). *Acinetobacter baumannii* antibiotic resistance mechanisms. *Pathogens*, 10(3), 373.

Kalyani, A.L.T., Maha Lakshmi, M.S.V., Ahalya, N., Anusha, P., Seema, S.D., et Maneesha, T. (2024). Classification Of Different Antibiotics And Their Adverse Effects And Uses From Origin To Present. *International Journal of Pharmaceutical Sciences*.

-L-

Luísa C.S. Antunes, Paolo Visca, Kevin J. Towner, *Acinetobacter baumannii*: evolution of a global pathogen, *Pathogens and Disease*, Volume 71, Issue 3, August 2014, Pages 292–301

Lemdani, A. Bensalem, R. Bouchareb, L. (2022) Profil de résistance aux antibiotiques des entérobactéries uropathogènes (Mémoire de Master, Université Frères Mentouri Constantine)

Lobel, B., Soussy, C. J., et Soussy, C. J. (2007). Résistance bactérienne aux antibiotiques. *Les infections urinaires*, 21-46.

Livermore, D. M. (1995). Beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clinical Microbiology Reviews*, 8(4), 557-584.

-M-

Mazliak, P. (s.d.). Antibiotiques - (repères chronologiques). Dans Universalis (sous la direction de).

MOHAMMEDI, D. (année non spécifiée). Classification et mode d'action des antibiotiques. Récupéré de Institut Pasteur d'Algérie

Mérens, A., Delacour, H., Plésiat, P., Cavallo, J. D., et Jeannot, K. (2011). *Pseudomonas aeruginosa* et résistance aux antibiotiques. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2011(435), 49-62.

Mamoudou, S., Lassina, D., et Fla, K. (2015). *Pseudomonas aeruginosa* infections in the service of infectious diseases at CHU YO, Burkina Faso: about two cases. *The Pan African Medical Journal*, 21, 78-78.

Muylaert, A., et Mainil, J. (2012). Résistance bactériennes aux antibiotiques, les mécanismes et leur " contagiosité". In *Annales de Médecine vétérinaire* (Vol. 156). ULg-Université de Liège, Liège, Belgium.

Mhaya, A. (2019-2022). Analyse de la résistance aux antibiotiques chez les entérobactéries et étude d'une potentielle voie alternative aux traitements antibiotiques (Doctoral dissertation, Université de Bordeaux, France)

Mesli, E. (2014). Etude multicentrique de la résistance aux antibiotiques chez *Acinetobacter baumannii*. Université Abou Bekr Belkaid – Tlemcen Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de l'Univers.

Mingeot-Leclercq, M. P., Glupczynski, Y., & Tulkens, P. M. (1999). Aminoglycosides: activity and resistance. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 43(4), 727-737.

Mesli, E., Berrazeg, M., Drissi, M., Bekkhoucha, S. N., et Rolain, J. M. (2013). Prevalence of carbapenemase-encoding genes including New Delhi metallo- β -lactamase in *Acinetobacter* species, Algeria. *International Journal of Infectious Diseases*, 17(9), e739-e743.

-N-

Nordmann, P. (2010). Résistance aux carbapénèmes chez les bacilles à Gram négatif. *médecine/sciences*, 26(11), 950-959.

Nikaido, H. (1994). Prevention of drug access to bacterial targets: permeability barriers and active efflux. *Science*, 264(5157), 382-388.

Références bibliographique

Nordmann, P., & Poirel, L. (2014). The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among Enterobacteriaceae worldwide. *Clinical Microbiology and Infection*, 20(9), 821-830.

-O-

Över, U., Gür, D., Ünal, S. E. R. H. A. T., Miller, G. H., & Aminoglycoside Resistance Study Group. (2001). The changing nature of aminoglycoside resistance mechanisms and prevalence of newly recognized resistance mechanisms in Turkey. *Clinical microbiology and infection*, 7(9), 470-478.

Ould Brahim Elkory M. Bacille pyocyane : identification et sensibilité aux agents antibactériens. Thèse de Magister. Université Badji Mokhtar-Annaba, 1998, 115p.

Omara, N. (2020). Les B -lactamases Á Specter Étendu Revue Bibliographique & Méthodes De Détection (Mémoire de Master, Université Ziane Achour - Djelfa).

Opatowski, M. (2020). Résistance bactérienne aux antibiotiques, apport du système national des données de santé. French Institute of Health and Medical Research.

-P-

Papp-Wallace, K. M., Endimiani, A., Taracila, M. A., et Bonomo, R. A. (2011). Carbapenems: past, present, and future. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 55(11), 4943-4960.

Pebret, F. (2003). *Maladies infectieuses: toutes les pathologies des programmes*, pge 110 (2eme éd.).éditions Heures de France.

Patri, M., Patro, S. K., et Nandi, S.(2020). Microbial communities modulating brain functioning and behaviors in zebrafish: A mechanistic approach. *Microbial Pathogenesis*, 147, 103769.

Paterson, D. L., & Bonomo, R. A. (2005). Extended-spectrum β -lactamases: A clinical update. *Clinical Microbiology Reviews*, 18(4), 657-686

Poonsuk, Kanchana; Tribuddharat, Chanwit; Chuanchuen, Rungtip (2013). Aminoglycoside resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from non-cystic fibrosis patients in Thailand. *Canadian Journal of Microbiology*, 59(1), 51–56.

Poole, Keith (2011). *Pseudomonas Aeruginosa: Resistance to the Max*. *Frontiers in Microbiology*, 2.

Poupon, E., Boutefnouchet, S., Girard, C., Hennebelle, T., et Seguin, E. (2020). Pharmacognosie: Obtention et propriétés des substances actives médicamenteuses d'origine naturelle, pge 104. .

Références bibliographique

- Poupon, E., Boutefnouchet, S., et Girard, C. (2020). Pharmacognosie : Obtention et propriétés des substances médicamenteuses d'origine naturelle : végétale, animale ou microbienne. (p. 135).
- Peleg, A. Y., Seifert, H., et Paterson, D. L. (2008). *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clinical microbiology reviews*, 21(3), 538-582.
- Peleg, A. Y., et Hooper, D. C. (2010). Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *New England Journal of Medicine*, 362(19), 1804-1813.
- Poirel, L., et Nordmann, P. (2006). Résistance aux β -lactamines chez *Acinetobacter baumannii*: évolution et émergence de nouveaux mécanismes. *Antibiotiques*, 8(2), 100-107.
- Poole, K. (2004). Efflux-mediated multiresistance in Gram-negative bacteria. *Clinical Microbiology and infection*, 10(1), 12-26.
- Philippon, A., et Arlet, G. (2006). β -Lactamases de bacilles à Gram négatif: le mouvement perpétuel!. *Ann. Biol. Clin.*, 64(1), 37-51.
- Pitout, J. D., & Laupland, K. B. (2008). Extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: An emerging public-health concern. *The Lancet Infectious Diseases*, 8(3), 159-166.
- Pitout, J. D. (2010). Infections with extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: Changing epidemiology and drug treatment choices. *Drugs*, 70(3), 313-333.
- R-
- Rawat, D., & Nair, D. (2010). Extended-spectrum β -lactamases in Gram negative bacteria. *Journal of Global Infectious Diseases*, 2(3), 263-274.
- Rijalin, N. (2022, 4 octobre). Classification des β -lactamases. *Microbe Online*.
- Robin, F., Gibold, L., et Bonnet, R. (2012). Résistances naturelles et acquises aux β -lactamines chez les entérobactéries: comment les identifier en pratique quotidienne?. *Revue Francophone des laboratoires*, 2012(445), 47-58.
- Rahal K. (2013). Les antibiotiques .Office des publication universitaires .Alger.P :15, 47, 79, 80, 101,13
- Robin, F., Gibold, L., et Bonnet, R. (2012). Résistances naturelles et acquises aux β -lactamines chez les entérobactéries : comment les identifier en pratique quotidienne, *Revue Francophone Des Laboratoires*, 2012 (445), 47–58.

Références bibliographique

Rifi, A. et Hamzaoui, R. (2023). Résistance aux antibiotiques chez les entérobactéries isolées dans différents hôpitaux de l'ouest algérien (Mémoire de master, Université Aboubekr Belkaid Tlemcen).

Ruppé, E. (2010). Épidémiologie des bêta-lactamases à spectre élargi: l'avènement des CTX-M. *Antibiotiques*, 12(1), 3-16.

-S-

Small Ruminants, (2020). Histoire des antibiotiques et de leur évolution. *Small Ruminants*,

Suarez, C., et Gudiol, F. (2009). Beta-lactam antibiotics. *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica*, 27(2), 116-129.

Seck R. (2005). Résistance des souches d'Escherichia coli et de Klebsiella pneumoniae isolées d'infections urinaires. Thèse de doctorat. Université Cheikh AntaDiop de Dakar. P : 22-27.

SEGHIR, S (2023). Résistance aux antibiotiques chez Acinetobacter baumannii isolée dans différents hôpitaux de l'ouest algérien (Mémoire de master, Université Aboubekr Belkaid Tlemcen).

-T-

Tooke, C. L., Hinchliffe, P., Bragginton, E. C., Colenso, C. K., Hirvonen, V. H. A., Takebayashi, Y., et Spencer, J. (2019a). β -Lactamases and β -Lactamase Inhibitors in the 21st Century. *Journal of Molecular Biology*, 431(18), 3472-3500.

Touré, A. M. (2022). Etude de la résistance aux antibiotiques des bacilles à gram négatifs non fermentaires dans un laboratoire privé d'analyses biomédicales à Bamako (PhD Thesis). USTTB.

Tzouveleakis, L. S., Markogiannakis, A., Psychogiou, M., Tassios, P. T., & Daikos, G. L. (2012). Carbapenemases in Klebsiella pneumoniae and other Enterobacteriaceae: An evolving crisis of global dimensions. *Clinical Microbiology Reviews*, 25(4), 682-707.

-W-

Walsh, F., Pelludat, C., Duffy, B., Smith, D. P., Owens, S. M., Frey, J. E., et Holliger, E. (2014). Traitements des pommiers à la streptomycine et résistances aux antibiotiques dans l'environnement. *Recherche agronomique suisse*, 300.

Weldhagen, G. F., Poirel, L., et Nordmann, P. (2003). Ambler class A extended-spectrum β -lactamases in Pseudomonas aeruginosa: novel developments and clinical impact. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 47(8), 2385-2392.

Références bibliographique

Walsh, T. R., Toleman, M. A., Poirel, L., et Nordmann, P. (2005). Metallo- β -lactamases: the quiet before the storm?. *Clinical microbiology reviews*, 18(2), 306-325.

-Y-

Yala, D., Merad, A. S., Mohamedi, D., et Ouar Korich, M. N. (2001). Classification et mode d'action des antibiotiques. *Médecine du Maghreb*, 91, 5-12(en ligne),(91),(page consulté le 12/04/2023)

Webographies

- <https://aboutsmallruminants.com/fr/histoire-antibiotiques-evolution-chronologie/>
- <https://www.universalis.fr/encyclopedie/antibiotiques-reperes-chronologiques/webographie>
- <https://doi.org/10.1128/AAC.01009-09>
- <https://doi.org/10.1128/CMR.14.4.933-951.2001>
- <https://doi.org/10.1128/mmbr.00016-10>
- <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.04.002>
- [https://doi.org/10.1016/s1773-035x\(12\)71676-3](https://doi.org/10.1016/s1773-035x(12)71676-3)
- <https://doi.org/10.3389/fmicb.2011.00065>
- <https://doi.org/10.1139/cjm-2012-0465>
- <https://aboutsmallruminants.com/fr/histoire-antibiotiques-evolution-chronologie>
- <https://doi.org/10.1128/CMR.8.4.557>
- <https://doi.org/10.4314/ajcem.v16i1.6>
- <https://doi.org/10.1111/nyas.12830>. Epub 2015 Jul 17. PMID: 26190223; PMCID: PMC4626314.
- <https://doi.org/10.5281/zenodo.10624963>.
- <http://central.bac-lac.gc.ca/.redirectappdamspub&idd297ced2-af30-4f9f-bd30-aeabd0425d84>
- <https://doi.org/10.2165/11533040-000000000-00000>
- <https://doi.org/10.1128/CMR.18.4.657-686.2005>
- <https://doi.org/10.1086/529198>
- <https://doi.org/10.1111/2049-632X.12125>
- <https://doi.org/10.1016/j.antinf.2015.03.002>.

Références bibliographique

- <https://doi:10.1684/mst.2014.0315>.
- <https://doi:10.1016/j.patbio.2008.07.025>
- [https://doi.org/10.1016/S0992-5945\(21\)00049-0](https://doi.org/10.1016/S0992-5945(21)00049-0)
- <https://doi.org/10.1086/529198>
- <https://doi.org/10.1111/nyas.12830>
- <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12719>
- [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(08\)70041-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(08)70041-0)
- <https://doi.org/10.1128/CMR.05035-11>
- <https://doi.org/10.4103/0974-777X.68531>
- <https://doi.org/10.1038/nrmicro1789>

Annexes

Annexe 1.

Les données cliniques recueillies comprenaient les services hospitaliers, les types de prélèvements, les codes de prélèvements et nombre de souche

Hôpital	Service	Type de prélèvement		Nombre de prélèvement	Nombre de souches isolées
Centre Hospitalo-Universitaire Dr Tidjani Damerdji Tlemcen	Réanimation	Tube de la Sonde urinaire		1	4
	Réanimation	Tube d'aspiration endo-trachéale		3	9
	Chirurgie bloc (A)	Plaie		2	2
		Urine de la sonde urinaire		3	0
		Environnement	Table de malade	3	6
			Bordure de lit	4	8
			Boutton d'O ₂	1	2
			Poignée de porte	1	2
	Chirurgie bloc (A)	Drain		1	2
		Cathéter		1	2
Hôpital de Chaaboun hamdoun Maghnia	Chirurgie	Tube de la Sonde urinaire		1	2
	Réanimation	Urine		1	1
	Réanimation	Environnement	Mur	1	1
			Matelas de malade	2	1
	Chirurgie	Plaie		2	5
		Environnement	Table du malade	1	3
			Bordure de lit	1	2
			Chariot de soin	1	2
			Main d'infirmier	1	1
			Mur	1	0
Chirurgie	Cathéter		1	2	
Total				33	57

Annexe 2. Les données cliniques recueillies comprenaient les services hospitaliers, les types de prélèvements, les codes de prélèvements, antibiothérapie et identification

Prélèvement d'hôpital CHU de Tlemcen, le 18/02/2024					
Codes	Types des prélèvements	Service CHU Tlm	Age sexe	Antibiothérapie	Identification
CH1 _{TLM}	Urine de la sonde urinaire	Chirurgie	Homme 51ans	Cefacidal	Négative
CH2 _{TLM}	Bordure de lit	Chirurgie			<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Staphylococcus</i>
CH3 _{TLM}	Table	Chirurgie			<i>Acinetobacter baumannii</i>

Prélèvement d'hôpital CHU de Tlemcen, le 03/03/2024					
CH 4 _{TLM}	La plaie	Chirurgie	51 ans Homme	Cefacidal	<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Staphylococcus</i>
Rea 1 _{tlm}	Tube d'aspiration endo-trachéale	Réanimation	Femme 46 ans	Fotum Flagyl vanc	<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Staphylococcus</i>
Rea 2 _{tlm}	Tube d'aspiration endo-trachéale	Réanimation	Homme 58 ans	Fotum Flagyl	<i>Providenci stuartii</i> <i>Serratia marsecens</i> <i>Staphylococcus</i>
Rea 3 _{tlm}	Tube d'aspiration endo-trachéale	Réanimation	Homme 63 ans	Tienam Amikacin	<i>Serratia marsecens</i> <i>Enterobacter ssp</i> <i>E coli</i> <i>Staphylococcus</i>

Prélèvement d'hôpital CHU de Tlemcen, le 10/03/2024					
CH5 TLM	La table	Chirurgie			<i>Escherichia coli</i>
					<i>Klebsiella pneumoniae</i>
					<i>Staphylococcus</i>
CH-6- TLM	Bordure de lit	Chirurgie			<i>E.coli</i>
					<i>Acinetobacter baumannii</i>
					<i>Staphylococcus</i>
CH7 TLM	Bordure de lit	Chirurgie			<i>E.coli</i>
					<i>Acinetobacter baumannii</i>
					<i>Staphylococcus</i>
Rea 4 _{lm}	Tube de la sonde urinaire	Réanimation	Homme 63 ans	Tienam Amikacin	<i>Proteus sp</i>
					<i>Serratia marsecens</i>
					<i>Staphylococcus</i>
					<i>Staphylococcus coagulase négative</i>

Prélèvement d'hôpital CHU de Tlemcen, le 21/04/2024					
CH8 _{tlm}	Cathéter	Chirurgie			<i>Acinetobacter baumannii</i>
					<i>Staphylococcus coagulase négatif</i>
CH9 _{TLM}	Table manger á	Chirurgie			<i>Acinetobacter baumannii</i>
					<i>Staphylococcus</i>
CH 10 _{TLM}	Drain	Chirurgie			<i>Acinetobacter baumannii</i>
					<i>Staphylococcus coagulase négatif</i>
CH 11 _{tlm}	Boutton d'O2	Chirurgie			<i>Acinetobacter baumannii</i>
					<i>Staphylococcus</i>
CH 12 _{tlm}	Urine de la sonde urinaire	Chirurgie	Femme 45 ans		Négative
CH 13 _{Tlm}	Urine de la sonde urinaire	Chirurgie	Femme 32 ans		Négative
Ch14 _{tlm}	Plaie	Chirurgie	Homme 73 ans	Cefacidal	Négative
CH15 _{tlm}	Poignier de porte	Chirurgie			<i>Acinetobacter baumannii</i>
					<i>Staphylococcus coagulase négative</i>

Prélèvement d'hôpital CHU de Maghnia, le 25/02/2024					
CH1 _M	Chariot de soin	Chirurgie			<i>Serratia marsecens</i>
					<i>Staphylococcus</i>
CH2 _M	Bordure de lit	Chirurgie			<i>Acinetobacter baumannii</i>
					<i>Staphylococcus</i>
CH3 _M	La plaie	Chirurgie	62 ans Femme	Flagyl Claforon	<i>Acinetobacter baumannii</i>
					<i>Serratia marsecens</i>
					<i>Staphylococcus</i>
CH4 _M	La table á manger	Chirurgie			<i>Serratia marsecens</i>
					<i>Staphylococcus</i>
					<i>Staphylococcus coagulase négative</i>
CH5 _M	cathéter	Chirurgie	39ans Femme	Ciproflo-xacine Azes	<i>Klebsiella pneumomiae</i>
					<i>Staphylococcus</i>
Rea 1 _M	Mur	Réanimation			<i>Staphylococcus</i>
Rea 2 _M	Matelas de patient	Réanimation			<i>Staphylococcus</i>
Rea 3 _M	Urine	Réanimation	54ans Femme	<i>Fortum</i> <i>Anticacine</i>	<i>E coli</i>

Prélèvement d'hôpital CHU de Maghnia, le 10/03/2024					
CH6 _M	Tube de la sonde urinaire	Chirurgie	79 ans Femme	Cefizox	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Staphylococcus</i>
CH7 _M	La plaie	Chirurgie	41 ans Femme	Claforon Flagyl	<i>Serratia marsecens</i> <i>Staphylococcus</i>
CH8 _M	Mains D'infermière	Chirurgie			<i>Staphylococcus</i>
CH9 _M	Mur	Chirurgie			Négative
Rea 4 _M	Matelas de patient	Réanimation			Négative

**Annexe 4. Concentration, diamètres critiques et règles de lecture interprétative
pour les *Enterobacterales* (CASFM 2023)**

Les antibiotiques		sigle	Diamètre critique (mm)	
			S ≥	R <
Béta-lactamine	Amoxicilline-acide clavulanique	AMC	19	19
	Ampicilline	AMP	14	14
	Ceftriaxone	CRO	25	22
	Céfoxitine	FOX	18	18
	Céfixime	FIX	17	17
Aminosides	Gentamicine	GEN	17	17
Fluoroquinolones	Ciprofloxacine	CIP	25	22
	Ofloxacine	OFX	24	22
Sulfamides	Triméthoprimé sulfaméthoxazole	SXT	14	11
<i>Acinetobacter ssp</i>				
Fluoroquinolones	Ciprofloxacine	CIP	50	21
Aminosides	Gentamicine	GEN	17	17
Sulfamides	Triméthoprimé sulfaméthoxazole	SXT	14	11

Annexe 5. Résistance aux antibiotiques chez *Proteus vulgaris*

Les antibiotiques	Diamètres critiques (mm)	Interpretation
Amoxicilline/Acide clavulanique	24	S
Ofloxacin	20	R
Céftriaxone (CRO)	6	R
Pénicilline	6	R
Ciprofloxacine	14	R
Ampicilline	6	R

Annexe 6. Résistance aux antibiotiques chez *Serratia marcescens*

	Souche 1 rea2lm1		Souche 2 rea3tlm2		Souche3 (rea 4tlm2)		Souche4 (ch1m1)		Souche5 Ch3m2		Souche6 Ch4m1		Souche7 Ch7m1	
Amoxicilline/Acide clavulanique	19<	R	25	S	23	S	23	S	25	S	25	S	13	R
Ofloxacin	/	-	10	R	30	S	/	-	28	S	28	S	12	R
Céfixime	/	-	/	-	/	-	/	-	/	-	/	-	/	-
Pénicilline	/	-	/	-	6	R	/	-	6	R	6	R	/	-
Ciprofloxacine	≥22	R	6	R	/	-	9	I	30	S	30	S	11	R
Ampicilline (AMP)	6	R	/	-	6	R	6	R	6	R	6	R	/	-
Cefixime(FIX)	/	-	6	R	24	S	/	-	/	-	21	S	/	-
Céftriaxone (CRO)	22<	R	/	-	30	S	6	R	10	R	/	-	/	-
Céfoxitine (fox)	6	R	6	R	/	-	6	R	/	-	/	-	6	R
Sulfaméthoxazole (SXT)Triméthoprime(Tmp)	6	R	6	R	/	-	6	R	/	-	/	-	/	-
Gentamicine (GEN)	10	R	/	-	/	-	/	-	/	-	/	-	/	-

Annexe 6. Résistance aux antibiotiques chez *E.coli*

	Souche 1 Ch5tlm1		Souche 2 ch6tlm1		Souche3 (ch7tlm1)		Souche4 (rea3tlm3)		Souche5 (rea3M)	
Amoxicilline/Acide clavulanique	29	S	24	S	23	S	28	S	19	S
Ofloxacin	30	S	/	-	30	S	25	S	10	R
Céfixime	-	-	/	-	/	-	/	-	/	-
Pénicilline	6	R	/	-	6	R	/	-	/	-
Ciprofloxacine	37	S	22<	R	/	-	22<	R	6	R
Ampicilline (AMP)	/	-	/	-	6	R	/	-	/	-
Cefixime(FIX)	/	-	6	R	24	S	/	-	6	R
Céftriaxone (CRO)	/	-	10	R	30	S	6	R	/	-
Céfoxitine (fox)	6	R	6	R	/	-	6	R	6	R
Sulfaméthoxazole (SXT)Triméthoprime(Tmp)	25	S	6	R	/	-	6	R	6	R
Gentamicine (GEN)	/	-	/	-	/	-	/	-	/	-

Annexe 7. Résistance aux antibiotiques chez *Klebsiella pneumoniae*

	Souche 1 Ch5tlm2		Souche 2 ch5m1		Souche3 (ch6m1)	
Amoxicilline/Acide clavulanique	33	S	16	R	/	-
Ofloxacin	24	S	/	-	/	-
Céfixime	/	-	/	-	/	-
Pénicilline	/	-	/	-	/	-
Ciprofloxacine	22	R	6	R	6	R
Ampicilline (AMP)	6	R	6	R	6	R
Cefixime(FIX)	/	-	/	-	/	-
Céftriaxone (CRO)	/	-	6	R	6	R
Céfoxitine (fox)	6	R	6	R	6	R
Sulfaméthoxazole (SXT)Triméthoprime(Tmp)	16	S	6	R	6	R
Gentamicine (GEN)	/	-	6	R	6	R

Annexe 8. Résistance aux antibiotiques chez *Providencia stuartii*

	Souche 1 (Rea2tlm2)	
Amoxicilline/Acide clavulanique	6	R
Ofloxacin	/	-
Céfixime	/	-
Pénicilline	/	-
Ciprofloxacine	6	R
Ampicilline (AMP)	6	R
Cefixime(FIX)	/	-
Céftriaxone (CRO)	6	R
Céfoxitine (fox)	6	R
Sulfaméthoxazole (SXT)	6	R
Gentamicine (GEN)	6	R

Annexe 9. Résistance aux antibiotiques chez *Enterobacter spp*

	Souche 1 (Rea3tlm1)	
Les antibiotiques	Diametre	interpretation
Amoxicilline/Acide clavulanique	/	-
Ofloxacin	/	-
Céfixime	/	-
Pénicilline	/	-
Ciprofloxacine	13	R
Ampicilline (AMP)	6	R
Cefixime(FIX)	/	-
Céftriaxone (CRO)	11	R
Céfoxitine (fox)	6	R
Sulfaméthoxazole (SXT)Triméthoprime(Tmp)	6	R
Gentamicine (GEN)	6	R

Annexe 10. Résistance aux antibiotiques chez *Acinetobacter baumannii*

	Souche 1 ch3tlm		Souche 2 ch10tlm		Souche 3 (rea 1tlm2)		Souche 4 ch3m1		Souche 5 (ch11tl m)		Souche 6 (ch2m1)		Souche 7 (ch15tl m)		Souche 8 (ch9tlm)		Souche 9 (ch2tl m)		Souche 10 ch7tlm 2		Souche 11 ch6tlm2		Souche 12 (ch8tlm)		Souche 13 (CH4tl m)	
AMC	24	R	30	R	24	R	24	R	23	R	27	R	26	R	26	R	23	R	30	R	12	R	25	R	24	R
OFX	28	S	26	S	29	S	28	S	28	S	28	S	27	S	30	S	17	R	/	-	/	-	33	S	28	S
PEN	6	R	6	R	6	R	6	R	6	R	6	R	6	R	-	/	-	/	-	/	-	/	-	/	6	R
(CIP)	/	-	/	-	26	S	30	S	32	S	34	S	/	-	31	S	10	R	23	S	35	S	34	S	31	S
(AMP)	6	R	6	R	6	R	6	R	6	R	6	R	6	R	6	R	6	R	6	R	6	R	6	R	6	R
(FIX)	10	R	17	S	20	S	20	S	7	R	/	-	21	S	22	S	/	-	/	-	/	-	10	R	21	S
(SXT)	/	-	/	-	/	-	/	-	27	S	/	-	/	-	28	S	7	R	24	S	9	R	/	-	/	-
(CRO)	/	-	/	-	/	-	/	-	/	-	15	I	/	-	26	S	6	R	29	S	/	-	10	R	/	-
Cefoxitine (fox)	/	-	/	-	/	-	/	-	/	-	/	-	/	-	6	R	6	R	7	I	6	R	/	-	/	-
(GEN)	/	-	/	-	/	-	/	-	/	-	/	-	/	-	/	-	/	-	/	-	32	S	/	-	/	-

R:résistante; **I:**intermédiaire; **S:**sensible ; (-): Pas utilisé