

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République algérienne démocratique et populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique  
جامعة عين تموشنت بلحاج بوشعيب  
Université –Ain Temouchent- Belhadj Bouchaib  
Faculté des Sciences et de Technologie  
Département de Sciences de la Nature et de la Vie



Projet de Fin d'Etudes  
Pour l'obtention du diplôme de Master en :Sciences Biologiques  
Domaine :Sciences de la Nature et de la Vie  
Filière : Sciences Biologiques  
Spécialité :Microbiologie appliquée  
Thème

***Profil Bactériologique des infections respiratoires l'état de l'antibiorésistance***

**Présenté Par :**

- 1) Melle. Bekrarchouche Kheira.
- 2) Melle. Sidi Ali Cherif Ghizlene Badra.
- 3) Melle. Moulkraloua Fatima Zohra.

**Devant le jury composé de :**

Dr CHERIF Nadjib                      MCA UAT.B.B (Ain Temouchent)      Président  
Dr MOGHTIT FZ                      MCB UAT.B.B (Ain Temouchent)      Examineur  
Dr. AHMED AMMAR Ouadah MCB      UAT.B.B (Ain Temouchent )      Encadrant

*Année Universitaire 2021/2022*

## REMERCIEMENTS

*On remercie Dieu, le tout puissant, pour nous avoir donné, le courage, la patience, la volonté et la force nécessaire, pour affronter toutes les difficultés et les obstacles, qui se sont hissés au travers de notre chemin d'études*

*Nos plus profonds remerciements vont à nos parents. Tout au long de notre cursus, ils nous ont toujours soutenu, encouragé et aidé. Ils ont su nous donner toutes les chances pour réussir. Qu'ils trouvent, dans la réalisation de ce travail, l'aboutissement de leurs efforts ainsi que l'expression de notre plus affectueuse gratitude.*

*On adresse nos sincères remerciements à tous nos enseignants de L'université, notamment à notre encadreur « **Dr Y. AHMED AMMAR OUADAH** », qui a assuré la direction et l'encadrement du travail présenté dans ce mémoire et le président de jury **Dr CHERIF Nadjibet** l'examinatrice **Dr MOGHTIT FZ.***

*Cette page ne serait être complète sans remercier nos frères et sœurs et nos meilleurs amis sans leurs soutiens on n'aurais sûrement pas pu mener à bien ce projet.*

*Nos remerciements vont à tous ceux qui nous ont soutenu de près ou de loin à réussir ce travail.*

## **Dédicace**

*On dédie ce modeste travail A nos chers parents,  
pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs  
prières tout au long de nos études ;*

*A tous nos amis  
avec lesquelles on a partagé les meilleurs moments de notre vie ;  
A toutes nos familles pour leur soutien tout au long de notre  
Parcours universitaire ; Merci d'être toujours là pour nous.*

## Sommaire

|  |              |
|--|--------------|
| <b>Dédicace .....</b>  | <b>.....</b> |
| <b>Liste des figures.....</b>  | <b>.....</b> |
| <b>Liste des tableaux.....</b>   | <b>.....</b> |
| <b>Liste des abréviations.....</b>   | <b>.....</b> |
| <b>Introduction .....</b>  | <b>1</b>     |
| <b>Chapitre I :.....</b>   | <b>3</b>     |
| I. Généralités.....  | 3            |
| I.1. Infections respiratoires .....  | 3            |
| I.1.1. Définition.....   | 3            |
| I.1.2. Les types d'infections respiratoires .....  | 3            |
| I.1.2.1. Infections respiratoires hautes.....  | 3            |
| I.1.2.2. Infections respiratoires basses.....  | 5            |
| I.1.2.3. Flore bactérienne des voies respiratoires .....   | 5            |
| I.2.3. Diagnostic des infections respiratoires .....   | 6            |
| I.2.3.1. Critères de diagnostic.....   | 6            |
| I.2.3.2. Différents diagnostics .....  | 6            |
| I.2.4. Traitement et prévention des infections respiratoires .....   | 7            |
| <b>Chapitre II : Résistance bactérienne aux antibiotiques.....</b>   | <b>10</b>    |
| II.1. Historique.....  | 10           |
| II.2. Généralités sur les antibiotiques .....  | 11           |
| II.2.1. Définition d'un antibiotique .....   | 11           |
| II.2.2. Classification des antibiotiques .....   | 12           |
| II.2.2.1. Les bêta-lactamines .....  | 12           |
| II.2.2.2. Les aminosides .....   | 13           |
| II.2.2.3. Les macrolides et apparentés .....   | 13           |
| II.2.2.4. Les quinolones et fluoroquinolones.....  | 14           |
| II.2.2.5. Les cyclines .....   | 14           |
| II.2.3. Mode d'action des antibiotiques .....  | 15           |
| II.2.3.1. Critères de Classification.....  | 15           |
| II.2.3.2. Les antibiotiques.....   | 16           |
| II.2.5. Tester quantitativement la susceptibilité d'une souche donnée à un antibiotique donné : mesures de CMI, mesures de CMB ..... | 29           |

|  |                                     |
|--|-------------------------------------|
| II.2.4. Définitions des termes CMI et CMB.....   | 31                                  |
| II. 3. Résistance bactérienne aux antibiotiques.....   | 37                                  |
| II.3.1. Définition de la résistance .....  | 37                                  |
| II.4. Types de résistance .....  | 38                                  |
| II.4.1. Résistance naturelle.....  | 38                                  |
| II.4.2. Résistance acquise.....  | 39                                  |
| II.4.3. Autres résistances : croisée/associée .....  | 39                                  |
| II.5. Les mécanismes de résistance.....  | 39                                  |
| II.5.1. Resistance Chromosomique .....   | 39                                  |
| II.5.2. Resistance Extra Chromosomique .....   | 40                                  |
| II.5.3 les mécanismes biochimiques de la résistance .....  | 40                                  |
| II.5.3.1. Modification De La Cible des Antibiotiques.....  | 40                                  |
| II.5.3.2. Inactivation enzymatique de l'antibiotique .....   | 42                                  |
| II.5.3.3. L'imperméabilité .....   | 45                                  |
| II.5.3.4. Efflux des Antibiotique .....  | 46                                  |
| II. 5.4. Autres Types de Resistance.....   | 47                                  |
| II.5.4.1. Resistance Croisée.....  | 47                                  |
| II.5.4.2. Co-résistances .....   | 47                                  |
| II.5.4.3. Co-sélection .....   | 48                                  |
| II.5.5. Les multi-Resistance .....   | 48                                  |
| II.6. Facteurs responsables de l'augmentation de la résistance des bactéries aux antibiotiques ..... | 51                                  |
| <b>Chapitre III : MATERIEL ET METHODES .....</b>   | <b>53</b>                           |
| III.1. Lieu et période de l'étude .....  | 53                                  |
| III.2. Population étudiée .....  | 53                                  |
| III.3. Matériels .....   | 54                                  |
| III.4. Méthode utilisée .....  | 55                                  |
| III.4.1. Examen cyto bactériologique des crachats (ECBC) .....                                       | 55                                  |
| III.4.2. Antibiogramme .....   | 57                                  |
| <b>Résultats et discussion.....</b>  | <b>61</b>                           |
| <b>Conclusion.....</b>   | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| <b>Références .....</b>  | <b>69</b>                           |
| <b>Résumé.....</b>   | <b>.....</b>                        |



## Liste des figures

|   |    |
|---|----|
| Figure II.1 : Squelette d`une bêta lactamine (culturescience.chimie.fr, La pénicilline, 2019).....  | 12 |
| Figure II.2: Macrolide leader érythromycine (Pharmacorama, érythromycine, 2019) ..  | 14 |
| Figure II.3: Structure de base de la cycline (Sciencedirect.com, Cyclin Antibiotics, 2019) .....  | 14 |
| Figure II.4 : mode d`action des antibiotiques (13) .....  | 15 |
| Figure II.5 : Résumé des différents mécanismes de résistance aux antibiotiques.....   | 40 |
| Figure II. 6 : Histoire des beta-lactamines .....   | 44 |
| Figure II.7 : Classification schématique des principales $\beta$ -lactamases des bactéries aérobies à Gram négatif.....   | 44 |
| Figure II.8 : Mécanisme d`action de la résistance antibiotique ( <i>développement et santé, Pascaie Lesseur, Antibiotiques : mode d`action et mécanismes de résistance,2019</i> ) ..... | 47 |
| Figure 9 : Prévalence d`infections respiratoires confirmées du total des patients.....  | 61 |
| Figure 10 : Répartition des cas d`IR selon le sexe.....   | 62 |
| Figure N° 11 : Répartition des bactéries isolées à partir des infections respiratoires.....   | 63 |
| Figure N° 12 : Répartition de l`ensemble des bactéries à partir des infections respiratoires.....   | 63 |
| Figure 13 : Pourcentages des résistance bactéries aux antibiotiques.....  | 64 |

## Liste des tableaux

|  |    |
|--|----|
| Tableau II.1 : Stimuli et cibles des céphalosporinases ..... | 43 |
|--|----|

## Liste des abréviations

**IR** : infectionrespiratoire.

**LP** : Liquide pleural.

**OMS** : organisation mondiale de la santé.

**PDP** : Prélèvement Distale Protégé.

**R+I** : Résistante + Intermédiaire.

**SARM** : Staphylococcus aureus résistant à la méticilline

**AB** : Aspiration Bronchique.

**AMP** : Ampicilline.

**AMX** : Amoxicilline.

**ATB** :Antibiotique.

**BLSE** :Beta lactames à Spectre étendu.

**BMR** :Bactérie Multi Résistances.

**BP** : Broncho-Pneumatique.

**CRP** : C-réactive Protéine.

**ECBC** : Examen Cytobactériologique de Crachat.

**BGN** : Bacilles à Gram Négative.

**ORL** : Oto-Rhino-Laryngologiste.

**MH** : Mueller Hintion.

**MGG** : May-Grunwald Giemsa.

**CMI** : Concentration Minimale Inhibitrice.

**Van** : Vancomycine.

**RN** : Réactif Nitrite.

**VP** : Voges Proskauer.





# Introduction

### Introduction

L'appareil respiratoire peut faire l'objet de maladies allant d'une simple allergie à un asthme chronique, une bronchite ou même un cancer (*El Hilah, et al., 2015*). Les problèmes de santé liés au système respiratoire ont un impact socio-économique très important (*Taytard, et al., 2001*). Par exemple, en 2008, les décès au niveau mondial causés par les infections, les tumeurs malignes et les maladies de l'appareil respiratoire ont représenté 15 % du total des décès (*World Health Organization, 2008*).

Les infections respiratoires (IR) constituent un problème majeur de santé publique, elles sont la deuxième cause de mortalité après les diarrhées chez l'enfant dans les pays en développement alors que le nombre de décès dus aux IR chez les enfants dans le monde est estimé à 2.000.000/an (*Sanogo, 2010 ; Ramdani-Bouguessa, et al., 2005*). En Algérie, les infections pulmonaires sont classées parmi les infections les plus fréquentes après les infections urinaires et les infections des sites opératoires (*Amazian, et al., 2010*).

En Algérie, les résultats de l'Enquête Nationale de la Santé de 1990 montre que les IRA représentent 40% des motifs de consultation et 33% des motifs d'hospitalisation chez les enfants de moins d'un an. Chez les enfants de 1à14ans, les IRA représentent 43% des motifs de consultation et 19% des motifs d'hospitalisation (*UNICEF, 2002*).

L'objectif de cette enquête est double. Il s'agit dans un premier temps d'identifier les bactéries, responsables des infections respiratoires, isolées à partir des crachats ensuite évaluer leur résistance vis-à-vis certains antibiotiques d'usage courant en thérapie humaine.

# Chapitre I

## Chapitre I :Généralités

### I. Généralités

#### I.1. Infections respiratoires

##### I.1.1. Définition

Les infections respiratoires sont définies comme des atteintes des voies aériennes supérieures et /ou inférieures d'origine infectieuse (*Organisation Mondiale de la Santé, 1990*), les étiologies infectieuses sont extrêmement variées ils peuvent être d'origine virale ; bactérienne ou fongique (*Zanzoul, 2011*). Elles sont caractérisées par des infections des voies respiratoires et des poumons. Elles se déclinent en infections hautes ou basses en fonction de leur localisation au niveau de l'arbre respiratoire (*Dorin, 2012*).

Les voies respiratoires supérieures sont naturellement colonisées par une flore commensale diverse et variée alors que les voies respiratoires basses sont normalement stériles (*Charlson, et al., 2011*). Les infections respiratoires basses constituent un groupe hétérogène de pathologies incluant les syndromes grippaux avec signes respiratoires, la bronchite aiguë, l'exacerbation aiguë de bronchite chronique, la pneumonie et la bronchiolite du nourrisson (*Leophonte, 1999*). Elles sont au premier rang des causes de mortalité par pathologie infectieuse dans le monde, principalement dues aux pneumonies (*Léophonte, 2001*).

Les infections hautes sont localisées entre la cavité nasale (ou buccale) et la trachée, ce type d'infections se manifestent par Rhinopharyngites ; Angines ; otites Moyennes ; sinusites et laryngites (*Sanogo, 2010*)

##### I.1.2. Les types d'infections respiratoires

Il existe une multitude de types d'infections respiratoires qu'elles soient inférieures ou supérieures :

###### I.1.2.1. Infections respiratoires hautes

Les infections des voies respiratoires supérieures sont des affections dues à des virus ou bactéries touchant soit le nez, les sinus, le pharynx, le larynx et l'oreille moyenne (*Humair ; Kaiser, 2013*). (*Humair JP; Kaiser L. (2013). Prevalence of nosocomial infections at the Bab El Oued University Hospital-algiers. Medicine et maladies infectieuses. 24(2): 96-101.*)

**a) Rhinopharyngite**

Elle se définit comme une atteinte inflammatoire de l'étage supérieur du pharynx avec participation nasale. Elle associe cliniquement rhinorrhée, éternuements, obstruction nasale, fièvre, douleurs pharyngées et toux. Les virus sont les principaux agents pathogènes mais une surinfection bactérienne survient habituellement (**Levallois, 2004 ; Perronne, 2005**).

**b) Angine**

L'angine est une inflammation d'origine infectieuse des amygdales voire de l'ensemble du pharynx. Elle constitue un syndrome qui associe une fièvre, une gêne douloureuse à la déglutition et des modifications de l'aspect de l'oropharynx. Le premier agent bactérien en cause est le streptocoque  $\beta$ -hémolytique du groupe A (**Perronne, 2005**). (**Perrone C., Galperine T. et al., (2005). Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et enfant Argumentaire.**)

**c) Otite**

L'otite moyenne est une inflammation de l'oreille moyenne accompagnée habituellement d'un épanchement purulent. Elle se manifeste par les symptômes de douleur (otalgie) et de fièvre. Devant toute otalgie, l'examen des oreilles est impératif, il montre une membrane tympanique rouge et bombée (**Levallois, 2004 ; Pierre et al., 2018**). (**Levallois M.P. (2004). Larousse Médicale. Paris p 576-740.**)

**d) Sinusite**

La sinusite est une infection d'une ou plusieurs cavités sinusiennes par un agent infectieux, viral ou bactérien habituellement concomitante d'une rhinopharyngite (**Yapo et al., 2016**). Les formes rencontrées de sinusite varient selon l'âge, les adultes présentent des sinusites maxillaires avec parfois atteinte frontale ou sphénoïdal. Chez les nourrissons et les enfants, la sinusite peut se compliquer d'une ethmoïde, qui associe fièvre, rhinorrhée purulente et œdème de l'angle interne de l'œil (**Anne, 2011**). (**Anne B-G. et al. (2011). Resistance among problem respiratory pathogens in pediatrics. Pediatr Infect Dis Journal; 14:420-3. 9**)

**e) Laryngite**

La laryngite est une inflammation du larynx, le plus souvent d'origine infectieuse. Elle est la principale cause de dyspnée obstructive haute chez le nourrisson et l'enfant (**Plisson et al.,**

2013). (Plisson L. et al., (2013). *Laryngite chronique EMC-oto-rhino-laryngologie 2013 ; 8(4) :1-16 [Article20-645-C-10]*

### ***I.1.2.2. Infections respiratoires basses***

Les infections respiratoires basses se définissent comme une atteinte du parenchyme pulmonaire, des bronches, les bronchioles et de la trachée artère (Chouaid, 1999). (Chouaid C. (1999). *Pathologie infectieuse et parasitaire. Dans : HOUSET B. Abrégé de Pneumologie. 6 : 168-177*)

Ces infections sont en nombre de trois :

#### ***a) Bronchite***

C'est une inflammation très fréquente de courte durée des bronches et /ou des bronchioles. Elle s'accompagne de lésions anatomopathologiques avec une desquamation de l'épithélium et une hyperproduction de mucus. Plus de la moitié des bronchites est d'origine virale et les origines bactériennes surviennent le plus souvent dans le cadre d'une surinfection (Xavier et al, 2011). (Xavier. A et al., (2011). *Prevalence and resistance mechanisms of common bacterial respiratory pathogens. Clin Infect Dis ; 18 :951-7.*)

#### ***b) Bronchiolite***

C'est une inflammation des bronchioles, très contagieuse. Le plus souvent virale, cependant, une surinfection bactérienne est possible, surtout en cas de survenue de fièvre élevée ou persistante au-delà de 4 jours. Cette inflammation s'accompagne d'une sécrétion exagérée de mucus à l'origine d'une obstruction plus ou moins complète des conduits aériens (Munyankindi, 2007). (Munyankindi V., et al. (2007). *Prescrire des antibiotiques dans les infections respiratoires la revue du praticien - médecine générale. Tome 15. N° 532.*)

#### ***c) Pneumonie***

Les pneumonies sont des infections du parenchyme pulmonaire habituellement localisées à un segment ou à un lobe pulmonaire. Elles réalisent des infections potentiellement sévères, relativement rares par rapport aux infections bronchiques. L'origine de ces infections peut être des microorganismes endogènes, mais aussi exogènes (Brown et Lerner, 1998).

### ***I.1.2.3. Flore bactérienne des voies respiratoires***

Les voies respiratoires supérieures sont colonisées par une flore commensale diverse, variée, et abondante au niveau du rhinopharynx (10<sup>8</sup> UFC/ml de sécrétion pharyngée). Elles contiennent de nombreux opportunistes majeurs : Staphylocoque doré, Streptocoques (*S. mutans*, *S. salivarius*, *S. sanguis*) mais aussi *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Neisseria*, *M. catarrhalis*, anaérobies et Corynébactéries. En revanche les voies respiratoires post-pharyngées ou voies respiratoires inférieures sont normalement stériles. La flore est minime et activement combattue par le mucus, les cils et les macrophages (*Michon et Marchandina, 2015*). (*Michon A.L. et Machanda H. (2015). Diversité physiopathologique du microbiote respiratoire. Revue Francophone des laboratoires - Février 2015 - N°469. P 37-39.*)

### **I.2.3. Diagnostic des infections respiratoires**

Le diagnostic est une procédure permettant de distinguer une maladie sur la base des symptômes décrits et des examens pratiqués (*Dorin, 2012*).

#### ***I.2.3.1. Critères de diagnostic***

Le diagnostic des infections respiratoires repose sur les signes cliniques et sera confirmé par les examens bactériologiques comme l'analyse de expectorations (crachat), l'analyse de prélèvement distal protégé (PDP), l'analyse de l'aspiration bronchique (AB) et l'analyse de liquide pleural (LP)... ces examens permettent d'identifier le germe responsable suivi par l'antibiogramme pour étudier la sensibilité et la résistance du germe aux antibiotiques, cela permet de choisir le traitement adapté à chaque patient (*Zanzoul, 2011*).

#### ***I.2.3.2. Différents diagnostics***

##### **➤ *L'hémogramme FNS***

Il participe au diagnostic étiologique en montrant classiquement une hyperleucocytose à polynucléaires dans les infections bactériennes. Il permet également de suivre l'évolution.

##### **➤ *CRP***

La C-réactive protéine est un outil intéressant pour le diagnostic de réactions inflammatoires dues aux infections.

##### **➤ *Gaz de sang***

Leur mesure permet d'apprécier la gravité du tableau clinique (*Rahali, 2018*).

##### **➤ *Examen radiologique***



La radiographie est essentielle pour confirmer la présence d'une IR et sa localisation.

### ➤ *L'examen otoscopique*

C'est un examen réalisé pour visualiser le tympan et le conduit auditif externe (*Nagnouma, 2010*).

### ➤ *L'examen cytobactériologique des crachats (ECBC)*

Le prélèvement microbiologique régional est le moins invasif. Il est important pour valider le caractère profond du prélèvement et ainsi permettre d'éliminer ceux dont l'origine est salivaire est certaine.

### ➤ *L'analyse de prélèvement distal protégé (PDP)*

Il est indiqué dans les infections graves ou récidivantes et dans les pneumopathies nosocomiales sous ventilation artificielle. Également appelé le catharisme en double aveugle.

### ➤ *L'analyse d'aspiration bronchique (AB)*

L'aspiration bronchique est sensible, mais soumise au risque de contamination par les voies aériennes supérieures et d'un rendement diagnostique identique à l'ECBC, elle peut être utile chez les patients n'expectorant pas.

### ➤ *L'analyse de liquide pleural (LP)*

C'est un geste médico-chirurgical qui consiste à introduire un trocart dans la plèvre pour en prélever ou en évacuer le contenu. (*Zanzoul, 2011*)

## **Germes responsables d'infections respiratoires d'origine bactériennes**

Un tableau récapitulant les germes responsables d'infections respiratoires bactériennes

### **I.2.4. Traitement et prévention des infections respiratoires**

Les objectifs thérapeutiques consistent à la prévention des complications, l'amélioration des symptômes et l'éradication du micro-organisme en cause. Dans ce sens, la prise en charge des infections respiratoires basses varie en fonction de leur type. Il est important de cibler leurs causes, leur gravité et d'identifier les signes cliniques, ainsi que le terrain sur lequel elles surviennent (le retentissement est d'autant plus grand que le patient est fragile).

Le traitement est symptomatique en présence des infections d'origine virale. Les antibiotiques sont préconisés en cas d'infection bactérienne. Les antipyrétiques et les bronchodilatateurs sont administrés à visée symptomatique. L'oxygénothérapie et la kinésithérapie respiratoire peuvent aussi être bénéfiques aux patients.

La prévention passe par la vaccination (grippe, pneumocoque, rougeole, coqueluche) et l'éviction du tabac.

# Chapitre II

## Chapitre II : Résistance bactérienne aux antibiotiques

### II.1. Historique

Depuis l'antiquité on a pu recourir empiriquement à des moisissures se développant sur le pain, le soja ... pour soigner des infections; c'est cependant après l'adoption de la théorie des germes , puis sous l'impulsion de la théorie de l'évolution , que commence véritablement l'histoire de ce qui allait s'appeler les antibiotiques : les microorganismes ayant été identifiés comme causes de maladies, les scientifiques se mirent à chercher des substances qui pourraient en inhiber, partiellement ou totalement, le développement.

La diffusion des antibiotiques à partir de la fin des années 1940 eut un impact considérable sur la santé des populations, la pratique médicale et la recherche scientifique. Leur utilisation en médecine vétérinaire ainsi qu'en agriculture conduisirent à des changements également conséquents.

Origine de la dénomination "antibiotique" Si le terme d'antibiose fut proposé en 1889 par Paul Vuillemin , en opposition au phénomène de symbiose, pour décrire le phénomène d'antagonisme entre deux espèces microbiennes ,la paternité du terme antibiotique ( sous forme adjectivale ou substantivale )est discutée : certains en créditent René Dubos ( dès 1940 )[2] , d'autres Selman A. Waksman ( en 1941 suite à sa découverte de la streptomycine qualifiée par lui de "médicament antibiotique"; voire même dès 1932 [3]) Waksman proposa en 1947 les définitions suivantes afin de diminuer les ambiguïtés sur le sens du terme antibiotique: antibiotique : « inhibition de la croissance ou des activités métaboliques de bactéries ou d'autres microorganismes par une substance chimique d'origine microbienne » une substance antibiotique ou un antibiotique: « une substance chimique d'origine microbienne, possédant des propriétés antibiotiques ».

L'apparition d'antibiotique de synthèse mena à une nouvelle définition énoncée en 1957 par Turpin et Velu : « Tout composé chimique, élaboré par un organisme vivant ou produit par synthèse, à coefficient chimio thérapeutique élevé dont l'activité thérapeutique se manifeste à très faible dose, d'une manière spécifique, par l'inhibition de certains processus vitaux, à l'égard des virus, des microorganismes ou même de certaines cellules des êtres pluricellulaires ».

On relèvera dans cette définition la mention d'usages à destination non seulement de bactéries, mais aussi de virus, et même d'êtres pluricellulaires qui pourrait surprendre tant les récentes

campagnes à destination du public du moins en France ont rappelé la destination exclusivement antibactérienne des antibiotiques.

De nos jours plusieurs définitions coexistent, elles diffèrent par la présence ou non des concepts de toxicité sélective, d'origine bactérienne et de limitation de cible aux seules bactéries. De manière simplifiée un antibiotique sera « une substance chimique organique d'origine naturelle ou synthétique inhibant ou tuant les bactéries pathogènes à faible concentration et possédant une toxicité sélective » d'un point de vue médical ou sera synonyme de substance antibactérienne pour la plupart des microbiologistes ou chimistes.

### **II.2. Généralités sur les antibiotiques**

#### **II.2.1. Définition d'un antibiotique**

On distingue cinq classes principales d'antibiotiques[4] pour certaines divisées en sousclasses : Les bêtalactamines comprenant les pénicillines des groupes G/V, M, A, les carboxypénicillines, les uréidopénicillines et les amidinopénicillines, les carbapénèmes, un monobactam et les céphalosporines.

Les aminosides Les macrolides et apparentés Les quinolones et fluoroquinolones Les cyclines  
En dehors de ces cinq classes on retrouve aussi les glycopeptides ou lipoglycopeptides (vancomycine, teicoplanine, dalbavancine), la fosfomycine, un lipopeptide (daptomycine), les polymyxines, les phénicol, l'acide fusidique, les oxazolidinones, les quinoléines, la mupirocine, les sulfamides et triméthoprine, les produits nitrés et les antituberculeux. Le spectre d'activité antibactérienne regroupe l'ensemble des bactéries sur lesquelles l'antibiotique est habituellement actif. Leurs indications sont liées au spectre d'activité et aux caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

Ces paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques conditionnent leur mode d'emploi et leur fréquence d'utilisation. Par exemple Il existe pour certaines infections des traitements monodoses. Le choix de l'antibiotique à utiliser repose sur plusieurs critères. Le spectre d'activité est documenté pour les bactéries où chaque antibiotique est suspecté d'être essentiel, en particulier la diffusion tissulaire.

Certains antibiotiques s'accumulent dans les urines et présentent un intérêt particulier pour les infections urinaires. Cela déterminera comment ils seront utilisés. Par exemple, les aminoglycosides ne sont pas absorbés par les intestins et ne peuvent pas être pris par voie

orale. Il existe également des onguents contenant des gouttes pour les yeux, des solutions pour les oreilles ou le nez et des antibiotiques.

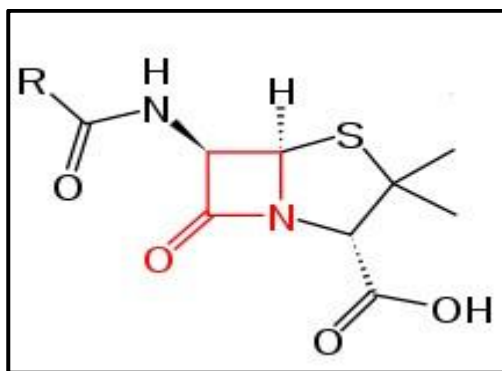
Ces formes locales sont parfois suffisantes pour combattre des certaines infections. Enfin leurs contre-indications et leurs effets indésirables tels que réaction allergique, diarrhée, photosensibilisation, tendinite, toxicité rénale caractérisent aussi certaines familles d'antibiotiques. A noter que l'apparition d'un effet indésirable grave limite l'utilisation ultérieure des médicaments appartenant à la même famille. Au fil des années et des recherches de nouvelles classes d'antibiotiques apparaissent dans un souci constant de lutte contre les mécanismes de résistance mis en place par les bactéries.

Des inhibiteurs de mécanisme de résistance sont aussi développés. Bien qu'il ne s'agisse pas strictement d'un antibiotique, il s'agit d'un inhibiteur de la bêta-lactamase qui agit en conjonction avec les bêta-lactamines et contrecarre la production de bêta-lactamase par certaines bactéries qui ont tendance à utiliser moins ou pas d'antibiotiques efficace.

## II.2.2. Classification des antibiotiques

### II.2.2.1. Les bêta-lactamines

Dans cette famille on retrouve des sous-familleselles-mêmes subdivisées pour certaines en sous-groupe. Toutes les molécules de cette famille possèdent un noyau bêta lactame (en rouge sur la figure 2) qui est la partie efficace de la molécule. Des variations au niveau de la chaîne latérale naturelle ou greffée permettent de modifier les propriétés de la molécule antibiotique.



**Figure II.1** : Squelette d'une bêta lactamine (culturescience.chimie.fr, La pénicilline, 2019)

Le groupe principal et le plus ancien est celui des pénicillines qui comprend le groupe des pénicillines G et V et les formes retard (benzathine benzylpénicilline), les pénicillines du groupe A (amoxicilline), celles du groupe M (cloxacilline, oxacilline), les carboxypénicillines

(ticarcilline), les uréidopénicillines (pipéracilline), les aminidopénicillines (pivmécillinam), la témocilline (dérivé de la ticarcilline).

Le second sous-groupe principal derrière les pénicillines, est celui des céphalosporines avec les céphalosporines de 1ère génération ou C1G (céfalexine, céfalotine, céfazoline...), les céphalosporines de 2<sup>ème</sup> génération ou C2G (céfuroximes, céfoxitine...), les céphalosporines de 3ème génération ou C3G divisées en forme orale (céfixime, cefpodoxime, céfotiam) et forme injectable (céfépime, céfotaxime, ceftazidime, ceftriaxone).

Les nouvelles céphalosporines anti-MRSA entrent dans ce groupe, la ceftaloline et le vol viprol. Les antibiotiques bêta-lactamines comprennent les carbapénèmes, dont l'ertapénème, l'imipenème et le méropénème, ainsi que le monobactame et l'aztréonam. Certains inhibiteurs de bêta-lactamase (acide clavulanique, sulbactam, tazobactam) ont également des noyaux de bêta-lactame. Ces inhibiteurs sont toujours utilisés en association. L'avibactam est également un inhibiteur de bêta-lactamase, mais il n'a pas de noyau bêta-lactame comme son prédécesseur.

### ***II.2.2.2. Les aminosides***

Dans cette famille, on distingue des sous-groupes en fonction de la substitution sur l'aminocyclitol (génine). L'amikacine et la tobramycine (dérivés de la kanamycine), ainsi que la gentamicine et ses dérivés (nétilmicine) appartiennent au sous-groupe des désoxystreptamines substitués en 4,6. La néomycine appartient au sous-groupe des désoxystreptamines substitués en 4,5. La streptomycine est un dérivé non substitué de la streptamine.

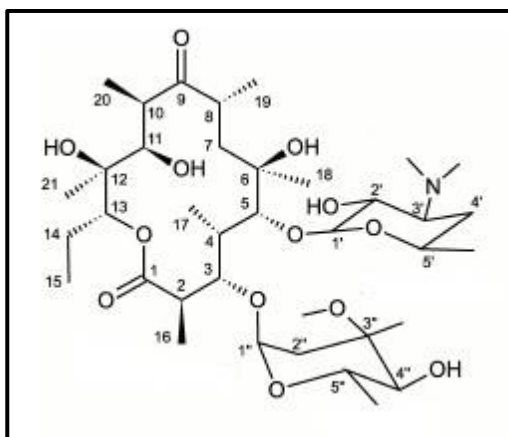
Cette famille d'antibiotique n'est jamais utilisée seule en thérapeutique mais toujours associée à au moins une autre famille d'antibiotiques (bêta-lactamines par exemple), sauf en cas d'infection urinaire.

Le traitement par aminoside ne doit pas excéder 7 jours et la dose journalière doit être unique.

### ***II.2.2.3. Les macrolides et apparentés***

Vrais macrolides ou macrolides à 14 membres ou C1 4 (clarithromycine, leaders érythromycine, roxithromycine, dilithromycine), en particulier azalide à 15 membres (azithromycine) et kétolide à 15 membres (télithromycine, sa commercialisation) Distinguer les macrolides inclus. Récemment aboli) et les macrolides à 16 chaînons (spiramycine et ses dérivés : josamycine, midécamycine).

Dans la catégorie relative, il existe des molécules avec des structures chimiques différentes mais une activité antibactérienne similaire, telles que la lincomycine (clindamycine, lincomycine) et la synagistine (seules la dalhopristine, la quinupristine et la pristinamycine sont actuellement disponibles).



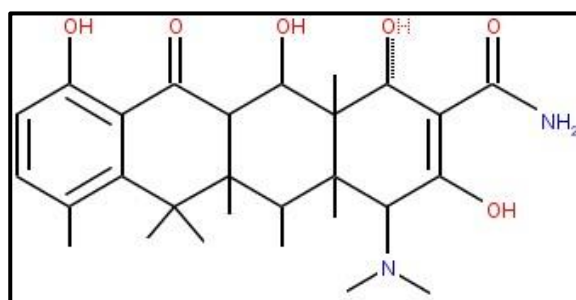
**Figure II.2:** Macrolide leader érythromycine (Pharmacorama, érythromycine, 2019)

#### ***II.2.2.4. Les quinolones et fluoroquinolones***

Plusieurs subdivisions ont été acceptées dans cette famille. On les divise ici en quinolones urinaires, en fluoroquinolones systémiques (ciprofloxacine, ofloxacine, péfloxacine à distance), et enfin en fluoroquinolones dites anti-pneumococques. Il agit principalement sur *Streptococcus pneumoniae* (lévofloxacine, moxifloxacine). Cette famille d'antibiotiques est très résistante et doit être évitée en première intention et doit être utilisée avec prudence.

#### ***II.2.2.5. Les cyclines***

Ou, la tétracycline est ainsi appelée en raison des quatre anneaux adjacents. Cette famille comprend la doxycycline, la lymécycline, la minocycline et la tigécycline (disponible uniquement dans les hôpitaux).



**Figure II.3:** Structure de base de la cycline (Sciencedirect.com, Cyclin Antibiotics, 2019)



### II.2.3. Mode d'action des antibiotiques

Les antibiotiques agissent à l'échelon moléculaire au niveau d'une ou de plusieurs étapes métaboliques indispensables à la vie de la bactérie.

Ils agissent par :

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

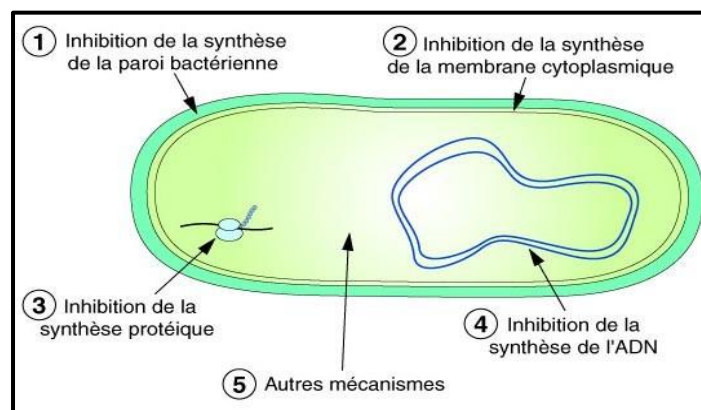


Figure II.4: mode d'action des antibiotiques (13) [www.bacteriologie.net](http://www.bacteriologie.net)

#### II.2.3.1. Critères de Classification

La classification des antibiotiques peut se faire selon :

- **Origine**
  - Élaboré par un organisme (naturel) ou produit par synthèse (synthétique ou semi synthétique).
- **Mode d'action**
  - Paroi, membrane cytoplasmique, synthèse des protéines, synthèse des acides nucléiques.
- **Spectre d'activité**
  - Liste des espèces sur lesquelles les antibiotiques sont actifs (spectre étroit ou large).

- *Nature chimique*

- Très variable, elle est basée souvent sur une structure de base (ex : cycle  $\beta$  lactame) sur laquelle il y a hémi synthèse.

La classification selon la nature chimique nous permet de classer les antibiotiques en familles ( $\beta$  lactamines, aminosides, tétracyclines...etc.)

Nous adopterons la classification selon le mode d'action.

### *II.2.3.2. Les antibiotiques*

- **Inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane**  $\beta$  lactamines, glycopeptides et fosfomycine.
- **Les  $\beta$  lactamine** : Il s'agit d'une famille qui comprend 5 groupes majeurs
- **Les Pénames, les pénèmes, les oxapénames, les céphèmes** et les **monobactames**.

➤ *Pénames*

Ce groupe d'antibiotiques se subdivise en plusieurs sous-groupes représentés sur les tableaux suivants (5, 8,12)

| Sous-groupes                                      | Antibiotiques (DCI)   | Spectre d'activité   | Mode d'action  |
|---|---|--|--|
| <b>Pénicilline G<br/>et ses dérivés</b>           | <b>Parentérales :</b><br>- Benzyl Pénicilline (péni G)<br>- Benzyl Pénicillineprocaine<br>- Bénéthamine<br>- benzylpénicilline<br>- Benzathine- benzyl<br>- pénicilline | <b>Cocci Gram + :</b> Streptocoques<br>(Groupe A, C, G et B),<br>Pneumocoques sensibles.<br><b>Cocci Gram- :</b> Neisseria (surtout le<br>méningocoque).<br><b>Bacilles Gram+ :</b><br><i>Corynebacterium diphtheriae,</i><br><i>Bacillus anthracis</i> <i>Listeria</i><br><i>monocytogenes</i><br>, Anaérobies..... | Paroi bactérienne, par toxicité<br>sélective : Ils agissent sur la<br>synthèse du peptidoglycane en<br>inhibant les protéines liant la<br>pénicilline (PLP).<br>Les PLP ont une activité<br>transpeptidasique,<br>carboxypeptidasique et<br>transglycolasique.<br>L'inhibition des PLP aboutit à |
|   | <b>Orales :</b><br>- Phénoxy méthyle<br>- pénicilline (pénicilline V)<br>- Clométocilline   |  | L'inhibition de la formation des<br>ponts penta cycliques<br>responsables de la structure<br>réticulée de la paroi.<br><br>On obtient ainsi des formes   |
| <b>Pénicillines M<br/>(antistaphylococciques)</b> | - Méthicilline<br>- Oxacilline<br>- Isoxazolyl-pénicillines) :<br>- Cloxacilline,<br>- Dicloxacilline, Flucloxacilline.....   | - Staphylocoque producteur de<br>pénicillinase.<br>- Staphylocoque MRSA-(sensibles<br>à l'Oxacilline)  |  |

|  |   |   |   |
|--|---|---|---|
| <p><b>Aminopénicillines</b><br/>(pénicillines à large spectre)</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ampicilline</li> <li>- Dérivés de l'ampicilline :</li> <li>- Bacampicilline, Métampicilline</li> <li>- Pivampicilline, Pivampicilline</li> <li>- Amoxicilline, Epicilline</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Entérobactéries sauf :</li> <li>- Klebsiella, Enterobacter, Serratia net Protéus indole+ .</li> <li>- Neisseria méningitidis, Haemophilus influenzae b sensible (Pénicillinase-)</li> <li>- Inactifs sur Pseudomonas et Acinetobacter Streptococcus A, C, G</li> </ul> | <p>bizarroïdes (rondes ou filamenteuses) qui aboutissent à la lyse bactérienne.</p> |
| <p><b>Carboxy-pénicillines</b></p>                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Carbénicilline, Ticarcilline</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>).</li> <li>- Bacilles à Gram- résistants à l'ampicilline.</li> <li>- Entérobactéries productrices de céphalosporinases : Citrobacter, Enterobacter, Serratia, Proteus indole+.</li> </ul>  |   |

|   |   |   |  |
|---|---|---|--|
| <p><b>Acyl-amino-pénicillines</b><br/><b>(Uréido-pénicillines)</b></p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Azlocilline</li> <li>- Mezlocilline</li> <li>- Pipéracilline</li> </ul>            | <p>Entérobactéries productrices de céphalosporinases.<br/><i>Pseudomonas aeruginosa</i>,<br/><i>Acinetobacter</i></p>     |  |
| <p><b>Amidino-pénicillines</b></p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mécillinam</li> <li>- Pivmécillinam</li> </ul>                                     | <p>Actifs uniquement sur les bacilles à Gram-,<br/>Pas d'action sur les Cocci à Gram+.</p>                                |  |
| <p><b>Pénicillines sulfones :</b><br/>Inhibiteurs de <math>\beta</math> lactamases utilisées en association avec une <math>\beta</math> lactamine</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ampicilline+<b>Sulbactam</b></li> <li>- Pipéracilline+<b>Tazobactam</b></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bactéries à Gram- fermentaires</li> <li>- Bactéries à Gram- oxydatifs</li> </ul> |  |

### ➤ *Céphèmes*

En général les céphèmes, céphamycines et oxalcéphèmes, en dépit de leurs différences de structure sont souvent désignés en céphalosporines et classés selon leur activité antibactérienne en générations(5.8.12). Ce sont tous des produits à large spectre mais dont l'intérêt réside surtout dans leur activité sur les bacilles à Gram négatif.

| Génération   | Antibiotiques (DCI)  | Spectre d'activité  | Mode d'action  |
|--|--|---|--|
| <b>Céphalosporines de 1<sup>ère</sup> génération</b> | <p><b>Injectables, instables métaboliquement</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Céfalotine, Céfacétrile,</li> <li>- Céfapirine</li> </ul> <p><b>Injectables, stables métaboliquement</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Céfaloridine, Céfazoline</li> </ul> <p><b>Céphalosporines orales :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Céfalexine, Céfradine, Céfadroxil, Céfaclor</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Staphylocoque MRSA-</li> <li>- Streptocoques (sauf entérocoques)</li> <li>- <i>H. Influenzae</i></li> <li>- Certains bacilles à Gram - (<i>E. coli</i>, <i>Proteus mirabilis</i>, salmonelles.....)</li> <li>- Inactifs sur <i>Pseudomonas aeruginosa</i></li> </ul> | <p>Le mode d'action des céphalosporines est identique au mode d'action des autres <math>\beta</math> lactamines (voir pénames)</p> |
| <b>Céphalosporines de 2<sup>ème</sup> génération</b> | <p><b>Injectables</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Céfoxitine (Céfamycine)</li> <li>- Céfuroxime, Céfamandole</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Staphylocoque MRSA</li> <li>- Streptocoques groupe A</li> <li>- <i>Streptococcus pneumoniae</i></li> <li>- <i>Haemophilus Influenzae</i></li> <li>- Bacilles à Gram-</li> <li>- Inactifs sur <i>Pseudomonas aeruginosa</i></li> </ul>                                |  |

|  |   |  |  |
|--|---|--|--|
| <p><b>Céphalosporines de 3ème génération</b></p> | <p><b>Injectables</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Céfotaxime, Céftizoxime,</li> <li>- Céftriaxone</li> <li>- Latamoxef (Oxacephem),</li> <li>- Ceftazidime</li> <li>- Cefménoxime, Cefpirome, Cefsulodine</li> <li>- Cefepime, Cefpirone</li> </ul> <p><b>Orales :Céfixime</b></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bacilles à Gram</li> <li>- Cocci à Gram+:Pneumocoque,</li> <li>- Streptocoque (saufEntérocoque)</li> <li>- Cocci à Gram</li> <li>- Certains sont actifs sur</li> <li>- Pseudomonas</li> <li>- (Ceftazidime).</li> </ul> |  |
| <p><b>Autres Céphalosporines</b></p>             | <p>Céfopérazone,Céfotiam,<br/>Céfotétan(céphamycine),Céf sulodine</p>   | <p>Pseudomonas, Cocci à Gram-, entérobactéries.</p>  |  |



## ➤ Carbapénèmes, oxapénames et monobactames

| Groupe  | Antibiotiques (DCI)  | Spectre d'activité   | Mode d'action   |
|---|--|--|---|
| <b>Carbapénèmes</b>   | Imipénème , Méropénème<br>Ertapénème, Faropenem                          | Bactéries à Gram- y compris <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                          | Le mode d'action de ces antibiotiques est identique au mode d'action des autres $\beta$ lactamines (voir Pénames) |
| <b>Oxapénames ou clavams (acide clavulanique</b><br>inhibiteurs de $\beta$ lactamases<br>utilisés en association avec une $\beta$ lactamine | - Amoxicilline+Acide clavulanique<br>- Ticarcilline + Acide clavulanique | - Bactéries à Gram-<br>- Fermentaires<br>- Bactéries à Gram- oxydatifs             |   |
| <b>Monobactames</b>   | - Aztréonam  | Actif uniquement sur les bacilles à Gram-y compris <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . |   |

## ➤ Glycopeptides et fosfomycine (4,5, 8,11, 12)

| Famille       | Antibiotiques (DCI)             | Spectre d'activité   | Mode d'action  |
|---------------|---------------------------------|--|--|
| Glycopeptides | - Vancomycine<br>- Teicoplanine | - Bactéries à Gram+ et essentiellement :<br>- Staphylocoques MRSA+<br>- Entérocoques<br>- Pneumocoque résistant aux pénicillines | Paroi bactérienne en bloquant la polymérisation du peptidoglycane par un mécanisme complexe. |

|            |             |   |   |
|------------|-------------|---|---|
| Non classé | Fosfomycine | <i>Staphylococcus aureus et Streptococcus pneumoniae</i><br>Entérobactéries sauf <i>M.morganii. N.meningitidis,</i><br>Pasteurella et <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | Paroi bactérienne à un stade précoce lors de sa synthèse. |
|------------|-------------|---|---|

| Famille  | Antibiotiques (DCI)  | Spectre d'activité   | Mode d'action  |
|--|--|--|--|
| <b>Aminosides (5, 8,12)</b><br>Les aminosides sont souvent utilisés en association avec d'autres antibiotiques (βlactamines) | - Streptomycine, dihydrostreptomycine<br>- Néomycine, Paromomycine<br>Framycétine (voie locale).<br>- Kanamycine, Tobramycine<br>- Dibékacine, Amikacine<br>- Gentamicine, Sisomycine,<br>- Nétilmicine                                    | - Cocci et bacilles à Gram+.<br>- Cocci et bacilles à Gram-,<br>- Mycobactéries (streptomycine, kanamycine).<br>Les anaérobies et les streptocoques sont résistants.   | Sous unité 30S du ribosome. Erreur de lecture du code génétique lors de la traduction des protéines.   |
|  | - Spectinomycine   | <i>Neisseria gonorrhoeae</i>   |  |
| <b>Macrolides-Lincosamides-Streptogramines (MLS) (5,7,8)</b>   | <b>Macrolides vrais :</b><br><b>14atomes :</b><br>- Erythromycine, Oléandomycine<br>- Roxithromycine, Clarithromycine<br>- Dirithromycine<br><b>15atomes:</b><br>Azithromycine<br><b>16atomes:</b> Josamycine, Spiramycine<br>Midécamycine | <b>Cocci à Gram + :</b> Staphylocoque MRSA-, Streptocoque<br><b>Cocci à Gram-:</b> Neisseria, Moraxelles<br><b>Bacilles à Gram+:</b> <i>Corynebacterium diphtheriae, Listeria monocytogenes, Bacillus</i><br><b>Certains bacilles à Gram-:</b> | Les MLS sont des inhibiteurs de la synthèse des protéines, ils agissent au niveau de la s/unité 50S du ribosome. Ils inhibent la croissance de la chaîne polypeptidique en formation |

|                            |  |   |  |
|----------------------------|--|---|--|
|                            |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Campylobacter,</li> <li>Helicobacter,</li> <li>- Legionella</li> </ul> <p><b>Certains anaérobies:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Eubacterium,</li> <li>- Propionibacterium</li> </ul> <p><b>Autres bactéries :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Mycoplasma pneumoniae</i></li> <li><i>Chlamydia, Borrelia.</i></li> </ul> |  |
|                            | <p><b>Lincosamides :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lincomycine,</li> <li>Clindamycine (c'est le</li> </ul>  | <p>Staphylocoque,</p> <p>Streptocoque.</p> <p>Les lincosamides sont inactifs sur les entérocoques.</p>  |  |
|                            | <p><b>Streptogramines :</b></p> <p>Pristinamycine, Virginia mycine</p> <p>Quinupristine-Dalfoprystine</p>  | <p>Staphylocoque et autres</p> <p>Cocci à Gram+</p>   |  |
| <b>Tetracyclines (8,9)</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Oxytetracycline</li> <li>,Chlortetracycline.</li> <li>-Doxycycline,</li> <li>Minocycline</li> <li>-Glycylcyclines</li> </ul> | <p>-Bactéries à multiplication intracellulaire :</p> <p>Chlamydia, Brucella, Rickettsia, Mycoplasma, Borrélia, Leptospira, pasteurella..</p> <p>-Bactéries à Gram+ et - :</p> <p><i>Neisseria gonorrhoeae,</i></p>  | <p>Sous unité 30S du ribosome.</p> <p>inhibiteurs de la phase d'élongation de la chaîne polypeptidique, ils empêchent la fixation de l' aminoacyl-ARNt</p> |

|                                       |                                    |  |   |
|---------------------------------------|------------------------------------|--|---|
|                                       |                                    | <i>Bacillus anthracis</i> ,<br><i>Francisella tularensis</i> ,<br><i>Yersinia pestis</i>                       |   |
| <b>Phéniols (4,8,12)</b>              | -Chloramphénicol<br>-Thiamphénicol | Bactéries à Gram+ et -<br><b>En Algérie ils sont réservés au traitement de la fièvre typhoparatyphoïdique.</b> | Sous unité 50S du ribosome.<br>inhibition de la polymérase.   |
| <b>Oxazolidinones:</b>                | Linézolide                         | Bactéries à Gram+ résistantes aux traitements habituels y compris les multi-résistantes.                       | Ils interagissent avec l'unité ribosomale 50S et ont un mécanisme d'action non encore complètement élucidé. |
| <b>Antibiotique non classé (4,10)</b> | Acide fucidique                    | Bactéries à Gram+, surtout utilisé comme anti staphylococcique.  | C'est un inhibiteur de la synthèse protéique interférant avec le facteur d'élongation G (EF-G).             |

➤ *Inhibiteurs de la synthèse des protéines*

Aminosides, Macrolides-Lincosamides- Streptogramines (MLS), Tétracyclines, Phéniols

- **Antibiotiques actifs sur les enveloppes membranaires : Polymixines (4,5)**

| Famille            | Antibiotiques (DCI)                           | Spectre d'activité   | Mode d'action  |
|--------------------|---|--|--|
| <b>Polymixines</b> | - Polymixine B<br>- Polymixine E ou colistine | Bacilles à Gram-<br>sauf :<br>Proteus, Providentia,<br>Serratia marcescens<br>Morganella morganii<br>et Edwardsiella tarda<br>Les bactéries à<br>Gram+ et les<br>mycobactéries sont<br>naturellement<br>résistantes. | Ils possèdent une charge positive et agissent comme des agents tensio-actifs. Ils agissent sur la membrane cellulaire en se fixant sur les phospholipides d'où rupture de la barrière osmotique. |

➤ **Inhibiteurs des acides nucléiques**

Quinolones et Fluoroquinolones, Rifamycines, Nitrofuranes, Novobiocine et Nitroimidazoles.

| Famille                       | Antibiotiques (DCI)  | Spectre d'activité   | Mode d'action   |
|-------------------------------|--|--|---|
| <b>Quinolones (5,8)</b>       | Acide nalidixique, Acide pipémidique, Acide oxolinique, Fluméquine | Entérobactéries<br>Les Gram+ sont résistants                                       | Inhibition sélective de la synthèse de l'ADN bactérien en agissant sur deux enzymes impliqués dans cette synthèse : l'ADN gyrase et l'ADN topoisomérase IV. |
| <b>Fluoroquinolones (3,5)</b> | - Péfloxacin, Ofloxacin<br>Norfloxacin, Ciprofloxacin              | Entérobactéries et Staphylocoques  |   |
|                               | Lévofloxacin, Moxifloxacin<br>Sparfloxacin, gatifloxacin           | Staphylocoques, Streptocoques,<br>Pneumocoques,<br>bacilles à Gram+(sauf Bacillus) |   |

|                             |  |   |  |
|-----------------------------|--|---|--|
| <b>Rifamycines</b><br>(5,8) | <b>Rifamycine</b><br>Rifamycine SV   | - Mycobactéries<br>- Bactéries à Gram+ à développement cellulaire.<br>- Divers bacilles à Gram - dont Brucella. | Inhibition de la transcription de l'ADN en ARN messager (ARNm) par inhibition de l'ARN polymérase. |
| <b>Nitrofuranes</b>         | <b>Infections urinaires :</b><br>Nitrofurantoïne<br>Hydroxyméthylnitrofurantoïne<br><b>Infections intestiales:</b><br>Furazolidone ,Nifuroxazide | Bacilles à Gram -.<br>Inactifs sur Pseudomonas, Acinetobacter et autres Gram -.                                 | Agissent directement sur l'ADN provoquant diverses lésions (Coupures et substitution de bases)     |
| <b>Non classé</b>           | <b>Novobiocine</b>   | Staphylocoque, cocci à Gram-, Haemophilus et Pasteurelles.  | Inhibe la réplication de l'ADN   |

➤ *Inhibiteurs de la synthèse des folates :*

Sulfamides, Triméthoprime et association (1,6)

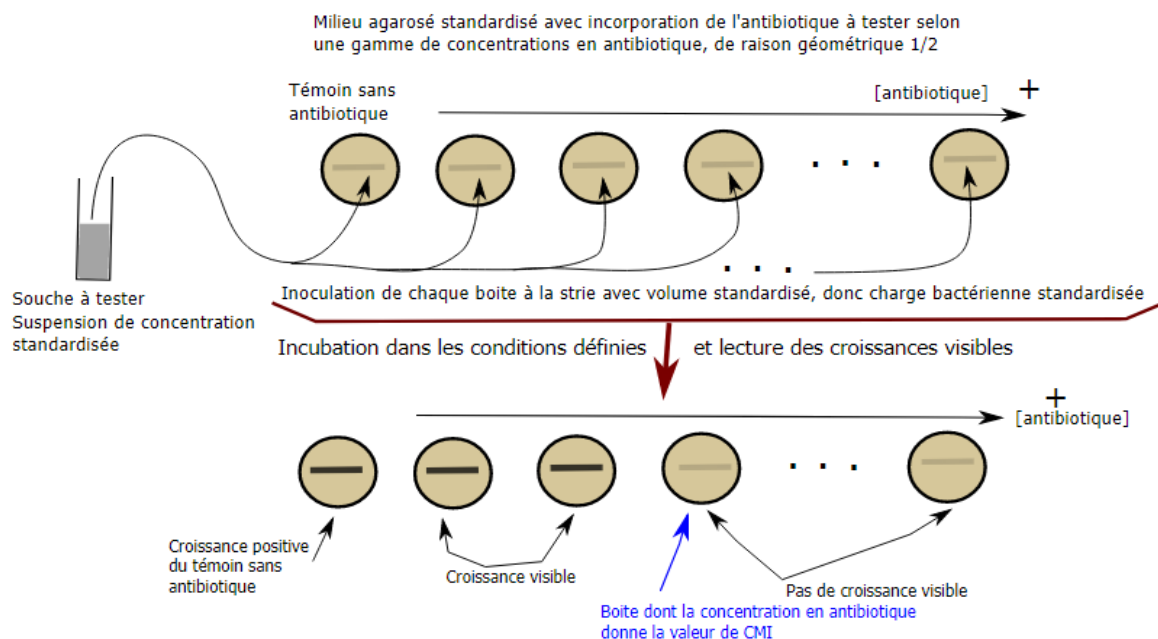
| <b>Famille</b>    | <b>Antibiotiques (DCI)</b>  | <b>Spctre d'activité</b>   | <b>Mode d'action</b>   |
|-------------------|---|--|--|
| <b>Sulfamides</b> | - Sulfapyridine, Sulfafurazole<br>- Sulfaméthoxydiazine<br>- Sulfaméthoxypyridazine<br>- Sulfaméthoxazole<br>- Sulfaméthizole<br>- Sulfaguanidine | Bactéries à Gram- mais il existe beaucoup de résistances vis à vis de ces antibiotiques. | Inhibent la synthèse des folates, acides puriques et acides nucléiques en se fixant sur la dihydroptéroate synthétase (DHPS) |

|                                 |   |   |  |
|---------------------------------|---|---|--|
| 2-<br>4diaminoptéridine         | <b>Trimethoprim</b>                           | Il est utilisé en association avec les sulfamides (voir Sulfamides+ Trimethoprim              | Inhibent la synthèse des folates, acides puriques et acides nucléiques en se fixant sur la dihydrofolate réductase |
| <b>Sulfamides+ Trimethoprim</b> | Sulfaméthoxazole+Trimethoprim (Cotrimoxazole) | Bactéries à Gram+ et - mais il existe beaucoup de résistances vis à vis de ces antibiotiques. | Agit sur les deux enzymes précédents   |

### II.2.5. Tester quantitativement la susceptibilité d'une souche donnée à un antibiotique donné : mesures de CMI, mesures de CMB

CMI (concentration minimale inhibitrice) : concentration minimale en antibiotique inhibant la croissance macroscopique visible d'une souche donnée dans le standard de mesure. Il existe des standards de référence de détermination en milieu solide et des standards en milieu liquide.

Les méthodes manuelles de référence de détermination de la CMI d'un antibiotique vis à vis d'une souche pure donnée (pour bactéries classiques) sont présentées. Mais voici deux schémas de principes.



## Principe de mesure de la CMI d'un antibiotique donné face à une pure donnée

### Méthode manuelle standard en milieu solide

#### Antibiotiques : effet bactériostatique, mesure de CMI

#### CMI de différentes souches vis à vis de l'ampicilline : méthode standard de dilution en milieu gélosé

#### Définition du terme antibiotique.

Toute substance d'origine naturelle (historiquement, les premiers antibiotiques étaient des molécules synthétisées par des micro-organismes) ou synthétique ayant une toxicité à faible concentration et à mécanisme d'action biospécifique très ciblé (il existe une ou un nombre très limité de biomolécule(s) cible(s) précise(s) de l'antibiotique) envers certaines souches bactériennes. Les molécules cibles sont absentes ou de structure très différente chez les cellules eucaryotes si bien que la toxicité vis à vis des cellules eucaryotes est toujours faible et donc l'administration de l'antibiotique peut être envisagée dans un cadre thérapeutique par voie générale à l'hôte humain, animal, ou végétal (c'est la face thérapeutique du mot).

Sont donc exclus de la définition :

- Les antiviraux et les antifongiques à action biospécifique ;
- Les désinfectants et antiseptiques qui ont action sans biospécificité ciblée comme définie ci-dessus et qui sont trop toxiques pour envisager toute administration par voie générale.



Sur une cellule souche sensible en culture, la toxicité de l'antibiotique va se manifester par des effets de ralentissement ou d'arrêt de la croissance (bactériostase) ou par des effets létaux (bactéricidie).

### II.2.4. Définitions des termes CMI et CMB

- CMI (concentration minimale inhibitrice) : concentration minimale en antibiotique inhibant la croissance macroscopique visible d'une souche donnée dans le standard de mesure. Il existe un standard de référence de détermination en milieu solide et des méthodes en milieu liquide.
- CMB (concentration minimale bactéricide) : concentration minimale en antibiotique conduisant à un taux de survie 0,01% de l'inoculum de la souche testée dans le standard de mesure. Il existe deux méthodes classiques de détermination : une en milieu solide et une en milieu liquide.

### Détermination de CMI par méthode standard de dilution en milieu gélosé, présentation de la méthode

La méthode de dilution en milieu solide consiste à incorporer l'antibiotique à une concentration finale donnée dans du milieu de culture standard gélosé maintenu en surfusion à 45°C. Une série de boîtes de Pétri est préparée avec des concentrations d'antibiotique variant selon une progression géométrique de raison  $\frac{1}{2}$ .

Les inoculum des différentes souches à tester sont réalisés sur les différentes boîtes de Pétri contenant les différentes concentrations de l'antibiotique à tester. L'inoculum standard est un dépôt d'environ  $10^4$  bactéries (à partir d'une suspension ajustée) pour la plupart des souches (voir aussi biblio.).

Les boîtesensemencées sont incubées. La lecture est alors effectuée : il s'agit de repérer l'emplacement de chaque souche et de noter une croissance visible ou une absence de croissance visible. CMI (concentration minimale inhibitrice) = concentration minimale en antibiotique inhibant la croissance macroscopique visible d'une souche donnée dans le standard de mesure.

### **Travail proposé : antibiotique à tester, souches à tester, mode opératoire**

L'antibiotique à tester est l'ampicilline.

9 souches pures à tester sont disponibles, cultures en bouillon de 18h sur milieu de Mueller-Hinton. Souches des groupes de risque 1 ou 2 (souches opportunistes sans risque par voie aéroportée). Microbio\ JF Perrin v2 maj 2009-2018 page 2/2

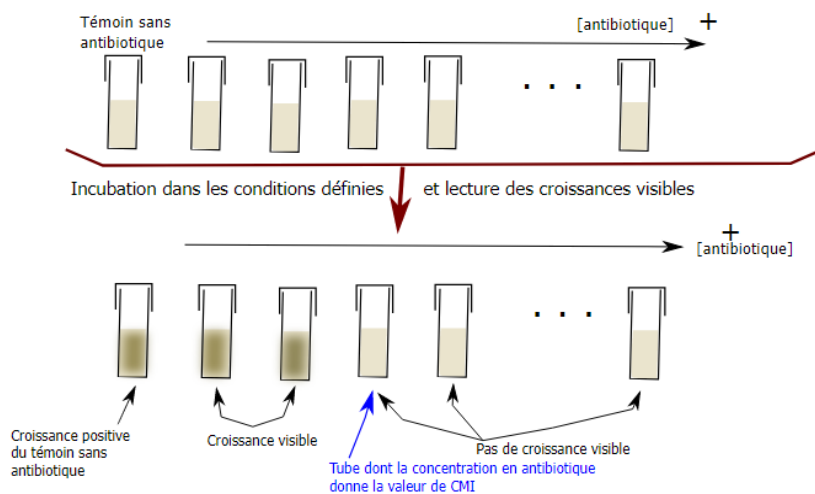
Le milieu de culture standard pour ces 9 souches est le milieu Mueller-Hinton (MH). Les dépôts standards des inoculums sont de 2  $\mu\text{L}$ , à la strie quantitative. Souches Entérobactéries, Bacillus : travail avec une dilution vers 1/2000 ( $5 \cdot 10^6$  /mL) d'un bouillon 18 H sur MH. Staphylocoques, Entérocoques : travail avec une dilution vers 1/200 d'un bouillon 18 H sur MH. La durée d'incubation standard est de 24 heures à 37°C.

- Préparer une série de tubes (dilutions de l'antibiotique, série géométrique de raison  $\frac{1}{2}$ ). Le tableau ci-dessous est adapté à l'utilisation de tubes à hémolyse et d'une pipette mécanique type P5000 à condition de travailler très précautionneusement. On peut, si on dispose de matériel différent travailler avec des volumes plus confortables (par exemple 2,5 mL...).

| Tubes $T_i$                                  | 2   | 3   | 4   | 5   | 6   | 7   | 8   | 9   | 10  | 1   |
|--|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Solution d'ampi. à 250 $\mu\text{g/ml}$ (mL) | 2,2 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| NaCl 9 g/L stérile (mL)                      | 2,2 | 2,2 | 2,2 | 2,2 | 2,2 | 2,2 | 2,2 | 2,2 | 2,2 | 2,2 |
| Volume redistribué (mL)                      |     | 2,2 | 2,2 | 2,2 | 2,2 | 2,2 | 2,2 | 2,2 | 2,2 | 2,2 |

- Dans un tube de 18 ml de milieu de Mueller-Hinton (MH) en surfusion, introduire 2 mL de solution stérile NaCl à 9g/L. Homogénéiser. Couler en boîte de Pétri. Étiqueter comme témoin.
- Dans un tube de 18 ml de milieu de Mueller-Hinton (MH) en surfusion, introduire 2 ml de solution d'ampicilline à 250  $\mu\text{g/ml}$ . Homogénéiser. Couler en boîte de Pétri. Étiqueter B1.
- Dans chacun d'une série de 10 tubes de 18 ml de milieu de Mueller-Hinton (MH) en surfusion, introduire 2 ml de solution  $T_i$ . Homogénéiser. Couler en boîte de Pétri. Étiqueter  $B_i$ .
- Inoculer les différentes boîtes par stries de 2  $\mu\text{L}$  des suspensions ajustées des souches à tester (4 souches sont déposées, testées pour chaque boîte). Incuber 24 heures à 37°C. (Attention, lorsqu'on travaille avec plusieurs souches inoculées par boîte, il faut évidemment proscrire les souches envahissantes.)
- Lire les CMI.

En milieu liquide standardisé avec incorporation de l'antibiotique à tester selon une gamme de concentrations en antibiotique de raison géométrique 1/2, et un inoculum de la souche à tester à concentration standardisée.



### Principe de mesure de la CMI d'un antibiotique donné face à une pure donnée Méthode manuelle standard en milieu liquide .

#### Antibiotiques : effets bactériostatiques et bactéricides, CMI, CMB, méthode par dilutions en milieu liquide

##### Définition du terme antibiotique.

Toute substance d'origine naturelle (historiquement, les premiers antibiotiques étaient des molécules synthétisées par des micro-organismes) ou synthétique ayant une toxicité spécifique à faible concentration grâce à un mécanisme d'action bio-spécifique (il existe une ou un nombre très limité de biomolécule(s) cible(s) précise(s) de l'antibiotique) envers certaines souches bactériennes cibles.

Les cellules eucaryotes sont a priori pas ou très peu ciblées si bien que la toxicité de nombreux antibiotiques vis à vis des cellules et organismes eucaryotes est faible et ainsi l'antibiotique est utilisable dans un cadre thérapeutique (et souvent par voie générale) pour l'hôte humain, animal, ou végétal (aspect thérapeutique du mot).

Sont donc normalement exclus de la définition :

- Les antiviraux et les antifongiques à action biospécifique ;
- Les désinfectants et antiseptiques à action non biospécifique comme définie ci-dessus et trop toxiques pour toute administration par voie générale.

Sur une souche bactérienne sensible en culture, la toxicité de l'antibiotique va se manifester par des effets de ralentissement ou d'arrêt de la croissance (bactériostase) ou par des effets létaux (bactéricidie).

**Détermination de la CMI et de la CMB de l'ampicilline pour une souche donnée, méthode par dilutions en milieu liquide**

**Définitions**

❖ CMI (concentration minimale inhibitrice) : concentration minimale en antibiotique inhibant la croissance macroscopique visible d'une souche donnée dans le standard de mesure. Il existe un standard de référence de détermination en milieu solide et la méthode en milieu liquide.

❖ CMB (concentration minimale bactéricide) : concentration minimale en antibiotique conduisant à un taux de survie 0,01% (soit  $10^{-4}$ ) de l'inoculum de la souche testée dans le standard de mesure. Il existe deux méthodes classiques de détermination : une en milieu solide et une en milieu liquide.

**Travail à réaliser, mode opératoire**

Travailler avec la souche pure donnée proposée selon un niveau de sécurité adapté à cette souche. La souche est fournie en pré-culture de 18 heures sur gélose Mueller-Hinton.

**Croissance en tube en présence de différentes concentrations en antibiotique**

| Tubes $T_i$  | T   | 1   | 2   | 3   | 4   | 5   | 6   | 7   | 8   | 9   | 10  | 11  |
|--|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Solution d'ampi.<br>à 250 $\mu\text{g/mL}$<br>(mL) |     | 0,2 | 0,2 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Mueller Hinton<br>stérile (mL)                     | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 |
| Volume<br>redistribué (mL)                         | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 |

Avec une suspension de la pré-culture, inoculer un flacon contenant 25 mL de bouillon Muller-Hinton de façon à obtenir une concentration en bactéries de  $5 \cdot 10^5$  bactéries par mL. On supposera que 1 de DO 600 nm correspond à  $2 \cdot 10^9$  bactéries par mL avec le matériel utilisé et les souches proposées ou 0,5 McFarland à  $1 \cdot 10^8$  bactéries par mL. Manipuler sous 15 minutes.

|   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Mueller-Hinton à $5.10^5$ bact./mL (mL)               | 1,8 | 1,8 | 1,8 | 1,8 | 1,8 | 1,8 | 1,8 | 1,8 | 1,8 | 1,8 | 1,8 | 1,8 |
| [ampicilline] finale ( $\mu\text{g/mL}$ )             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Lecture de croissance visible après 24 h d'incubation |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

### Étalonnage de bactéricidie par méthode des stries

- **Extemporément**, réaliser la série de dilutions suivantes du reliquat de bouillon de Mueller Hinton à  $5.10^5$  bactéries par ml :  $10^{-1}$ ,  $10^{-2}$ ,  $10^{-3}$ ,  $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$ . Sous un volume final de 1 ml, diluant = eau physiologique stérile.
- Puis, rapidement, pour chaque dilution, à partir de la dilution  $10^{-1}$  :
  - Effectuer un prélèvement à l'öse calibrée de  $10 \mu\text{L}$  ou à la pipette mécanique réglée à  $10\mu\text{L}$
  - Ensemencer une boîte de milieu de culture Muller-Hinton sous forme d'une strie de 5 cm en effectuant un aller et retour à l'öse tel que l'aller
  - Retour dépose les  $10 \mu\text{L}$ . Réaliser les 5 stries sur une boîte unique.
  - Le point important dans cette manipulation est la reproductibilité des gestes techniques. La surface des géloses doit être « sèche ».
  - Incuber La boîte ainsi réalisée est dénommée : « étalonnage de bactéricidie »

### Estimations de bactéricidie

- Après 24 heures d'incubation, récupérer la boîte d'étalonnage de bactéricidie et la placer à  $0-4^\circ\text{C}$ .

- Pour chacun des tubes  $T_i$  montrant une absence de culture visible après 24 heures d'incubation :
  - Effectuer un prélèvement à l'öse calibrée de 10  $\mu\text{L}$  ou à la pipette mécanique réglée à 10 $\mu\text{L}$ .
  - Ensemencer une boîte de milieu de culture Muller-Hinton sous forme d'une strie de 5 cm en effectuant un aller et retour à l'öse tel que l'aller
  - Retour dépose les 10  $\mu\text{L}$ . Réaliser jusqu'à 5 stries sur une boîte unique.
  - Incuber.
  - Estimer la bactéricidie en confrontant les résultats obtenus à ceux de la boîte « étalonnage de bactéricidie ».

### Compte-rendu

- Manipulations réalisées et résultats obtenus. Essentiellement sous forme de schémas et tableaux. Concernant l'étalonnage de bactéricidie, donnez l'allure des résultats attendus et la comparaison avec ceux obtenus.
- Conclusion (comparer aussi avec les résultats de CMI obtenus lors du TP « CMI de différentes souches vis à vis de l'ampicilline : méthode standard de dilution en milieu gélosé »).

CMB (concentration minimale bactéricide) : concentration minimale en antibiotique conduisant à un taux de survie 0,01% de l'inoculum de la souche testée dans le standard de mesure. Il existe deux méthodes classiques de détermination : une en milieu solide et une en milieu liquide.

Le savoir médical et pharmaceutique permet d'établir une relation entre CMI d'une souche donnée en regard d'un antibiotique donné et caractère R/S et I. D'où l'intérêt de mesurer des CMI dans le monde du laboratoire d'analyses médicales.

En pratique dans les laboratoires d'analyses médicales, on mesure rarement des CMI par les méthodes décrites ci-dessus. On pratique plutôt un test de susceptibilité très simple appelé "méthode de diffusion par disque" (disc diffusion method). Cette méthode est présentée à . Les diamètres possibles de la zone d'inhibition de culture en présence d'une charge sur le disque d'un antibiotique donné et pour une souche de type donné et dans le standard de mesure sont corrélés aux caractères R, S ou I.

### Marqueurs de résistance aux antibiotiques et biotechnologies de laboratoire

Au laboratoire, on utilise très souvent des souches possédant des marqueurs de résistance génétiques à tel ou tel antibiotique afin de réaliser des sélections aisées à l'aide milieux chargés en tel ou tel antibiotique

La souche qui n'a pas le marqueur de résistance propose une CMI très basse de l'antibiotique, elle est cible sensible à l'antibiotique. Elle est dite sensible. Une souche de même type qui a reçu le marqueur génétique de résistance et qui l'exprime est désormais à CMI très élevée au regard de la souche sensible. Elle peut être sélectionnée par un milieu contenant l'antibiotique de sélection à une concentration qui inhibera totalement la souche sans le marqueur. Elle est dite résistance.

Mais rien à voir avec de la biologie médicale

Les marqueurs de résistances les plus communs employés dans les vecteurs de clonage et d'expression en biologie moléculaire sont :

- Marqueur de résistance à l'ampicilline. Le gène de résistance code une bêta-lactamase, enzyme qui hydrolyse le noyau bêta-lactame de l'antibiotique ampicilline. Avec les souches E. coli de biologie moléculaire, on utilise classiquement l'ampicilline à 100 µg/mL dans les milieux soit 10 à 100 fois plus que les CMI des souches sans marqueur de résistance.
- Marqueur de résistance à la kanamycine. Le gène de résistance code une aminoglycoside 3'-phosphotransferase. La modification de phosphorylation inactive la kanamycine. Avec les souches E. coli de biologie moléculaire, on utilise classiquement la kanamycine à 50 µg/mL dans les milieux soit 10 à 50 fois plus que les CMI des souches sans marqueur de résistance. La CMI des souches avec le marqueur excède 512 µg/m.

## II. 3. Résistance bactérienne aux antibiotiques

### II.3.1. Définition de la résistance

La prospérité des antibiotiques a duré près d'un demi-siècle mais la situation actuelle inquiète. L'OMS a reconnu que l'antibiorésistance représentait une menace majeure internationale pour la santé publique et que son développement pourrait changer considérablement la prise en charge des maladies infectieuses dans les années à venir.

Elle est le résultat d'une utilisation massive et irraisonnée des antibiotiques en santé humaine et animale, responsable d'un phénomène aux proportions alarmantes. L'émergence rapide de quelques souches résistantes sélectionnées après l'introduction d'un antibiotique, associée à une résistance transférable de manière épidémique est devenue monnaie courante dans le monde bactérien. Il est donc indispensable de prendre en considération les données pharmacologiques de l'antibiotique et notamment la posologie, la voie d'administration, la diffusion tissulaire et son métabolisme pour appréhender son efficacité

Celle-ci réside dans sa capacité à pénétrer dans la bactérie et à se fixer sur sa cible afin d'en perturber le fonctionnement physiologique. Si l'antibiotique perd une de ses facultés, il devient alors inefficace et le terme « résistance » prend tout son sens, la bactérie détenant le pouvoir de croître en présence de l'antibiotique (16).

### **II.4. Types de résistance**

#### **II.4.1. Résistance naturelle**

Elle fait partie du patrimoine génétique de l'espèce et est donc présente chez toutes les souches d'une même espèce. Héritaire, elle se transmet à la descendance de manière verticale et reste stable en fonction du temps. Elle permet de définir le spectre d'activité des antibiotiques par sa spécificité familiale.

Toutes les résistances naturelles sont répertoriées dans le communiqué annuel édité par le Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) accessible sur son site internet ou celui de l'Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA).

Elle est due le plus souvent à un défaut d'affinité ou à une inaccessibilité de la cible pour l'antibiotique, par exemple, la résistance naturelle des Entérobactéries et *Pseudomonas* spp aux macrolides, molécules trop volumineuses pour traverser via les porines ; ou encore les bactéries à Gram négatif résistantes à la vancomycine qui ne peut accéder au peptidoglycane (paroi bactérienne).

La production de B-lactamases est également observée de manière naturelle chez certaines Entérobactéries comme *Klebsiella pneumoniae* (pénicillinase) ou *Enterobacter cloacae* (céphalosporinase).



### II.4.2. Résistance acquise

Elle apparaît après emploi de l'antibiotique, en réponse à la pression de sélection des bactéries résistantes et ne concerne que quelques souches d'une même espèce. La population bactérienne est un ensemble hétérogène en constante évolution où mutations chromosomiques et échanges de matériel génétique entre bactéries sont les maîtres mots en matière de résistance acquise.

Une même bactérie peut contenir plusieurs plasmides, comportant eux-mêmes plusieurs gènes de résistances ce qui explique le phénomène de résistance d'une bactérie à différentes familles d'antibiotiques, par exemple, *Streptococcus pneumoniae* de sensibilité diminuée aux pénicillines (PSDP) et résistants aux macrolides, les entérobactéries résistantes à l'amoxicilline et *Staphylococcus aureus* résistant à la pénicilline M (SARM) (8, 17, 18).

### II.4.3. Autres résistances : croisée/associée

La résistance croisée est la conséquence d'un seul mécanisme biochimique et concerne des antibiotiques qui n'appartiennent pas forcément à la même famille, comme par exemple la résistance aux MLS conférée par méthylation de l'ARN 23S.

La résistance associée est la conséquence de plusieurs mécanismes biochimiques et concerne des antibiotiques qui appartiennent à des familles différentes.

## II.5. Les mécanismes de résistance

La résistance naturelle est un phénomène inné puisqu'elle est ancrée dans le génome bactérien. En revanche, la résistance acquise est due à une modification génétique qui peut être de 2 types :

### II.5.1. Résistance Chromosomique

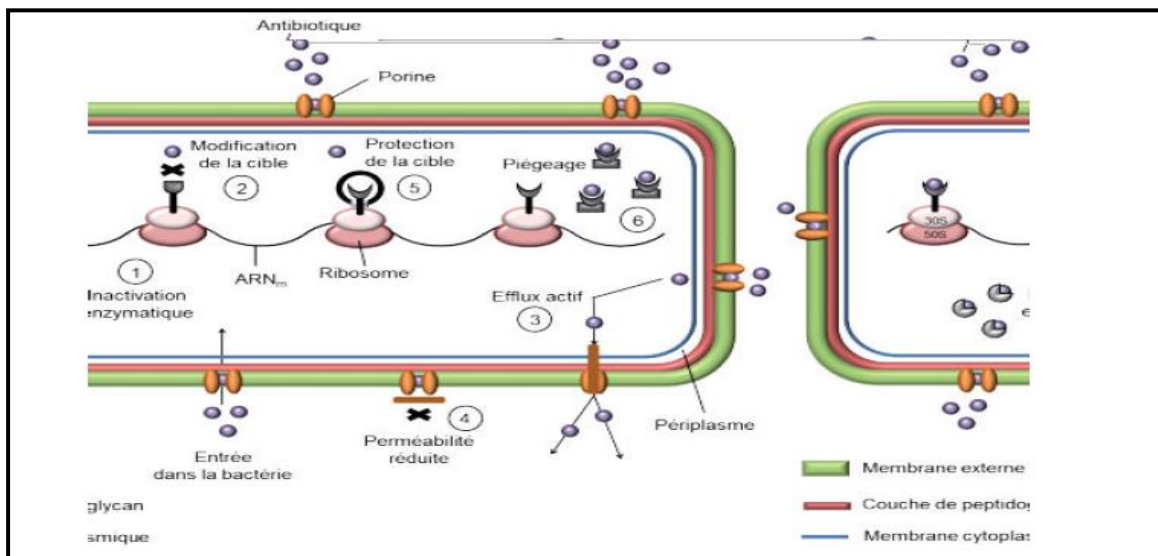
Chromosomique est la conséquence de mutations au sein du génome d'une bactérie. Ces mutations spontanées sont une cause mineure de résistance aux antibiotiques (moins de 20%). Elles se transmettent verticalement au sein du clone bactérien concerné. Leur aspect revêt un caractère de modification de la cible des antibiotiques.

## II.5.2. Resistance Extra Chromosomique

Extra-chromosomique par acquisition de gènes de résistance. Ce phénomène est plus fréquent (80 à 90%) ; les éléments génétiques sont mobiles et portés par des plasmides, des intégrons ou des transposons pouvant se transmettre de manière horizontale aux autres bactéries par simple contact ou bactériophage, expliquant qu'il puisse toucher plusieurs familles d'antibiotiques et entraîner une multirésistance.

## II.5.3 les mécanismes biochimiques de la résistance

Plusieurs mécanismes ont été développés par les bactéries afin de neutraliser l'action des antibiotiques. Une bactérie peut présenter un ou plusieurs de ces mécanismes de résistance.



**Figure II. :** Résumé des différents mécanismes de résistance aux antibiotiques

### II.5.3.1. Modification De La Cible des Antibiotiques

Ce mécanisme de résistance est décrit pour quasiment tous les antibiotiques mais de manière plus importante chez les pénicillines, les glycopeptides et les MLS pour les Gram positifs et pour la quinolone quel que soit le Gram.

Lorsque la cible de l'antibiotique se trouve modifiée ou remplacée, l'agent antibactérien perd son affinité pour celle-ci et ne peut plus exercer son activité au niveau de la bactérie.

La modification peut s'opérer par l'acquisition d'un nouveau matériel génétique codant pour une enzyme altérant la cible ou par une mutation au sein même de la séquence nucléotidique de la cible.

➤ **Altération des PLP**

Les  $\beta$ -lactamines voient leur affinité pour leur cible diminuée par synthèse de nouvelles PLP. Leur expression peut être due à l'acquisition d'un fragment d'ADN étranger ou par mutation du gène chromosomique les codant. Ce phénomène est observé aussi bien chez les bactéries à Gram négatif (*Neisseria spp.*, *H. influenzae*) que les Gram positif (*S. pneumoniae*) et notamment chez le SARM où la résistance s'explique par hyperproduction d'une nouvelle PLP de faible affinité (PLP2a) entraînant une résistance croisée aux  $\beta$ -lactamines (15, 22).

➤ **Altération des sites de liaison ribosomale**

Cette résistance est responsable d'un défaut d'inhibition de la croissance bactérienne et de la synthèse protéique.

La modification de la protéine S12 de la sous-unité 30S du ribosome par substitution d'acides aminés est le siège de la résistance à la streptomycine chez *E. coli*, *S. pneumoniae* et *H. influenzae* (22).

La méthylation des résidus adénine de l'ARN 23S confère une résistance aux MLS<sub>B</sub>. Celle-ci est codée par des gènes mobiles synthétisant une méthylase Erm (*Erythromycin Ribosome Methylases*) dont l'expression peut être constitutive ou inductible (8).

➤ **Altération de l'ADN-gyrase et de la topoisomérase**

Des mutations spontanées peuvent avoir lieu sur les gènes codant pour ces 2 enzymes impliquées dans la répllication et la transcription chromosomique, expliquant la résistance aux quinolones et aux rifamycines. Elles sont décrites principalement chez *E. coli* et *S. aureus* (15, 22).

➤ **Altération des précurseurs de la paroi bactérienne**

La famille des glycopeptides présente une affinité pour les précurseurs du peptidoglycane avec le dipeptide DAAla-DAAla. La transformation de ce dipeptide en DAAla-DLac ou DAAla-DSer diminue leur affinité et rend la bactérie résistante.

Ce mécanisme est codé par des gènes chromosomiques ou plasmidiques autotransférables et retrouvé chez *Enterococcus spp.* Etcertains *S. aureus*. Ce phénomène est inductible dans le cas de l'ERV (Enterocoque Résistant à la Vancomycine) (15, 22).

➤ *Altération des enzymes cibles*

La modification de la dihydroptéroate synthétase pour les sulfamides et de la dihydrofolateréductase pour le triméthoprimine entraîne le développement d'une résistance (14).

**II.5.3.2. Inactivation enzymatique de l'antibiotique**

C'est un des mécanismes les plus répandus et les plus efficaces pour les bactéries qui consiste à sécréter une enzyme capable d'inactiver l'antibiotique avant même qu'il ait pénétré dans la bactérie. Les antibiotiques concernés sont les  $\beta$ -lactamines, les MLS, les aminosides et les phénicolés.

➤ *Les  $\beta$ -lactamines*

La production de  $\beta$ -lactamases est le mécanisme de résistance le plus répandu vis-à-vis des  $\beta$ -lactamines ; on en recense plus de 300, d'origine plasmidique ou chromosomique, naturelles ou acquises. L'enzyme est une sérine (classe A, C et D) ou une métalloenzyme (classe B) qui hydrolyse les  $\beta$ -lactamines par ouverture du cycle  $\beta$ -lactame l'empêchant de se fixer sur sa cible, les protéines liant les pénicillines (PLP). Elles sont inactivées par l'acide clavulanique (inhibiteur de  $\beta$ -lactamases), à l'exception des céphalosporinases. *S. aureus* et l'entérocoque sont les pathogènes les plus susceptibles de produire des  $\beta$ -lactamases parmi les bactéries à Gram positif

Les bacilles à Gram négatif et notamment les entérobactéries sécrètent également de nombreux types d'enzymes, subdivisés en sous-groupes.

On retrouve les pénicillinases à spectre étroit généralement d'origine plasmidique, qui inactivent les amino-, carboxy- et uréido-pénicillines et réduisent l'activité des C1G et C2G. C'est le cas par exemple du SARM. Les  $\beta$ -lactamases à spectre large sont des pénicillinases obtenues par mutations spontanées d'origine plasmidique (type TEM 1 et 2 ou SHV 1) comme pour *Escherichia coli* et *H. influenzae* ou chromosomique comme chez *Klebsiella pneumoniae*.

Elles inactivent les pénicillines, les C1G et C2G. Leur diffusion est responsable du développement de  $\beta$ -lactamases TRI (TEM Résistant aux Inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases) qui sont insensibles à l'acide clavulanique par présence du plasmide TEM muté.

Les  $\beta$ -lactamases à spectre étendu ou élargi (BLSE) sont d'origine plasmidique, elles dérivent des TEM 3 - 36 et SHV 2 - 6 par mutation. Elles inactivent les pénicillines, les céphalosporines en majorité et l'aztréonam. C'est le cas de *K. pneumoniae* et *E. coli* (20).

D'autres familles de BLSE ont été décrites plus récemment comme le type CTX-M chez *E. coli*, *K. pneumoniae* ou les types VEB et PER chez *Pseudomonas aeruginosa* (20).

Les **céphalosporinases** sont d'origine chromosomique et souvent inductibles, un stimulus extérieur est nécessaire pour l'expression enzymatique.

Le tableau II.1 répertorie les différents stimuli et cibles des céphalosporinases.

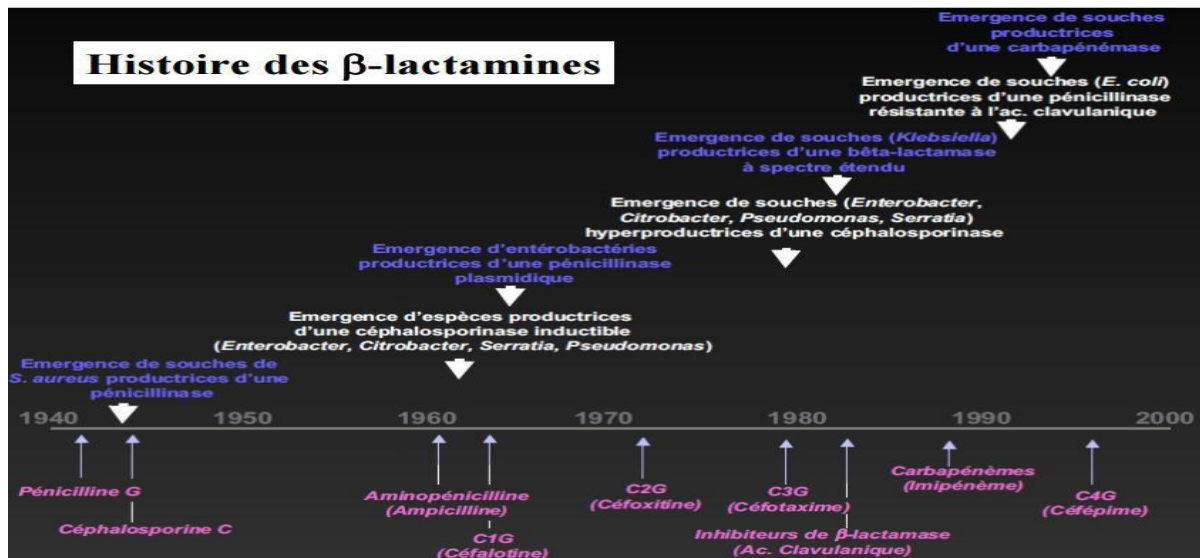
**Tableau II.1: Stimuli et cibles des céphalosporinases (20).**

|                      | <b>Pouvoir inducteur</b>                             | <b>Hydrolyse</b>                              |
|----------------------|--|---|
| <b>Faible</b>        | C4G  | Carbapénèmes                                  |
| <b>Intermédiaire</b> | Carboxy-,<br>Pénicillines                            | Uréido-<br>C3G, C4G,<br>Aztréonam             |
| <b>Fort</b>          | Acide clavulanique,<br>Carbapénème, C1G, C2G,<br>C3G | Amoxicilline, Acide<br>clavulanique, C1G, C2G |

Les **céphalosporinases dérégulées**, médiées par le gène AmpC, sont produites par des souches présentant une mutation au niveau de la régulation transcriptionnelle responsable d'une perte du contrôle de leur production qui est alors beaucoup plus abondante. Résistantes à l'acide clavulanique, seuls les carbapénèmes et C4G restent actifs. Elles sont surtout observées lors de traitement par C3G de pneumonies ou bactériémie (*Enterobacter*, *P. aeruginosa*) (20).

Moins répandues, les **carbapénémases** produites par des souches KPC (*Klebsiella* spp. Productrices de Carbapénémases), OXA (OXAcillinases) ou NDM-1 (New Delhi Métallo-enzymes) généralement multi résistantes, peuvent rendre résistant à toutes les  $\beta$ -lactamines et diminuer voire inhiber la sensibilité à l'acide clavulanique (20).

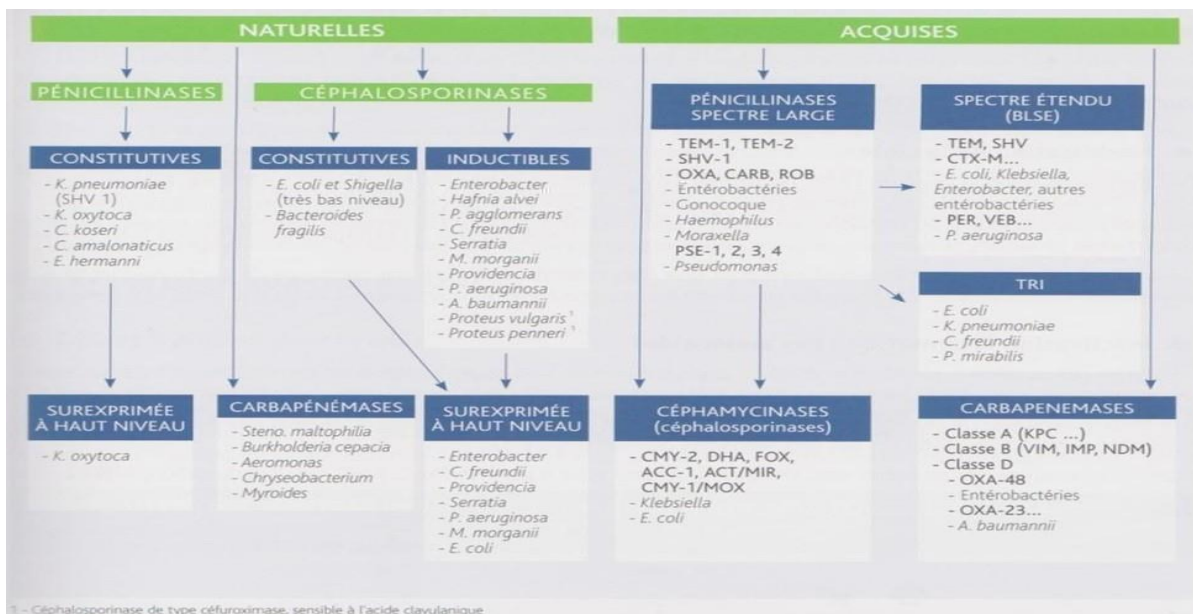
La frise chronologique de la figure II.7 illustre l'émergence de la résistance bactérienne



corrélée à la mise sur le marché des antibiotiques.

**Figure II. 7 :** Histoire des beta-lactamines(21).

L'augmentation des résistances aux pénicillines, C1G, C2G et CG3, associée à l'émergence croissante des BLSE, à la diminution d'efficacité des inhibiteurs de β-lactamases et à la production de carbapénémases limitent les options thérapeutiques. La figure 8 classe les principales β-lactamases connues à ce jour.



**Figure II.8 :** Classification schématique des principales β-lactamases des bactéries aérobies à Gram négatif (20).

### ➤ *Les aminosides*

L'inactivation enzymatique des aminosides est le mécanisme le plus fréquent de résistance à cette famille. Elle explique la résistance de 95% des souches de *Acinetobacter* spp., de 50% des souches de *Pseudomonas aeruginosa* et de 95% des souches de bactéries à Gram positif. Elle est conférée par 3 classes d'enzymes qui limitent l'interaction avec les ribosomes :

- Les aminosides phosphotransférases (APH) qui phosphorylent des groupements hydroxyles.
- Les aminosides nucléotidyltransférases ou O-adénylyl (ANT ou AAD) qui adénylent des groupements hydroxyles.
- Les aminosides acétyltransférases (AAC) qui catalysent l'acétylation des groupements aminés.

Leur support peut être chromosomique mais les gènes de résistance sont souvent peu ou pas exprimés ; il est majoritairement plasmidique ce qui explique leur dissémination importante (8, 20, 22).

### ➤ *Les MLS*

Les entérobactéries peuvent acquérir des estérases ou des phosphotransférases qui augmentent leur niveau de résistance aux macrolides (ex : l'érythromycine estérase) (20).

### ➤ *Les phénicolés*

Il s'agit d'une chloramphénicol acétyltransférase (CAT) capable d'acétyler le groupement Hydroxyle de la molécule. On la retrouve notamment chez *S. pneumoniae* (22).

### **II.5.3.3. L'imperméabilité**

Ce mode de résistance se rencontre chez les bactéries à Gram négatif du fait de leur enveloppe externe plus complexe. En effet, l'antibiotique ne peut pénétrer au niveau intracellulaire que par l'intermédiaire de canaux protéiques transmembranaires, les porines.

Ce phénomène passif laisse traverser plus facilement les molécules de petites tailles, neutres et hydrophiles. Toute modification de ces porines (mutation des gènes codants, perte, diminution de leur calibre ou de leur expression) confère un bas niveau de résistance vis-à-vis de nombreux antibiotiques.

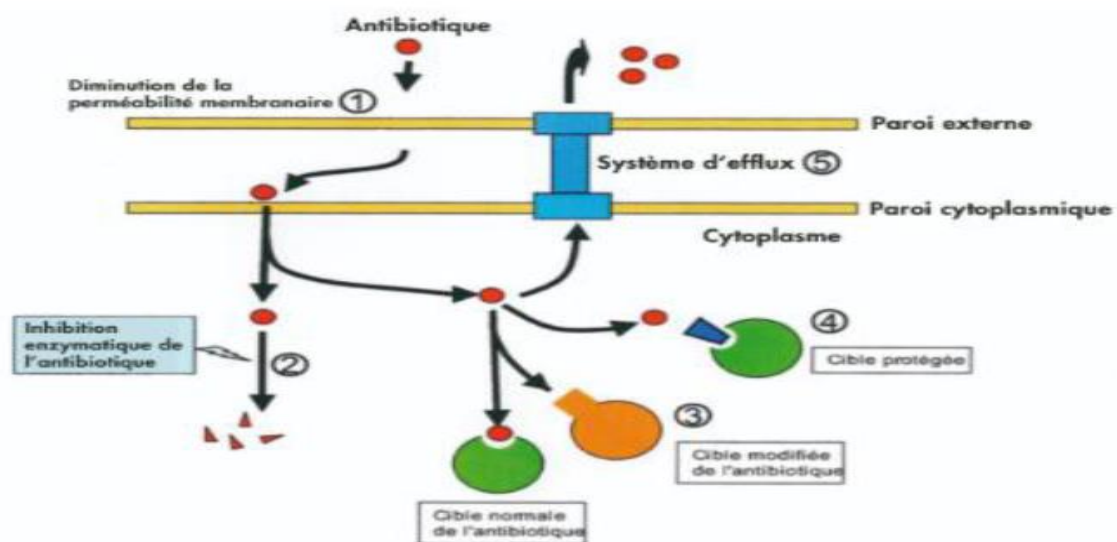
Ce mécanisme de résistance peut s'appliquer sur plusieurs familles d'antibiotiques quand elles empruntent la même porine ou être spécifique lorsque le canal est propre à une famille ; la résistance acquise de *P. aeruginosa* pour l'imipénème par perte de la porine aux carbapénèmes (OprD) en est un exemple.

Ce mécanisme seul n'est pas très performant car il suffit dans la plupart des cas d'augmenter la concentration en antibiotique pour y faire face, c'est pourquoi il est souvent associé à d'autres mécanismes (efflux actif, production de  $\beta$ -lactamases) (15, 20).

#### II.5.3.4. Efflux des Antibiotique

Les bactéries sont pourvues de systèmes leur permettant d'expulser dans le milieu extérieur des métabolites ou composés toxiques étrangers comme les antibiotiques. Cet efflux actif nécessite de l'énergie sous forme d'ATP (Adénosine Tri Phosphate) ou d'un gradient électrochimique transmembranaire, utilisé par des pompes à efflux ou transporteurs actifs qui réduisent la concentration intracellulaire de l'antibiotique limitant l'accès à sa cible. On distingue :

- *Les pompes SDR (Specific Drug Resistance)* qui confèrent un haut niveau de résistance et dont les gènes sont portés par des éléments génétiques mobiles. Elles expliquent un grand nombre de résistance et notamment celles aux tétracyclines (système *Tet*) observées chez les Gram négatifs, aux MLS (systèmes *MsrA*) et aux phénicolés.
- *Les pompes MDR (Multiple Drug Resistance)* qui confèrent un bas niveau de résistance et dont les gènes sont généralement chromosomiques avec pour principaux exemples le système *MexAB-OprM* chez *P. aeruginosa*, *AcrAB-TolC* chez *E. coli*, ou *QacA* chez *S.*



- (1) Diminution de la pénétration de l'antibiotique dans la bactérie.
- (2) L'antibiotique peut être inactivé par l'action d'une enzyme.
- (3) La modification de la cible empêche la fixation de l'antibiotique.
- (4) La protection de la cible empêche la fixation de l'antibiotique.
- (5) Les systèmes d'efflux provoquent une élimination de l'antibiotique hors de la cellule.



*aureus* (19, 20).

**Figure II.9 :** Mécanisme d'action de la résistance antibiotique (*développement et santé, Pascaie Lesseur, Antibiotiques : mode d'action et mécanismes de résistance, 2019*)

## II. 5.4. Autres Types de Resistance

### II.5.4.1. *Resistance Croisée*

On parle de résistance croisée, lorsqu'une résistance à un antibiotique engendre une résistance à un autre composé par un seul et même mécanisme biochimique.

Le phénomène de résistance croisée peut survenir parmi tous les membres d'une classe d'antibiotiques, comme c'est le cas pour les 120 sulfamidés, ou être limité à quelques membres d'un groupe, comme pour les aminoglycosides, ou encore impliquer des antimicrobiens appartenant à des classes différentes.

Une résistance croisée est aussi observée, lorsque plusieurs antibiotiques utilisent la même cible, comme par exemple, les macrolides, les lincosamides et les streptogramines B qui agissent tous sur le ribosome.

En effet, une seule mutation au niveau de la sous-unité 50S de l'ARNr provoque une résistance à haut niveau aux trois antimicrobiens, en dépit des différences de structure existant parmi ceux-ci.

Ce phénomène est également observé en présence de pompes à efflux non spécifiques qui exportent activement en dehors de la bactérie une grande variété de substrats aux structures chimiques souvent très différentes.

Citons encore certaines inactivations enzymatiques efficaces sur différentes classes d'antibiotiques, comme par exemple l'acétylation de certains aminoglycosides et de certaines fluoroquinolones par l'enzyme Aac(6')-Ib-cr (Robicsek et al., 2006a ; 2006b).

### II.5.4.2. *Co-résistances*

La Co-résistance se définit, quant à elle, comme l'existence au sein d'une bactérie de plusieurs mécanismes conférant chacun une résistance à diverses familles d'antibiotiques.

Les gènes correspondants sont souvent adjacents (physiquement liés) et exprimés d'une façon coordonnée comme dans les intégrons.

### ***II.5.4.3. Co-sélection***

La Co-sélection, c'est-à-dire la sélection d'un microorganisme résistant à un antibiotique lors d'une exposition à un autre agent antimicrobien, résulte des phénomènes de résistance croisée et de Co-résistance.

Pour illustrer ce propos, un exemple remarquable de Co-sélection est décrit dans des élevages de porcs et de volaille, où on observe une persistance de souches d'entérocoques résistantes aux glycopeptides malgré l'interdiction d'usage de ces derniers.

En fait, l'opéron responsable de la résistance à la vancomycine est lié génétiquement, sur un plasmide conjugatif, à un gène de résistance aux macrolides, dont il résulte une co-sélection de résistance aux glycopeptides lors de l'utilisation de macrolides dans ce type d'élevage (*Aarestrup, 2000 ; 2006*).

La présence de certains antibiotiques dans l'environnement peut parfois faciliter le transfert de gènes de résistance, en agissant comme de véritables phéromones. Ainsi, des concentrations sub-inhibitrices de pénicilline favorisent le transfert conjugatif de plasmides entre différentes espèces de bactéries, en augmentant la perméabilité cellulaire et en facilitant le rapprochement bactérien.

De faibles concentrations en tétracycline augmentent la fréquence de transfert de transposons conjugatifs porteurs de résistances aux tétracyclines ainsi qu'à d'autres antibiotiques au sein des coques Gram positifs et chez *Bacteroides* spp.

En outre, l'exposition aux antibiotiques exerce une pression de sélection, en favorisant les mutations et les transferts de gènes, et en permettant aux génotypes résistants devenus prédominants de s'installer au sein de la population bactérienne (*Courvalin et Trieu-Cuot, 2001 ; Aarestrup, 2006*).

### **II.5.5. Les multi-Resistance**

Les bactéries sont dites multi-résistantes, ou BMR, aux antibiotiques lorsque du fait de l'accumulation de résistances acquises à plusieurs familles d'antibiotiques, elles ne sont plus sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotiques utilisables en thérapeutique (résistance à plus de 3 familles différentes).

Les BMR les plus souvent détectées en microbiologie par ordre de fréquence sont les entérobactéries avec les bêta-lactamase à spectre étendu ou élargi (BLSE), *Staphylococcus*

*aureus* méticilline-résistant ou SARM et l'entérocoque *Enterococcus faecium* vancomycine-résistant ou VRE (pas en ville...).

Dans cette catégorie, il existe un autre acronyme les PSDP ou pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline.

Les BLSE sont une grande famille très hétérogène d'enzymes bactériennes découvertes dans les années 80 en France, puis en Allemagne. Elles sont induites soit par des plasmides, soit par la mutation du génome naturel chez *Klebsiella spp*, codant pour une bêta-lactamase SHV. Les deux mécanismes confèrent aux bactéries touchées la capacité d'hydrolyser une grande variété de pénicillines et de céphalosporines.

La majorité des BLSE sont le résultat de mutations génétiques de bêta-lactamases naturelles, en particulier de TEM-1, TEM-2 et SHV-1. Elles sont très actives contre les pénicillines et moyennement actives contre les céphalosporines de première génération.

Les mutations génétiques à l'origine des BLSE élargissent le spectre de ces enzymes et touchent également les céphalosporines de troisième génération (ceftazidime et céfotaxime) et les monobactames (aztréonam).

Les bactéries produisant une BLSE n'hydrolysent pas les céphamycines (céfoxitine) ni les carbapénèmes (imipénem) et elles sont inhibées par l'acide clavulanique, le tazobactam et le sulbactam, ces trois derniers étant les inhibiteurs de bêta-lactamases.

La présence de BLSE est aussi fréquemment associée à la résistance aux fluoroquinolones.

Les BLSE les plus courantes sont à l'heure actuelle de type CTX-M, présentes à l'échelle mondiale et dont les génotypes prédominants sont les *bla*CTX-M-15 [22] et *bla*CTX-M-14. La prévalence de ces BLSE étant en augmentation depuis les années 2000 avec une légère tendance à la baisse depuis ces dernières années en France contrairement à d'autres pays de l'union européenne proches de l'hexagone tel que l'Italie.

Les *Enterobacter spp.* ou entérobactéries dont fait partie *E.coli*, produisent des céphalosporinases dont le support est chromosomique et qui sont inductibles sous traitement antibiotique, en particulier l'imipénème et l'acide clavulanique, peuvent donc engendrer une résistance à certaines céphalosporines et elles ne sont pas inhibées par l'acide clavulanique mais elles restent cependant sensibles aux carbapénèmes.

Pour les PSDP, la résistance se traduit par une modification qualitative et quantitative des PLP qui sont après transferts génétiques, transformation et recombinaison de l'ADN du

pneumocoque avec l'ADN de streptocoques oraux. Cette résistance s'exprime à des niveaux différents selon la bêta-lactamine concernée. Les bêta-lactamines les plus actives sur les PSDP sont l'amoxicilline, la ceftriaxone, le céfotaxime et l'imipénème. Les SARM [23] s'opposent aux SAMS qui sont les staphylocoques sensibles à la méticilline. *Staphylococcus aureus* est un pathogène redoutable qui a su développer des résistances à chaque nouvel antibiotique introduit depuis un demi-siècle.

La plasticité de son génome lui confère la capacité de s'adapter à la plupart des conditions environnementales, et d'acquérir des gènes de résistance aux antibiotiques et de développer des mécanismes de régulation pour s'adapter à des concentrations croissantes d'antibiotique. Ainsi sont apparus les staphylocoques résistants à la pénicilline, grâce à l'acquisition d'une pénicillinase plasmidique qui est une enzyme qui dégrade la pénicilline.

La résistance à la pénicilline, initialement restreinte au milieu hospitalier, a très vite diffusé en milieu communautaire et concerne actuellement plus de 90 % des souches de *S. aureus*. Par la suite sont apparues les souches de *S. aureus* multirésistantes : la résistance à la pénicilline était alors associée à la résistance à la streptomycine, à l'érythromycine, à la tétracycline, au chloramphénicol ainsi qu'aux sulfamides.

Plus tard l'introduction de la méticilline (pénicilline M), dérivé semi-synthétique de la pénicilline, pour le traitement des infections staphylococciques a soulevé un grand espoir. Mais à peine un an plus tard, les premières souches hospitalières de *S. aureus* résistants à la méticilline (SARM) sont apparues.

Le génome de *S. aureus* est formé de deux domaines fonctionnels distincts : la majeure partie du chromosome contient les gènes qui assurent la maintenance de la bactérie alors que la deuxième partie du génome est constituée d'éléments génétiques accessoires et mobiles comme des plasmides, transposons, prophages ou des îlots de pathogénie portant la plupart des gènes associés à des facteurs de virulence et à la résistance aux antibiotiques.

Ainsi, en dehors des mutations spontanées, *S. aureus* diversifie son génome grâce aux échanges de matériel génétique avec d'autres espèces bactériennes par des phénomènes de transfert horizontal de gènes. L'origine de cette résistance a été identifiée : les SARM ont acquis le gène *mecA*, fragment d'ADN codant pour une protéine liant la pénicilline additionnelle PLP2a qui est une transpeptidase ayant une faible affinité vis-à-vis des  $\beta$ -lactamines.

Les souches de *S. aureus* possédant le gène *mecA* sont donc résistantes à toute la famille des  $\beta$ -lactamines, notamment à la méticilline ou à l'oxacilline. Le gène *mecA* est inclus dans un élément génétique mobile : la cassette staphylococcique (SCCmec, staphylococcal cassette chromosome mec) qui est transmissible.

### **II.6. Facteurs responsables de l'augmentation de la résistance des bactéries aux antibiotiques**

- Etat du patient certaines pathologies chroniques, immunodépression, matériel à demeure....
- Mauvais contrôle des infections, hygiène des mains insuffisante, pas de pratiques d'isolement.
- Augmentation de l'utilisation des antibiotiques en probabiliste, en prophylaxie
- Micro-organismes "communautaires", : consommation accrue des antibiotiques en ville

# Chapitre III

## **Chapitre III : MATERIEL ET METHODES**

### **III.1. Lieu et période de l'étude**

Notre étude a été réalisée au niveau de certains laboratoires privés d'analyses médicales au niveau d'Ain Temouchent et de Tlemcen durant une période de quatre mois s'étalant du mois de mars au mois de juin 2022.

### **III.2. Population étudiée**

Dans la présente étude, nous avons ciblé des sujets adultes présentant des signes cliniques d'infection respiratoire. Des prélèvements de crachat ont été effectués sur cette catégorie afin de déterminer les germes responsables de l'infection, un antibiogramme a été réalisé pour chaque souche isolée.

## III.3. Matériels

| Appareillage        | Petits matériels             | Réactifs et solutions                          | Milieux de culture    |
|---------------------|------------------------------|--|-----------------------|
| - Autoclave         | - Anse de platine.           | - Antibiotiques.                               | - Gélose au sang      |
| - Aérosol.          | - Bavettes.                  | - Api20E.                                      | - frais.              |
| - Appareils         | - Bec bunsen.                | - ApiNH.                                       | - Gélose au sang      |
| MATEC               | - Boites de pétri.           | - Bleu de méthylène.                           | - cuit.               |
| - Appareils photos. | - Ecouvillons.               | - Disque a oxydase.                            | - Milieu Hektoen.     |
| - Balance de        | - Embouts.                   | - Eau distillée.                               | - Milieu Chapman.     |
| précision           | - Gants à usage unique.      | - Eau physiologique stérile.                   | - Gélose nutritive.   |
| électronique.       | - Glacière pour le transport | - Fuchsine.                                    | - Gélose lactosé au   |
| - Chambre froide    | des échantillons.            | - Huile de vaseline.                           | BCP.                  |
| - Etuve réglée a    | - Lames et lamelles.         | - Lugol.                                       | - Milieu bileesculine |
| 37°C.               | - Pots stériles.             | - Réactif Nitrite1 (RN1) : acide Sulfanilique. | - Plasma humain.      |
| - Jarre.            | - Para filme.                | - Réactif Nitrite 2(RN2) : alpha naphtylamine. | - Milieu chromogène.  |
| - Microscope        | - Pipete pasteur.            | - Réactif de Kovacs.                           | - Milieu sabouraud.   |
| Optique.            | - Poires. -Portoirs. Tubes à | - Violet de Gentiane.                          | - Milieu Muller       |
|                     | vis.                         | - VP1 : Voges Proskauer 1(KOH)                 | Hinton                |
|                     | - Tubes à hémolyses.         | - VP2 : Voges Proskauer 2 (alpha naphthol).    |                       |
|                     | - Tubes Eppendoph            | - Zym1.  |                       |
|                     |                              | - Zym2.  |                       |
|                     |                              | - Sérum salé                                   |                       |



### III.4. Méthode utilisée

#### III.4.1. Examen cyto bactériologique des crachats (ECBC)

L'examen cyto bactériologique des crachats (ECBC) est un examen qui nous permet d'effectuer :

- Une analyse cytologique (recherche des différents types cellulaires).
- Une analyse bactériologique (recherche des germes présents dans les crachats).
- Mettre en route un traitement antibiotique adapté.

L'ECBC est un examen difficile à interpréter car les expectorations peuvent être contaminées par des germes de la bouche, la salive, le pharynx d'une part et d'autre part les crachats sont des produits biologiques polymicrobiens.

Pour éviter ces contraintes inhérentes aux prélèvements, nous avons pris des mesures qui sont :

- Réalisation des prélèvements matinaux
- Rinçage de la bouche plusieurs fois avec de l'eau minérale
- Réalisation d'une séance d'aérosol pendant 15 mn avant le prélèvement induit.
- Récupération des crachats directement dans des étuis stériles
- Transport des expectorations rapidement (dans l'heure qui suit) au laboratoire dans une glacière
- Ensemencement des prélèvements dès leurs arrivés au laboratoire.

Les différentes étapes de l'étude cyto bactériologique des crachats sont :

- *Etude macroscopique :*

Les prélèvements sont examinés à l'œil nu, leurs caractéristiques sont décrites :

- *L'aspect :* muqueux, mucopurulent, salivaire, fluide, visqueux ou adhérent.
- *La couleur :* rouille, verdâtre, jaunâtre, rose ou rouge.
- *L'odeur :* parfois désagréable en lien avec la présence de certaine bactérie, il est contre indiqué de sentir les prélèvements car il peut y avoir des germes transmissibles

par voie aérienne particulièrement *Mycobacterium tuberculosis*, il est indiqué de porter des masques lors de la manipulation des crachats.

- *Etude cytologique :*

Cette étude nous permet d'observer les types cellulaires présents dans les crachats (cellules immunitaires, bronchiques et épithéliales) et de déterminer la qualité du prélèvement.

L'index de Murray-Washington est utilisé pour sélectionner les prélèvements conformes et de qualités (non salivaires).

En effet, l'index de Murray-Washington stipule que dans les crachats on doit retrouver un nombre de cellules épithéliales inférieur à 10 et un nombre de leucocytes supérieur à 25 par champ microscopique ; pour pouvoir lancer la culture bactérienne. Comme nos objectifs étaient d'étudier, d'identifier et de comparer les germes présents dans les deux types de crachats avec ou sans infection apparentes, nous avons donc éliminé uniquement les crachats où le nombre de cellules épithéliales était supérieur à 10.

- *Observation directe des crachats*

- *Protocole*

Déposer à l'aide d'une pipete pasteur une goutte de crachat entre lame et lamelle, apprécier le nombre de cellules épithéliale et celui des cellules immunitaires.

- *Observation après coloration*

- *Coloration au bleu de méthylène*

Cette coloration nous permet d'observer les différentes formes des bactéries présentes dans les crachats et leurs agencements.

- *Coloration MGG (May-Grunwald-Giemsa):*

Coloration spécifique des cellules immunitaires, elle nous permet de :

- Observer les différents types de cellules immunitaires
- Rechercher les éosinophiles
- Observer la flore bactérienne

- *La méthode de l'identification des bactéries*

Les bactéries sont identifiées dans les laboratoires par diverses méthodes, notamment la microscopie (état frais, après coloration), l'observation des caractéristiques de croissance (liste des milieux de culture), la détermination des réactions aux composés organiques et inorganiques (Galerie API, Techniques microbiologiques) et les techniques moléculaires.

### **III.4.2. Antibiogramme**

- *Principe*

L'antibiogramme est un examen de laboratoire visant à déterminer la sensibilité d'une bactérie à différents antibiotiques il permet de connaître les antibiotiques efficaces lors d'un traitement pour lutter contre la souche bactérienne responsable de l'infection étudiée.

- *Protocole*

Ensemencer sur un milieu Miller –Hinton la souche pure à tester avec des stries très serrées, attendre quelques minutes, puis déposer des disques d'antibiotiques (habituellement actifs sur la souche en question) sur la gélose de culture bactérienne ensemencée. Incuber à 37° pendant 24h.

- *Lecture*

L'antibiotique migre dans la gélose à partir du disque créant une zone circulaire imbibée d'antibiotique. En fonction de la sensibilité du microorganisme vis-à-vis de l'antibiotique, apparaît autour du disque, une zone d'inhibition plus ou moins grande où la croissance bactérienne est arrêtée. La figure suivante résume les différentes étapes pour réalisation de l'antibiogramme.

- *Etapes*

- Réalisation d'une suspension
- Il y a deux solutions possibles :

Soyez-vous disposez d'un bouillon de culture vieux de 24 h (phase stationnaire) vous pouvez l'utiliser de la manière suivante :

- Pour les gram-positif, effectuer une dilution au 1/500 ;
- Pour les gram-négatif, effectuer une dilution au 1/5000.
- Soyez-vous disposez de colonies pures sur un milieu de culture, dans ce cas :

- Mettre stérilement de l'eau physiologique dans un tube à hémolyse ;
- Prélever les colonies pures et les mettre en suspension jusqu'à obtenir la même opacité que l'étalon Mac Ferland 0.5 ;
- Si la suspension est trop trouble, ajuster l'opacité en ajoutant de l'eau physiologique.
- Préparation de la gélose
- Prendre la gélose de Mueller-Hinton, vérifier l'absence d'eau à la surface ; s'il y en a, laisser sécher ;
- Annoter où seront positionnés les disques d'antibiotiques sur le fond de la boîte (Il faut les éloigner de 1 cm du bord minimum) ;

(Conseil : diviser la boîte autant de fois (maximum 5 pour une boîte de 10 cm, ou 12 pour une boîte de 15 cm) que vous avez d'antibiotiques, ou utiliser un patron) ;

- Ensemencer la gélose par 1 ml de suspension ;
- Étaler le volume avec le râteau du centre vers les bords ; ou tremper l'écouvillon dans la suspension, enlever l'excès d'inoculum par pression sur les bords du tube, écouvillonner régulièrement la gélose en tournant la plaque de 60° jusqu'à ensemencement de la totalité de la surface ;
- Laisser sécher de 3 à 5 minutes ;
- Déposer les disques d'antibiotiques ;
- Incuber 24 h. Lecture des résultats
- Mesurer les diamètres des auréoles (zones d'inhibition de croissance de la souche microbienne).

Pour chaque souche microbienne, la sensibilité ou la résistance à un antibiotique est différente. Elle fait appel aux notions de concentration critique inférieure (c) et de concentration critique supérieure (C).

c : dose minimale d'antibiotique qu'un malade peut recevoir sans dangers et qui fait effet sur la souche bactérienne.

C : dose maximale d'antibiotique qu'un malade peut recevoir sans dangers et qui fait effet sur la souche bactérienne.

Pharmacocinétique : chez quelqu'un correctement traité par un antibiotique, la concentration d'antibiotique dans l'organisme est supposée osciller entre les concentrations critiques inférieure et supérieure.

Ces données sont disponibles sur des abaques.

Pour chaque couple bactérie-antibiotique, on détermine une concentration minimale inhibitrice (ou CMI).

La CMI est la plus petite concentration d'antibiotique qui inhibe toute croissance visible. En comparant la CMI aux concentrations critiques, on détermine la sensibilité ou la résistance de la bactérie à l'antibiotique :

La bactérie est sensible à l'antibiotique quand la CMI est inférieure à la concentration critique inférieure. Concrètement, ceci signifie qu'il suffit d'une faible concentration d'antibiotique pour tuer les bactéries et que cette dose nécessaire est encore plus faible que la plus faible des doses qu'on peut administrer chez l'homme. Donc en clair, si on traite quelqu'un avec l'antibiotique, la concentration de celui-ci dans l'organisme sera toujours suffisante pour tuer les bactéries ;

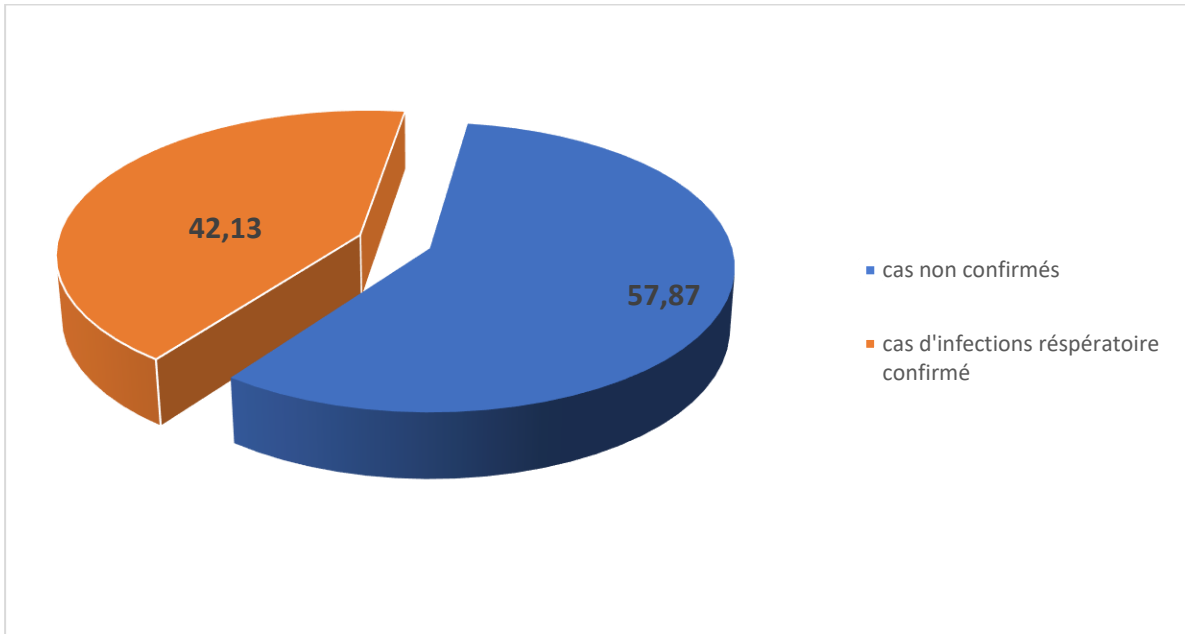
La bactérie est résistante à l'antibiotique quand la CMI est supérieure à la concentration critique supérieure. Concrètement, la dose nécessaire pour tuer les bactéries est bien trop élevée pour être supportée chez l'homme sans effets secondaires importants. Cet antibiotique ne peut pas être utilisé pour traiter une infection ;

La bactérie est intermédiaire à l'antibiotique quand la CMI est comprise entre les deux concentrations critiques. En pratique, ça correspond à une situation où la concentration est tantôt suffisante pour tuer les bactéries, tantôt insuffisante. Il faut considérer que la bactérie sera résistante in vivo et il ne faut pas utiliser cet antibiotique.

# **RESULTATS ET DISCUSSION**

### 1.Prévalence global :

L'étude a été faite par la consultation des registres d'enregistrements laboratoires privés d'analyses médicales au niveau d'Ain Temouchent et de Tlemcen. Sur 178 analyses suspectées d'être à l'origine d'infection respiratoires 75 cas ont été confirmés, soit un taux de prévalence de 42,17 du total des patients (figure 3).

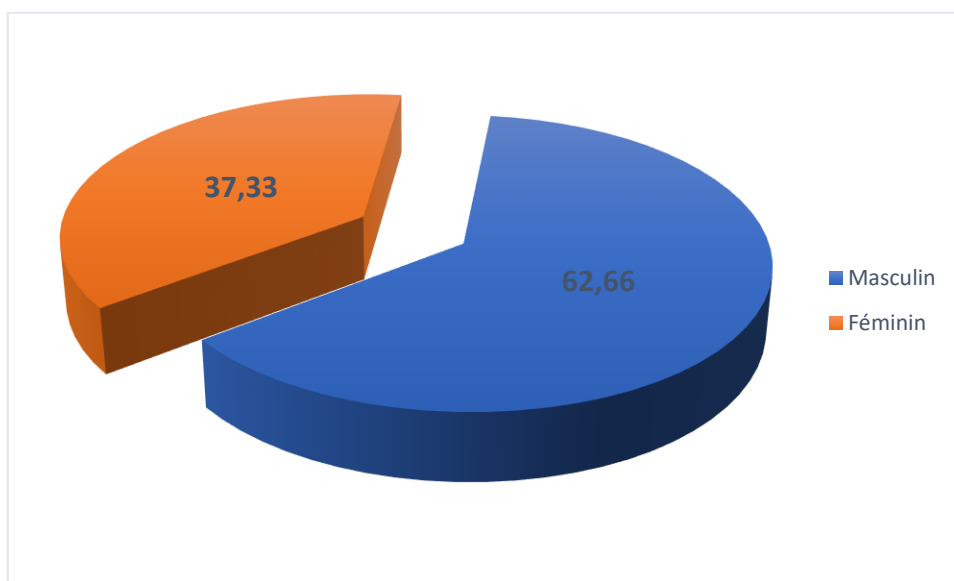


**Figure 9 : Prévalence d'infections respiratoires confirmées du total des patients.**

Les infections respiratoires représentent un problème majeur de santé publique de par leur fréquence, leur morbidité, leur mortalité et leur cout socio-économique. La pneumonie est l'infection la plus fréquente, en particulier chez les patients ventilés mécaniquement (Corbella et al.,2000).

### 2.Répartition des cas confirmés selon le sexe des patients :

Dans notre étude le sexe masculin était prédominant avec un sexe ratio H/F de 1,36. Le taux des IR retrouvé est plus élevé chez les patients du sexe masculin que du sexe féminin, avec un taux de 22.28% contre un taux de 16.30% (Tableau III , figure 04).



**Figure 10 : Répartition des cas d’infection respiratoire selon le sexe.**

Le nombre des hommes infectés est supérieur aux femmes cela peut être due au tabagisme chez la catégorie masculine qui peut être un facteur de risque important dans ce type d’infection.

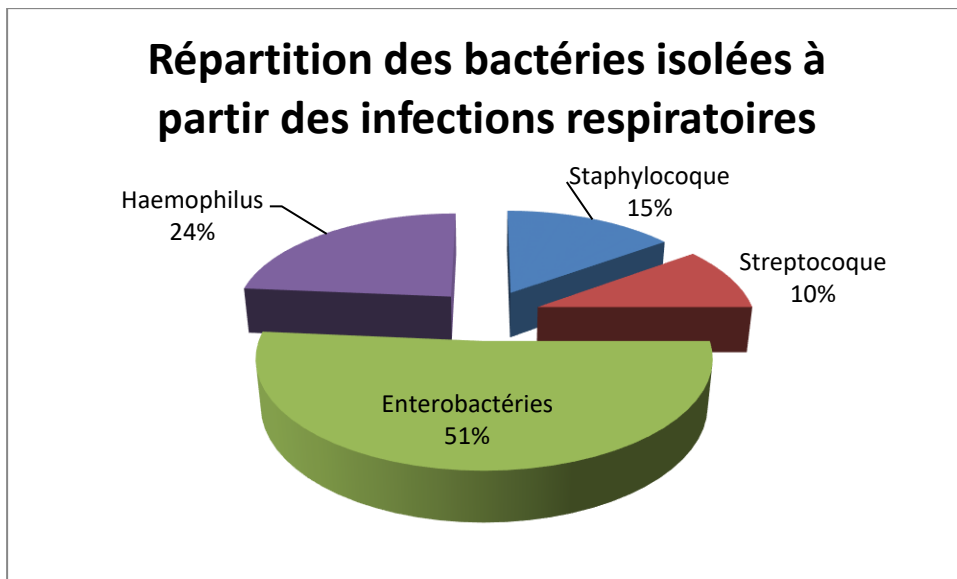
Les mécanismes de défense au niveau pulmonaire sont liés à l’intégrité de la muqueuse ciliaire et de ses fonctions. Ils sont altérés par la fumée de cigarette et aussi par la pollution atmosphérique (par inhibition de la motilité ciliaire) (Organisation mondiale de la Santé, 2019).

Notre étude rapporte une prévalence des IR chez le sexe masculin avec un sexe ratio de 1,36. Dans une étude menée au Québec sur le rendement diagnostique et impact clinique de la culture cellulaire de routine pour les virus respiratoires chez les enfants avec un résultat de RT-PCR multiplex négatif, une prédominance masculine a été notée avec un sexe ratio 1,7 (AlGhounaim, 2017) , même résultat observé lors d’une étude effectuée en Chine sur la détection rapide des organismes respiratoires avec le panneau respiratoire FilmArray dans un grand hôpital pour enfants en Chine avec un sexe ratio de 1,24 (Jin, Li, 2018).

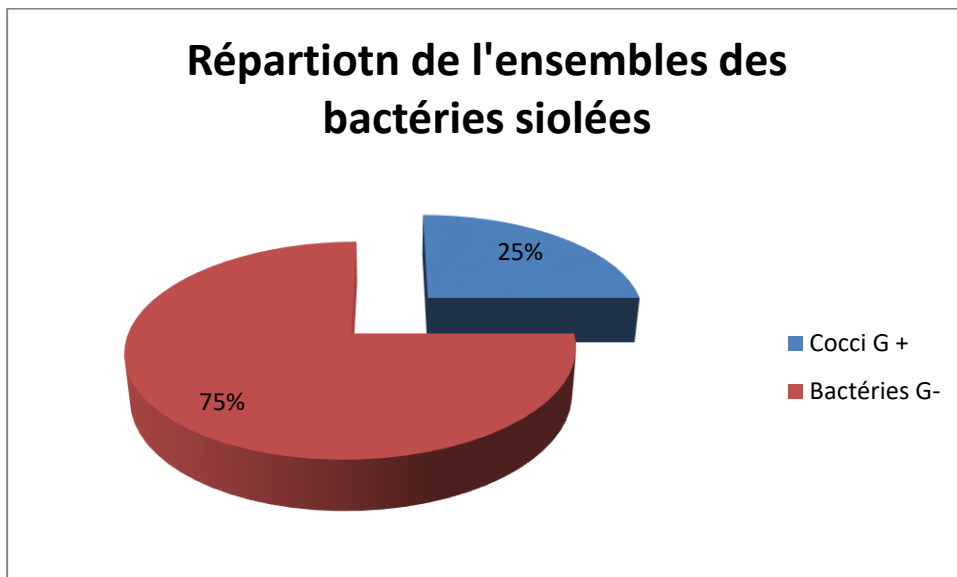
### **3.Répartition des bactéries isolées à partir des infections respiratoires :**

Les résultats présentés dans les figures ci-dessous montrent la répartition des bactéries isolées à partir des prélèvements analysés au niveau des laboratoires.





**Figure N° 11 : Répartition des bactéries isolées à partir des infections respiratoires**

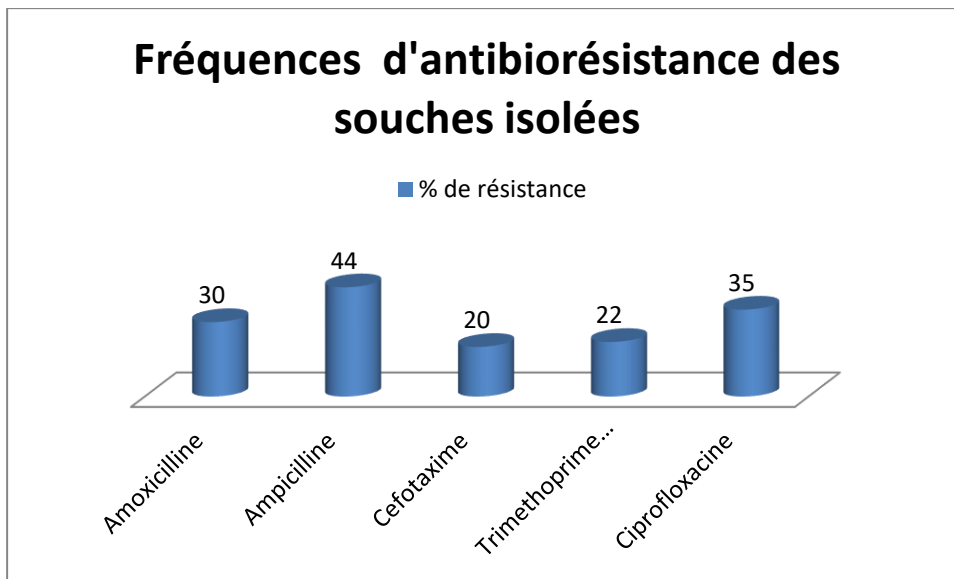


**Figure N° 12 : Répartition de l'ensemble des bactéries à partir des infections respiratoires**

Les résultats présentés ci-dessus indiquent les bactéries Gram négatif représentent 75% des bactéries isolées avec la prédominance des entérobactéries où le un taux était de 51,38 % suivies par les Haemophilus 23,61%, Staphylocoques 15% et en dernier Streptocoques 10%.

#### **4.Fréquences d'antibiorésistance des souches isolées :**

La figure N° montre la fréquence de résistance des souches isolées vis-à-vis certains antibiotiques d'usage courant en thérapie humaine.



**Figure13 : Fréquences de résistance bactéries aux antibiotiques.**

Les résultats de la figure ci-dessus révèlent des taux de résistance variant entre 20 et 44% aux différents antibiotiques testés. Le taux le plus élevé est observé pour les bêtalactamines (amoxicilline et ampicilline) et les quinolones (ciprofloxacine). Les bactéries étudiées présentent une résistance assez élevée vis à vis les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération (céfotaxime) et les sulfamides (triméthoprim/sulfaméthoxazole).

La résistance aux bêtalactamines peut résulter d'une production de Bêtalactamases rendant ces molécules inactives contre les bactéries étudiées notamment les bacilles Gram négatif.

La résistance vis-à-vis les céphalosporines peut être due à la production de BLSE.

Cette résistance est à l'origine de l'échec de traitement de ces infections, elle résulte de l'utilisation anarchique de ces molécules par les patients sans avis médical, le non-respect de la posologie ni la durée du traitement, l'absence de l'antibiogramme afin de prescrire la molécule de choix.

# CONCLUSION

### **Conclusion :**

Les résultats de cette étude concernant le profil des bactéries isolées à partir des infections respiratoires, indiquent une prédominance des bactéries Gram négatif avec en tête les entérobactéries qui ont enregistré un taux 51,38% suivies par *Haemophilus* 23,61%, les cocci Gram positif occupent le dernier rang avec un taux de 25%. (*Staphylocoque* 15% et *Streptocoque* 10%).

Ces infections ont été rencontrées beaucoup plus chez les hommes (62,63%) que les femmes (37,33%), Cela peut être due au tabagisme.

Aujourd'hui, tous les antibiotiques disponibles pour un usage humain ou animal présentent des mécanismes de résistance. Il est primordial de gérer de manière efficace les molécules encore à notre disposition et de développer la recherche afin de préserver la santé humaine et animale, des maladies infectieuses de plus en plus agressives.

Par ailleurs, les résultats de notre travail montrent une situation peu rassurante. Des taux élevés d'antibiorésistance ont été observés pour toutes les bactéries isolées vis-à-vis des molécules à usage très courant en thérapie humaine voire même de dernière génération. Ce qui peut être à l'origine des échecs de traitement voire l'impasse thérapeutique.

De ce fait, l'utilisation des antibiotiques appropriés est un élément clé pour ralentir l'augmentation des bactéries résistantes. Cela passe notamment par un recours moins abusif aux antibiotiques dans la prise en charge des infections des voies respiratoires supérieures susceptibles d'être causées par des virus.

Nous avons ainsi, par cette enquête, montrer l'importance de la communication dans le domaine de l'antibiorésistance. Les professionnels de santé sont aux premiers rangs pour transmettre des informations simples et claires, en particulier le pharmacien d'officine. Les patients doivent retenir que les antibiotiques ne guérissent pas tout et que leur utilisation à mauvais escient risque de compromettre leur efficacité, le jour où ils s'avèrent nécessaires. Les prescripteurs de ville et l'ensemble des acteurs de soins sont également concernés ; ils doivent utiliser avec discernement les ressources à leur disposition. Une prise de conscience collective est nécessaire pour lutter efficacement et de manière durable contre ce fléau.



# Références

## Références

- 1) El Hilah, F, et al. 2015. **Étude ethnobotanique des plantes médicinales utilisées dans le traitement des infections du système respiratoire dans le plateau central marocain.** 2015. Vol. 25. ISSN 2071-7024.
- 2) Taytard, A, et al. 2001. **Prise en charge des infections respiratoires basses en médecine générale en France.** Rev Mal Respir, 18, 163-170 pages
- 3) World Health Organization. 2008. **Global Health Observatory Data Repository - Cause-specific mortality. WHO region. Tiré de [http://www.who.int/entity/gho/mortality\\_burden\\_disease/global\\_burden\\_disease\\_DTH6\\_2008.xls](http://www.who.int/entity/gho/mortality_burden_disease/global_burden_disease_DTH6_2008.xls)**.
- 4) Sanogo, B. 2010. **Etude des infections respiratoires aiguës en milieu communautaire chez les enfants de moins de 5 ans dans les régions de Kayes, Sikasso, Segou et Mopti.** Thèse pour l'obtention de diplôme doctorat en Médecine. Bamako : l'Université de Bamako , 46 pages.
- 5) UNICEF. 2002. **Guide des Infections Respiratoires Aiguës.** Comité National de Lutte contre les Infections Respiratoires Aiguës de l'Enfant. Directive technique. Alger. pages : 17-65.
- 6) Amazian, K, et al. 2010. **Prévalence des infections nosocomiales dans 27 hopitaux de la région méditerranéenne.** EMHJ.10. 1070-1078
- 7) Zanzoul, M. 2011. **Le profil de sensibilité des principales bactéries isolées des prélèvements pulmonaires essentiellement les prélèvements distaux protégés à l'exception des mycobactéries.** Thèse pour l'obtention du doctorat en pharmacie. Rabat: Université Mohammed V, 99 pages.
- 8) Dorin, J. 2012. **Etude épidémiologique des infections respiratoires virales des Hivers 2009 à 2012 en milieu hospitalier et apport des nouvelles technologies au diagnostic viral.** Thèse pour l'obtention de diplôme d'état de docteur en PHARMACIE. LORRAINE : UNIVERSITE DE LORRAINE, 2012. 96 Pages
- 9) Charlson, E.S, et al. 2011. **Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract.** American journal of respiratory and critical care medicine. 2011, 184 (8), Pages : 957–63.

- 10) Léophonte, P. 2001. **Pneumonies**. Paris : J. Libbey Eurotext
- 11) Rahali, F. 2018. **Guide d'hématologie clinique à l'usage de l'étudiant en médecine en stage hospitalier. Thèse pour l'obtention du doctorat en médecine**. Université Cadi Ayyad, 475 pages.
- 12) Nagnouma, C. 2010. **Etude de la surdité de transmission à propos de 100 cas**. Thèse pour obtenir le grade de Docteur en médecine. Bamako : université de Bamako, 93 pages.
- 13) Duckett S. 1999. **Ernest Duchesne and the concept of fungal antibiotic therapy**. Lancet 354 :2068–2071.
- 14) Jehl F, Chomar M, Tankovic J, Gérard A. 2012. **De l'antibiogramme à la prescription**. bioMérieux S.A.
- 15) Institut Pasteur <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/resistance-aux-antibiotiques>.
- 16) Yoneyama H, Nakae T. 1993. **Mechanism of efficient elimination of protein D2 in outer membrane of imipenem-resistant Pseudomonas aeruginosa**. Antimicrob Agents Chemother 37 :2385–2390.
- 17) 1948. **STREPTOMYCIN treatment of pulmonary tuberculosis**. Br Med J 2 :769–782.
- 18) Murray BE, Rensimer ER, DuPont HL. 1982. **Emergence of high-level trimethoprim resistance in fecal Escherichia coli during oral administration of trimethoprim or trimethoprim--sulfamethoxazole**. N Engl J Med 306 :130–135.
- 19) Cantón R, Horcajada JP, Oliver A, Garbajosa PR, Vila J. 2013. **Inappropriate use of antibiotics in hospitals : the complex relationship between antibiotic use and antimicrobial resistance**. Enferm Infecc Microbiol Clin 31 Suppl 4 :3–11.
- 20) Santé Publique France. 2018. **Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : une infection évitée, c'est un antibiotique préservé !**
- 21) Touat M, Opatowski M, Brun-Buisson C, Cosker K, Guillemot D, Salomon J, Tuppin P, de Lagasnerie G, Watier L. 2019. **A Payer Perspective of the Hospital Inpatient Additional Care Costs of Antimicrobial Resistance in France : A Matched Case-Control Study**. Appl Health Econ Health Policy 17 :381–389.



- 22) Société Française de Microbiologie. 2019. **Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie Recommandations 2019 V.2.0** Mai.
- 23) Lavigne J-P, Riegel P. 2015. [Mass spectrometry in bacteriology]. *Ann Biol Clin (Paris)* 73 :113–125.
- 24) Cattoir V, Merabet L, Djibo N, Rioux C, Legrand P, Girou E, Lesprit P. 2011. **Clinical impact of a real-time PCR assay for rapid identification of *Staphylococcus aureus* and determination of methicillin resistance from positive blood cultures.** *Clin Microbiol Infect* 17 :425–431.
- 25) Farfour E, Si Larbi AG, Cardot E, Limousin L, Mathonnet D, Cahen P, Vasse M, Lesprit P. 2019. **Impact of rapid diagnostic tests on the management of patients presenting with Enterobacteriaceae bacteremia.** *Med Mal Infect* 49 :202–207.
- 26) Garnier M, Gallah S, Vimont S, Benzerara Y, Labbe V, Constant A-L, Siami S, Guerot E, Compain F, Mainardi J-L, Montil M, Quesnel C, BLUE-CarBA study group. 2019. **Multicentre randomised controlled trial to investigate usefulness of the rapid diagnostic  $\beta$ LACTA test performed directly on bacterial cell pellets from respiratory, urinary or blood samples for the early de-escalation of carbapenems in septic intensive care unit patients : the BLUE-CarBA protocol.** *BMJ Open* 9 : e024561.
- 27) Köser CU, Holden MTG, Ellington MJ, Cartwright EJP, Brown NM, Ogilvy-Stuart AL, Hsu LY, Chewapreecha C, Croucher NJ, Harris SR, Sanders M, Enright MC, Dougan G, Bentley SD, Parkhill J, Fraser LJ, Betley JR, Schulz-Trieglaff OB, Smith GP, Peacock SJ. 2012. **Rapid Whole-Genome Sequencing for Investigation of a Neonatal MRSA Outbreak.** *N Engl J Med* 366 :2267–2275.
- 28) Haute Autorité de Santé Recommandations de bonne pratique [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1101438/fr/tableau-des-recommandations-ou-travaux-relatifs-....](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1101438/fr/tableau-des-recommandations-ou-travaux-relatifs-....)
- 29) Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) <http://www.infectiologie.com/fr/recommandations.html>.
- 30) Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 2016. Liste des antibiotiques critiques Actualisation 2015 <https://ansm.sante.fr>.
- 31) Site internet Antibiocliv <https://antibiocliv.com/>.

## Résumé

Les infections respiratoires bactériennes constituent un problème de santé publique en raison de leur fréquence et de leur gravité potentielle, elles sont une des principales causes de mortalité dans le monde. L'objectif de notre travail est d'estimer la prévalence des infections respiratoires au niveau de certains laboratoires d'analyses médicales, sis dans les villes d'Ain Temouchent et Tlemcen, de déterminer les bactéries responsables de celles-ci et leurs profils de sensibilité aux antibiotiques. 71 patients présentaient une infection respiratoire, soit un taux de prévalence de 38,58%. L'identification bactérienne a montré une prédominance des bactéries Gram négatif avec en tête les entérobactéries (51,38%) suivies de Haemophilus spp avec (23,61,%) les cocci Gram positif occupent le dernier rang (25%). Des taux d'antibiorésistance élevés, variant entre 20 et 40%, ont été observés vis-à-vis des molécules d'usage très courant voire même de dernière génération qui peuvent être à l'origine des impasses thérapeutiques. La lutte contre les infections respiratoires doit passer par des mesures d'hygiène dans l'hôpital, ainsi qu'une politique de prescription d'antibiotiques adaptée à l'évolution des résistances bactériennes.

**Mots clés :** Infection respiratoire, prévalence, antibiorésistance

## Abstract

Respiratory bacterial infections are a public health problem because of their frequency and potential severity, they are a major cause of mortality in the world. objective of our study was estimated the prevalence of respiratory infections bacterial at the CHU de Ain Témouchent and to identify the bacteria responsible for them and their susceptibility profiles to antibiotics. 71 patients had a respiratory infection, with a prevalence rate of 38.58%. Bacterial identification showed a predominance of Haemophilus spp with (16.48%) for Gram negative bacilli and Staphylococcus Spp (7.69%) for Gram positive cocci. 22 isolated bacteria showed antibiotic multidrug resistance (24.17%) of the total isolated bacteria, thus, leading to therapeutic dead. The fight against respiratory infections must go through hygiene measures in the hospital, as well as a policy of antibiotic prescription adapted to the evolution of bacterial resistance.

**Key words:** Bacterial respiratory infection, prevalence, multidrug resistance.

ملخص

التهابات البكتيرية في الجهاز التنفسي تشكل مشكلة صحية عامة بسبب تواترها وخطورتها المحتملة، فهي أهدم عملنا هو تقدير مدى انتشار التهابات الجهاز التنفسي في المستشفى الأسباب الرئيسية للوفيات في العالم الهدف الجامعي مصطفى باشا (الجزائر العاصمة وتحديد البكتيريا المسؤولة عنها وخصائصها المقاومة للمضادات الحيوية. أظهر التحاليل 38.58% وجدنا أثناء دراستنا 71 مريضا بعدوى في الجهاز التنفسي و معدل انتشارها يقدر و المكورات كانت الأكثر شيوعا بالنسبة للعصيات سالبة الجرام 16.48 البكتيرية أن البكتيريا المستدمية (7.69%) بالنسبة للمكورات الموجبة للجرام أظهرت 22 بكتيريا معزولة مقاومة متعددة للعقاقير العنقودية الذهبية (24.17%) من مجموع البكتيريا المعزولة ، مما يؤدي إلى موانع علاجية يجب أن تتم مكافحة للمضادات الحيوية الالتهابات الجهاز التنفسي من خلال تدابير النظافة في المستشفى ، فضلا عن مراقبة سياسة وصف المضادات الحيوية المتكيفة مع تطور المقاومة البكتيرية الكلمات المفتاحية: التهابات الجهاز التنفسي, انتشار, مقاومة المضادات الحيوية