

UNIVERSITE KASDI MERBAH OUARGLA
FACULTE DE SCIENCE DE LA NATURE ET DE LA VIE
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



Mémoire De Fin d'Etude

En vue de l'obtention du diplôme de MASTER ACADIMIQUE

Filière : Biologie

Spécialité : Microbiologie Appliquée

Présente par : Belhaddad Aicha

Khelifi Fatima El Zahra

Thème

Etude des mécanismes de résistance aux antibiotiques chez
des souches de bactéries isolées au niveau de l'hôpital de
Mohamed Boudiaf de Ouargla.

Soutenu publiquement Le :

03/07/2019

Devant le jury :

- | | | | |
|--|--------------|------------------|--------------------|
| • Mr. BOUAL Zakaria | M.C.A | Président | UKM Ouargla |
| • Melle. DJELLOUL
DAOUADJI Soumia | M.A.A | Encadreur | UKM Ouargla |
| • Mr. BOURICHA
M'hamed | M.A.A | Examineur | UKM Ouargla |

Année universitaire : 2018/2019.

Remerciements

Merci à Dieu

« En premier lieu, nous tenons à remercier **Allah**, notre créateur pour nous avoir donné la force à accomplir ce travail. »

Nous tenons particulièrement à remercier notre promotrice et directrice de **Mémoire** Melle **Djelloul Daouadji Soumia** maitre-assistant à l'université Kasdi Merbah Ouargla, pour avoir accepté la charge d'être rapporteur de ce mémoire, nous la remercions pour sa disponibilité, ses pertinents conseils et pour les efforts qu'elle a consenti durant la réalisation de ce mémoire. Ce travail témoigne de sa confiance et de son soutien dans les moments les plus difficiles. Qu'elle trouve ici l'expression de notre reconnaissance et de notre respect.

Nous remercions également :

Monsieur Dr. **Boual Zakaria** Professeur-Université d'Ouargla, pour l'honneur qu'il nous a fait en présidant le jury. Qu'il trouve ici l'expression de notre profond respect.

Nous adressons nos sincères remerciements à Mr **Bourichia M'hamed** maitre-assistant à l'université Kasdi Merbah Ouargla pour avoir accepté d'examiner ce travail et de l'attribuer des remarques et des corrections très intéressantes, et c'est un honneur pour nous qu'il juge ce travail.

Nous aimerons également exprimer notre gratitude à tous nos professeurs de l'université de Kasdi Merbah Ouargla.

Nous remercier également tout le personnel de laboratoire de microbiologie du CHU de Kasdi Merbah pour leur accueil et leur contribution dans ce travail.

Merci

À ceux et celles qui nous ont aidé d'une façon ou d'une autre, de près ou de loin dans notre travail, nous les remercions du fond du cœur.

Dédicace

Je dédie cet humble travail ...

A ma très chère mère

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon très cher père

Je te rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour. Que Dieu tout puissant te garde et te procure santé, bonheur et longue vie.

A mes très chers frères

Tarek, Saddam, Sami, Salman, Soufiane, Alaa Elddine

En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous. Je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.

A mes très chers amis

*Abir, Khouloud, Sara, Ikram, Ibtissem, Anfel, et mes **cousines** Kenza, Fadila, Samra, Rahma, Samia, Sabrina, Soumia, Sana, Khadidja et Sara. Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées. Vous êtes pour moi des sœurs et des amis sur qui je peux compter.*

A toute la famille Belhaddad et Cherraf

Avec toute mon affection et mon respect.

A mon binôme Fatima

A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Merci !

Aicha



Dédicaces

J'ai le plaisir de dédier ce modeste travail

A

Mes très chers et adorables parents qui m'ont toujours fort encouragé et aider dans la recherche du savoir durant tout mon parcours avec beaucoup de tendresse de dévouement de gentillesse d'amour, et leurs affections et qui ont toujours éclairé mes chemins.

Mon unique frère Mohamed El Amine.

Mes tendres sœurs Chaima, Nesrine, Maria, Djoumana et Ichrak pour leurs amours et leurs générosités.

Toute ma famille paternelle et maternelle

Mon binôme, chez qui j'ai trouvé l'entente dont j'avais

Et à tous mes proches.

Fatima Zahra

Liste d'abréviations

AK: Amikacine

AMC: Amoxicilline+ Acide clavulanique

AML: Amoxicilline

AT: Aztréoname

ATP: Adénosine-Triphosphate

BHIB: Bouillon Cœur cervelle

BLSE: Beta-lactamines à spectre élargie

BN: Bouillon Nutritif

BORSA: Bordeline *Staphylococcus aureus*

C1G: Céphalosporine de première génération

C2G: Céphalosporine de deuxième génération

C3G: Céphalosporine de troisième génération

C4G: Céphalosporine de quatrième génération

CASE: Céphalosporinase

CA-SFM: Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie

CAZ: Céftazidime

CHU: Centre hospitalo-universitaire

CIP: Ciprofloxacine

CMI : Concentration minimal inhibitrice

CN: Gentamycine

CT: Colistine

CTX: Céfoxitime

E: Erythromycine

ECBU: Examen cyto bactériologique des urines

EUCAST: EUropean Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

FF: Fosfomycine

FOX: Céfoxitine

GISA: *Glycopeptide-intermediate Staphylococcus aureus*

GN: Gélose Nutritif

IMP: Imipinème

K: Kanamycine

KF: Céfalotine
L: Lincomycine
LPS: Lipopolysaccharides
MH: Mueller Hinton
MLS: Macrolides, Lincosamides et Streptogramines
MODSA: Modified *Staphylococcus aureus*
OFX: Ofloxacin
OX: Oxacilline
P : Pénicilline G
PASE: Pénicillinase
PG: Peptidoglycane
PLP: Protéines liant les pénicillines
PR: Pristinamycine
PRL: Pipéracilline
QRDR: Quinolone résistance determining region
RIF: Rifampycine
RM: Rouge de Méthyle
SA: *Staphylococcus aureus*
SARM: *Staphylococcus aureus* résistante à la méthycilline
SASM: *Staphylococcus aureus* sensible à la méthycilline
SCCmec: Staphylococcal cassette chromosome mec
SGN: Staphylocoque à couagulase négative
SXT: Trémithoprime
TCC: Ticarcilline+ Acide clavulanique
TDA: Tryptophane désaminase
TE: Tétracycline
TEI : Teicoplanine
TIC: Ticarcilline
TOB: Tobramycine
TSI: Triple Sugar Iron
VA : Vancomycine
VISA : Vancomycine-intermediate *Staphylococcus aureus*
VP: Vosges-Proskauer

Liste des figures

Figure 1. Structure du Noyau de β -Lactamine (Joffin et Guy, 2001).	5
Figure 2. Structures des β -lactamines et du dipeptide D-Ala-D-Ala (Fernandes et <i>al.</i> , 2013). .	7
Figure 3. Structure des Glycopeptides (Joffin et Guy, 2001).....	8
Figure 4. Structure des Aminosides (Kwiatkowska et <i>al.</i> , 2013).....	9
Figure 5. Structure de l'Erythromycine (Kwiatkowska et <i>al.</i> , 2013).....	10
Figure 6. Structure générale des Quinolones (Aldred et <i>al.</i> , 2014).....	11
Figure 7. Structure des Tétracyclines (Yeon et <i>al.</i> 2009).....	12
Figure 8. Structure des Phénicolés (Joffin et Guy, 2001).	12
Figure 9. Structures des Polymyxines B et E (Gallardo-Godoy et <i>al.</i> , 2016).	13
Figure 10. Structure de la Rifampicin (Agrawal et <i>al.</i> , 2004).....	14
Figure 11. Structure des Sulfamides (Joffin et Guy, 2001).....	15
Figure 12. Principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques (Sekhsoukh et <i>al.</i> , 2008)	24
Figure 13. Différentes classes de bêta-lactamases selon la classification d'Ambler (Fanny, 2015).....	31
Figure 14. Test de détection des SARM	40
Figure 15. Disposition des disques d'antibiotiques pour le test de synergie.....	41
Figure 16. Schéma de détection de BLSE par le test du double disque	42
Figure 17. Répartition des bactéries selon le Gram	44
Figure 18. Répartition des souches d'entérobactéries par genre.	44
Figure 19. Répartition des souches de <i>Staphylococcus</i> selon la coagulase.....	45
Figure 20. Aspect des colonies de <i>staphylococcus</i> sur milieu Chapman	46
Figure 21. Observations microscopiques des souches de <i>Staphylocoques</i> après une coloration de Gram à grossissement x100.....	46
Figure 22. Photo de la production de catalase par les cocci à Gram positif.....	47
Figure 23. Photo d'observation du test de coagulase libre (coagulase positive).....	47
Figure 24. Photo d'observation du test de coagulase libre (coagulase négative).....	47
Figure 25. Aspect des entérobactéries sur milieu Mac Conkey	48
Figure 26. Aspect des entérobactéries sur milieu Hektoen	48
Figure 27. Coloration de Gram des entérobactéries à grossissement x100.....	48
Figure 28. Résultats de quelques tests de la galerie biochimiques classiques	49
Figure 29. Taux de résistance des <i>Staphylococcus aureus</i> et <i>Staphylococcus</i> à coagulase négative étudiée.....	50

Figure 30. Antibiogramme d'une souche <i>staphylococcus aureus</i> (Staph. 63) isolée à partir de sécrétion pulmonaire	50
Figure 31. Antibiogramme d'une souche de <i>Staphylococcus</i> à couagulase négative (Staph. 01) isolée à partir de sécrétion pulmonaire	51
Figure 32. Résultat du test de détection de la méticillino-résistance de la souche <i>S.aureus</i> (Staph.107) isolée à partir d'un cathéter veineux périphérique.....	51
Figure 33. Répartition des SARM et SASM isolées.	52
Figure 34. Taux de résistance des <i>Staphylococcus aureus</i> résistantes et sensibles à la méthicilline.....	53
Figure 35. Répartition des souches résistantes et sensible à la Rifampicine.....	55
Figure 36. Taux de résistance des souches aux β -lactamines.....	56
Figure 37. Répartition des phénotypes de résistance aux β -lactamines	57
Figure 38. Phénotype CASE+BLSE	57
Figure 39. Phénotype CASE	57
Figure 40. Phénotype BLSE.....	58
Figure 41. Phénotype PASE.....	58

Liste des tableaux

Tableau I. Antibiotiques bactériostatiques et bactéricides (Paul et <i>al.</i> , 2008).	4
Tableau II. Les antibiotiques testés sur Entérobactéries	35
Tableau III. Les antibiotiques testés sur les Staphylocoques :	36
Tableau IV. Phénotype de résistance aux aminosides.....	54
Tableau V. Phénotype de résistance aux macrolides	54
Tableau VI. Résistance associée des entérobactéries en fonction des phénotypes de résistance aux β -lactamines.....	59

Table de matière

Remerciements	
Dédicace	
Dédicaces	
Liste d'abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Sommaire	
Introduction	2

Chapitre 01 Synthèse Bibliographique

I. Les Antibiotiques	3
I.1. Définition :	3
I.2. Classification :	3
I.2.1. Les Bêta-Lactamines	5
I.2.1.1. Les pénicillines :	5
I.2.1.2. Les Céphalosporines:	6
I.2.1.3. Les Monobactames :	7
I.2.1.4. Les Carbapénèmes :	7
I.2.1.5. Les inhibiteurs des β -lactamases :	8
I.2.1.6. Mode d'action des Bêta-Lactamines :	8
I.2.2. Les Glycopeptides :	8
I.2.2.1. Mode d'action des Glycopeptides :	9
I.2.3. Les Aminosides :	9
I.2.3.1. Mode d'action des aminosides :	9
I.2.4. Les Macrolides :	10
I.2.4.1. Mode d'action des Macrolides :	10
I.2.5. Les Quinolones :	10
I.2.5.1. Mode d'action des Quinolones :	11
I.2.6. Les Tétracyclines :	11
I.2.6.1. Mode d'action des Tétracyclines :	12
I.2.7. Les Phénicoles :	12
I.2.7.1. Mode d'action des Phénicoles :	13

I.2.8. Les Polymyxines :	13
I.2.8.1. Mode d'action des Polymyxines :	13
I.2.9. La Rifampicine :	14
I.2.10. Les Sulfamides :	14
II. Généralités sur les microorganismes	16
II.1. les entérobactéries	16
II.1.1. Caractères Généraux :	16
II.1.2. Classification des Entérobactéries	17
II.1.2.1. Escherichia coli:	17
II.1.2.2. Shigella:	17
II.1.2.3. Salmonella	17
II.1.2.4. Yersinia:	18
II.1.2.5. Les entérobactéries opportunistes:	18
II.1.2.5.1. Groupe des K.E.S:	18
II.1.2.5.2. Groupe des <i>Proteae</i>	20
II.2. Les Staphylocoques :	21
II.2.1. Caractères cultureux	22
III. Mécanismes de résistance aux antibiotiques	23
III.1. La résistance bactérienne aux antibiotiques :	23
III.1.1. Définition :	23
III.1.2. Types de résistance :	23
III.1.2.1. Résistance naturelle :	23
III.1.2.2. Résistance acquise :	23
III.2. Mécanismes de résistance aux antibiotiques :	24
III.2.1. Modification de cible de l'antibiotique :	25
III.2.2. Inactivation enzymatique :	25
III.2.3. L'imperméabilité aux antibiotiques :	25
III.2.4. L'efflux des molécules d'antibiotique :	25
III.3. Mécanismes de résistance des staphylocoques :	26
III.3.1. Résistance aux B.Lactamines :	26
III.3.1.1. Résistance par production de β _lactamases :	26
III.3.1.2. Résistance due à la modification des PLP (Méticillino-résistance) :	27
III.3.1.3. Autres mécanismes :	27

III.3.2. Résistance aux Aminosides :	27
III.3.3. Résistances aux Macrolides :	28
III.3.3.1. Modification du la cible (Méthylation ribosomale) :	28
III.3.3.2. Efflux actif :	28
III.3.3.3. modification de l'antibiotique :	28
III.3.4. Résistance aux Glycopeptides :	29
III.3.5. Autres résistances :	29
III.4. Mécanismes de résistance des entérobactéries :	30
III.4.1. Résistances aux B.Lactamines :	30
III.4.1.1. Les phénotypes de résistance naturelle :	30
III.4.1.2. Les phénotypes de résistance acquis :	31
III.4.1.2.1. Résistances non enzymatiques :	31
III.4.1.2.2. Production de β -lactamases :	32
I. Matériel et Méthode	35
I.1.Lieu et durée de l'étude	35
I.2.Matériel	35
I.2.1.Souches étudiées:	35
I.2.2. Milieux de culture :	Erreur ! Signet non défini.
I.2.2.1. Milieux de culture liquides	Erreur ! Signet non défini.
I.2.2.2. Milieux de culture solides	Erreur ! Signet non défini.
I.2.2.3 Milieux d'identification biochimiques	Erreur ! Signet non défini.
I.3.Méthodes:	36
I. 3.1. Revivification et purification des souches:	36
I.3.2. Identification bactérienne :	36
I.3.2.1. Identification des Staphylocoques	37
I.3.2.2. Identification des entérobactéries :	38
II. Résultats et Discussion	43
II.1. Résultats	43
II.1.1. Souches bactériennes:	43
II.1.2. Etude phénotypique	45
II.1.2.1. Identification bactérienne	45
II.1.2.2. Identification des entérobactéries :	48
II.3. Etude de la sensibilité aux antibiotiques	49

II.3.1. Antibiogramme par diffusion de disques sur un milieu gélosé pour les <i>Staphylocoques</i>	49
II.3.1.1. Test de méthicilino-résistance :	51
II.3.1.2. Taux de résistance des SARM et SASM :	52
II.3.1.3. Staphylococcus et Aminocyclitolides :	53
II.3.1.4. Staphylococcus et Macrolides :	54
II.3.1.2. Staphylococcus et autres antibiotiques :	54
II.3.2. Sensibilité des souches d'entérobactéries isolées aux β -lactamines	55
II.3.2.1. Phénotypes de résistance aux β -lactamines :	56
II.3.2.2. Résistance associée :	58
III. Discussion	60
Conclusion	64
Références Bibliographiques	65
Annexes	77

Introduction

Introduction

Considérés comme une des révolutions médicales du XXème siècle, les antibiotiques ont apporté un immense bénéfice à l'humanité, en permettant de soigner de nombreuses infections bactériennes, et en faisant diminuer considérablement la mortalité qui y était associée. Malheureusement, l'utilisation de ces molécules a rapidement été suivie par l'apparition d'une résistance bactérienne aux traitements (**ziai, 2014**).

La résistance aux antibiotiques est dans le monde entier un problème grave de santé publique. Elle augmente de façon exponentielle pour certaines bactéries et dans certains pays. Elle menace la qualité et la sécurité des soins (**Carlet, 2015**).

A l'hôpital, la prescription à grande échelle, et parfois inappropriée d'antibiotiques fait que les bactéries évoluent constamment vers la résistance, Le lien entre la consommation d'antibiotiques et l'émergence de résistance a bien été établi, notamment pour certains couples (germe-antibiotique) (**Thuong et al ., 2004**).

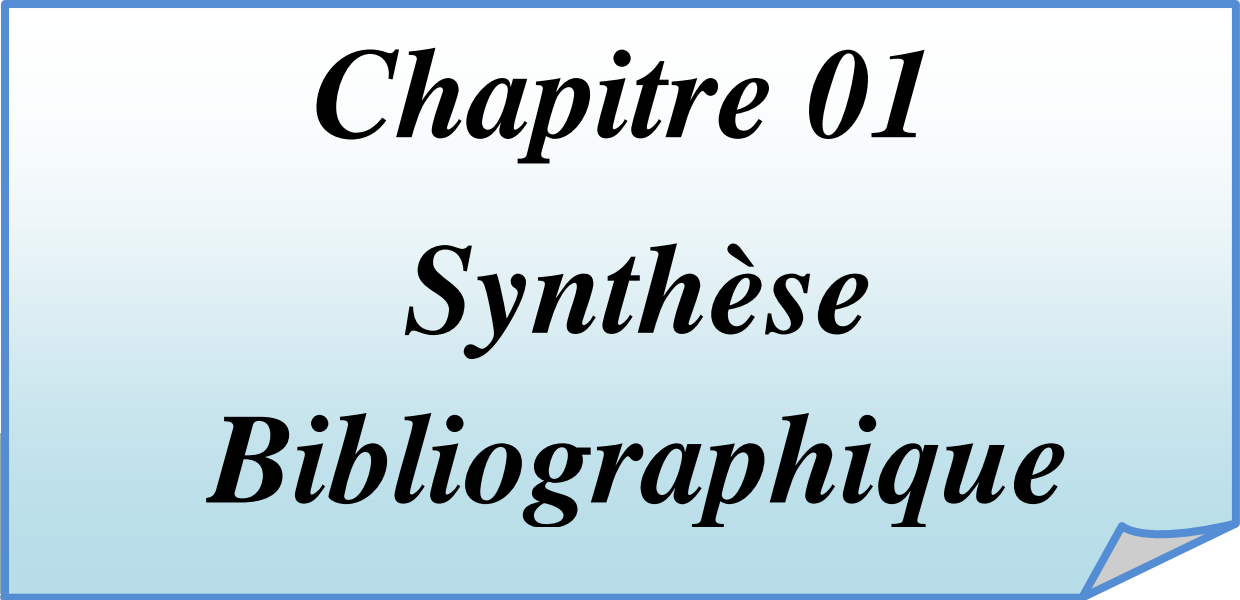
La dissémination des bactéries résistantes est à l'origine d'une augmentation considérable de la mortalité, de la morbidité ainsi que du coût des traitements (**ECDP, 2013**). Parmi les germes responsables d'infections bactériennes, les entérobactéries sont les plus redoutables car elles sont productrices de bêta-lactamases et possèdent d'autres mécanismes de résistance à de nombreux antibiotiques (**Carattoli, 2009**). *Staphylococcus aureus* est un pathogène dont le fort pouvoir d'adaptation permet la survie grâce à l'acquisition successive de gènes de résistance aux antibiotiques, de mécanismes de régulation de la croissance en présence d'antibiotiques et de facteurs de virulence particuliers (**Dumitrescu et al., 2010**).

Les mécanismes de résistance aux antibiotiques diffèrent d'une bactérie à une autre et selon les antibiotiques en cause, cette résistance se distingue par son caractère naturel ou acquis, son mécanisme et son support génétique (**Yala et al., 2001**). Plusieurs mécanismes de résistance ont été décrits parmi lesquels on trouve la dégradation enzymatique des antibiotiques, l'altération des cibles auxquelles se lient les antibiotiques et l'expulsion de l'antibiotique par la bactérie (**Conly, 2002**).

C'est dans le but d'évaluer les mécanismes de résistance des souches de Staphylocoque et d'entérobactéries isolés des différents prélèvements pathologiques à l'établissement public

hospitalier MOHAMED BOUDIAF de la wilaya d'Ouargla que notre étude est entreprise. Pour ce faire ; nous avons adopté le plan suivant : La première partie consiste en une synthèse bibliographique présentant les caractéristiques structurales et les mécanismes d'action des antibiotiques les plus utilisés dans le traitement des infections dues aux Staphylocoques et aux entérobactéries, rappelant les principaux caractères de ces germes.

A la fin de cette partie, sont présentés également les mécanismes de résistance des Staphylocoques et des entérobactéries aux antibiotiques. Ensuite, dans une deuxième partie, seront présentés matériel et méthodes utilisés. Enfin, la troisième partie sera consacrée aux résultats obtenus et leurs interprétations.



Chapitre 01
Synthèse
Bibliographique

I. Les Antibiotiques

I.1. Définition :

L'adjectif antibiotique (du grec *anti* : contre, *biotikos* : concernant la vie) utilisé pour la première fois en 1889, en référence à une substance synthétisée par un organisme pour en détruire un autre, se précisera plus tard, comme une substance chimique produite par un microorganisme et disposant en solution diluée de la capacité d'inhiber sélectivement la croissance voir même de détruire d'autres microorganismes (**Guardabassi et Courvalin, 2006**).

I.2. Classification :

Leur classification est multiple, elle peut se faire selon :

- Leurs origine : Les antibiotiques sont fondamentalement des substances naturelles issues du métabolisme azoté de divers micro-organismes dont l' 20 % proviennent de champignons, 70 % proviennent d'actinomycètes ,10 % proviennent des bactéries (non actinomycètes), en particulier des genres *Bacillus* et *Pseudomonas* (**Newman et al., 2003 ; Singh et Barrett, 2006**).

Les antibiotiques synthétiques sont obtenus soit à partir de dérivés artificiels, soit en recréant des substances initialement extraites de micro-organismes. tant que les antibiotiques semi-synthétique sont issus de la modification en laboratoire de substances produites par un micro-organisme (**Guinoiseau et al., 2010**)

- La nature chimique car il existe souvent une structure de base sur laquelle il y a une hémisynthèse définissant ainsi une famille d'antibiotique (Ex : β -lactamines). La classification selon la nature chimique permet de classer les antibiotiques en familles (**Gogny et al., 2001**).
- Le site d'action spécifique à chacun :
 - Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne (β -lactamines, glycopeptides, fosfomycine).
 - Inhibition de la synthèse protéique (aminosides, macrolides, cyclines, phénicolés, acide fusidique, oxazolidinones, mupirocine, synergistines).

- Action sur la synthèse des acides nucléiques (quinolones, nitroimidazolés, rifamycines, sulfamides triméthoprime).
 - Action sur les membranes (polymyxines, daptomycine) (**Demoré et al., 2012**).
- Le spectre antibactérien : il représente l'ensemble des bactéries sur lesquelles l'antibiotique est actif et permet de prévoir son potentiel ainsi que ses limites.
 - Les antibiotiques à spectre large sont efficaces sur un grand nombre de types d'agents pathogènes. Ainsi, l'antibiotique sera actif sur une grande partie de tous les cocci et tous les bacilles. Ils sont utilisés lorsque la bactérie n'est pas identifiée et que la pathologie peut être due à différents types d'agents pathogènes.
 - Les antibiotiques à spectre étroit sont efficaces sur un nombre limité d'agents infectieux leur permettant de cibler une pathologie en particulier.
 - Les modalités d'action :
 - Un effet bactériostatique provoque une inhibition réversible de la croissance de l'organisme cible.
 - Un effet bactéricide entraîne la mort de celui-ci (**Demoré et al., 2012**).

Tableau 1. Antibiotiques bactériostatiques et bactéricides (Paul et al., 2008).

Bactériostatique	Bactériocide
macrolides	β-lactamines
sulfamides	fluoroquinolones
tétracyclines	aminoglycosides
lincosamides	nitroimidazoles
nitrofuranes	glycopeptides (bactéricidie lente)
phénicolés	polymyxines
ethambutol	synergistines
cyclosérine	ansamycines
Rifamycines	acide fusidique
	isoniazide
	pyrazinamide

I.2.1. Les Bêta-Lactamines

Les β -lactamines ou antibiotiques à noyau β -lactame sont bactéricides et constituent une large classe d'antibiotiques qui comprennent : pénicillines, céphalosporines, monobactames et carbapénèmes (Moumouni, 2015 ; Rachel et al., 2014).

Les β -lactamines, sont utilisées pour le traitement d'environ 55% de toutes les infections bactériennes, en raison de leur grande efficacité et au peu d'effets secondaires qui leur attribués (Pierre, 2008).

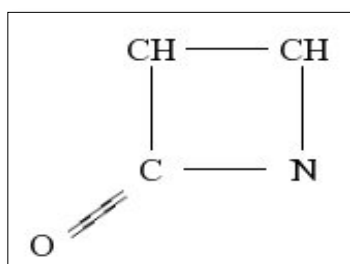


Figure 1. Structure du Noyau de β -Lactamine (Joffin et Guy, 2001).

I.2.1.1. Les pénicillines :

L'utilisation des antibiotiques en thérapeutique humaine débutera avec la découverte de la pénicilline par Alexander Fleming en 1928, et la mise en évidence du pouvoir antibactérien *in vivo* par Florey et Chain en 1938 qui signera l'entrée dans la médecine moderne (Sibylle, 2011).

Il s'agit d'un groupe de molécules, ayant en commun le noyau pénème, qui est caractérisé par un pentacycle saturé (cycle thiazolidine) associé au noyau β -lactame. Selon la nature de la chaîne latérale, on a défini plusieurs sous-classes, dont les plus utilisées sont les aminopénicillines (ampicilline, amoxicilline), les carboxypénicillines (ticarcilline) les uréidopénicillines (pipéracilline) et les pénicillines M (Ruppé, 2010).

- **La pénicilline du groupe G :** La pénicilline du groupe G a été la première pénicilline utilisée. Cette β -lactamine possède un spectre antibactérien qui couvre les cocci Gram positif et les négatifs et les bacilles Gram positif (Bibbal, 2008).
- **La pénicilline du groupe M anti staphylococcique :** Possède des modifications structurales qui permettent une augmentation de la stabilité à l'hydrolyse par les

pénicillinases staphylococciques mais qui entraînent souvent une diminution de l'activité antibactérienne (méthicilline, oxacilline, cloxacillin) (Cavallo et al., 2004 ; Bibbal, 2008).

- **La pénicilline du groupe A (Les amino-penicillines) :** Ces amino penicillines font partie des penicillines à spectre élargi vers les Entérobactéries et les Bacilles GRAM négatif (exemple : ampicillines, amoxillines) (Yves et Michel, 2009).
- **Les uréido-Penicilline :** Possède un spectre élargi à certains bacilles à GRAM négatif, inactivées par les pénicillinases, y compris celle du Staphylocoque (Botto, 2002). Actives sur *Pseudomonas aeruginosa* et sur certaines souches productrices de Céphalosporinase (en particulier *Proteus*) (Christophe, 2010).
- **Carboxypénicillines:** (Ticarcilline, carbénicilline) spectre élargie sur les bacilles Gram négatif comme *Pseudomonas aeruginosa* (Cavallo et al., 2004).

I.2.1.2. Les Céphalosporines:

Ces bêta-lactamines sont toute à large spectre et leur intérêt réside surtout dans leur activité sur les Bacilles Gram négatif. Les céphalosporines sont traditionnellement divisées en quatre génération sur la base de leur spectre antibactérien, et surtout de leur comportement vis-à-vis des Céphalosporinases (Bibbal, 2008).

- **Les céphalosporines de 1 ère génération (C1G) :** Céfalotine, céfazoline et la céfapirine. Elles sont hydrolysées facilement par les β -lactamases acquises. Leur spectre d'activité regroupe les cocci à Gram positif, essentiellement les streptocoques et les staphylocoques sensibles à la méthicilline et à quelques entérobactéries ne produisant pas de céphalosporinase inductible comme *E.coli*, les salmonelles ou *Klebsiella spp* (Cavallo et al., 2004).
- **Les céphalosporines de 2ème génération (C2G) :** Comprenant la céfuroxime, le céfamandole et la céfoxitine et caractérisées par une meilleure résistance aux β -lactamases et un spectre d'action plus large (*Haemophilus influenzae* et certaines enterobactéries), une activité à faible concentration ainsi qu'une bonne diffusion tissulaire (Jarlier et Nordmann, 2000).
- **Les céphalosporines de 3ème génération (C3G) :** Telles que le céfotaxime, la ceftriaxone, la ceftazidime. constituent un groupe de très nombreux produits surtout actifs sur les Gram négatif avec des CMI basses. Elles sont résistantes à beaucoup de B lactames et ont

une très bonne diffusion dans nombreux sites inaccessibles aux autres céphalosporines (Fachuere et Avril, 2002).

- **Les céphalosporines de 4ème génération (C4G) :** Avec la cefpirome et la céfépime qui pourraient remplacer les céphalosporines de 3e génération pour le traitement des infections à germes résistants. Elles possèdent un spectre large, leur activité est améliorée sur les germes Gram positifs et sont plus stables face aux bêta-lactamases (Chemelle, 2010).

I.2.1.3. Les Monobactames :

L'aztréonam et le carumonam, constituent le groupe le plus récent des β -lactamines, Les monobactames sont des vrais antibiotiques à spectre sélectif : ils n'ont aucune activité sur les bacilles Gram positif et les anaérobies (Yves et al., 2000). L'aztréonam est actif sur les Gram négatif (Dominique, 2014).

I.2.1.4. Les Carbapénèmes :

Quatre molécules sont actuellement commercialisées : L'imipénème, le méropénème, l'ertapénème et le doripénème (Grall et al., 2011). Ce sont des antibiotiques bactéricides. Possèdent un large spectre antibactérien incluant les bactéries à Gram négatif (entérobactéries) ; Gram positif, sauf les staphylocoques et les entérocoques. Les carbapénèmes se distinguent des pénicillines (pénams) par la présence d'un atome de carbone au lieu d'un soufre en position 1 et d'une liaison insaturée en C2-C3 (Wolff et al., 2008).

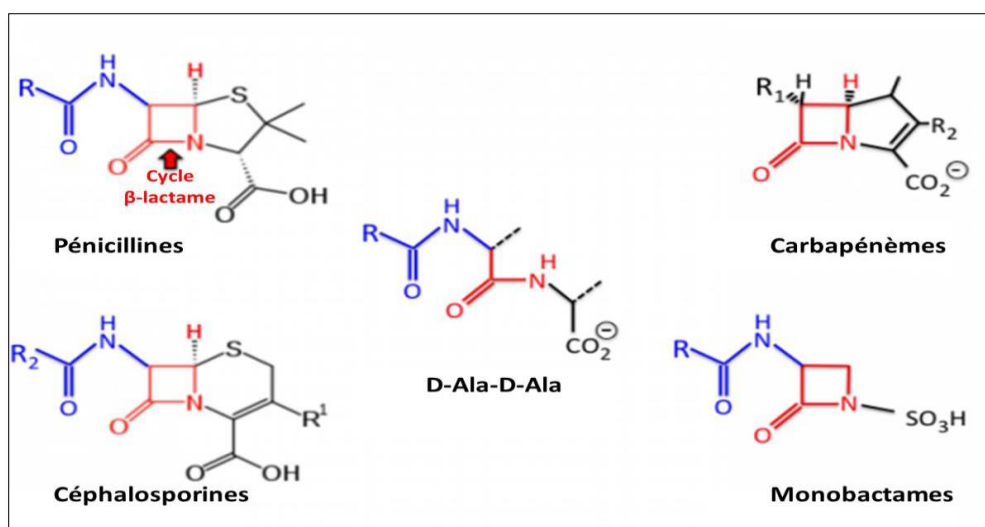


Figure 2. Structures des β -lactamines et du dipeptide D-Ala-D-Ala (Fernandes et al., 2013)

I.2.1.5. Les inhibiteurs des β -lactamases :

Ont été développés pour lutter contre les résistances impliquant des pénicillinases ou céphalosporinases. Les trois cités le plus souvent sont l'acide clavulanique, le tazobactam et le sulbactam. Ils sont utilisés en association avec des β -lactamines. Ces molécules sont des substrats suicides des β -lactamases auxquelles ils se lient de façon irréversible, protégeant ainsi les β -lactamines de l'inactivation enzymatique (Drawz et Bonomo, 2010).

I.2.1.6. Mode d'action des Bêta-Lactamines :

Les β -lactamines agissent sur la paroi bactérienne, elles inhibent la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane (polymère majeur spécifique de la paroi des bactéries à Gram négatif et positif) (Alioua, 2015). Les cibles des β -lactamines sont des enzymes situées dans la partie externe de la membrane cytoplasmique bactérienne et appelées PLP (les protéines liant les pénicillines). Ces enzymes correspondent aux transpeptidases impliquées dans la synthèse du peptidoglycane. La fixation des β -lactamines sur ces PLP est responsable de l'arrêt de la synthèse du peptidoglycane (Cavallo et al., 2004).

I.2.2. Les Glycopeptides :

Les glycopeptides sont des antibiotiques utilisés contre des infections impliquant des bactéries pathogènes à Gram+ multi résistantes comme *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.*, et *Clostridium difficile*. Ils sont considérés comme le traitement de dernier recours contre des *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline (SARM). Ceux sont des heptapeptides produits par des actinomycètes. La vancomycine introduite en 1958 en clinique et la teicoplanine, en 1988, sont les représentants de la première génération (Binda et al., 2014).

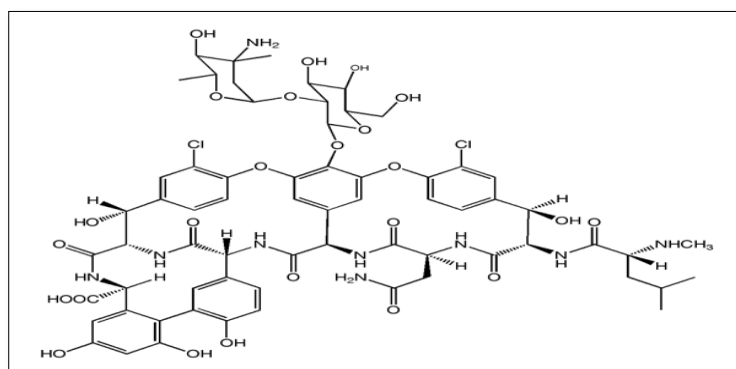


Figure 3. Structure des Glycopeptides (Joffin et Guy, 2001).

I.2.2.1. Mode d'action des Glycopeptides :

Les glycopeptides inhibent la synthèse du peptidoglycane (PG) en se liant au dipeptide terminal D-Ala-D-Ala des précurseurs du PG. Cette liaison séquestre le substrat des transpeptidases et des transglycosylases empêchant l'élongation et la polymérisation du PG. Le PG est donc plus fin et la membrane endommagée, la cellule devient sensible à la lyse, ce qui contribue à l'effet bactéricide (Boutal, 2017).

2.3. Les Aminosides :

Sont des antibiotiques bactéricides de la famille des aminoglycosides, ils comprennent la kanamycine, l'amikacine, la gentamycine, la nétilmycine et la tobramycine, Ce sont des hétérosides naturels formés par un ou plusieurs glycosides liés à un aminocyclitol (Yala *et al.*, 2001). Connues depuis plusieurs décennies et utilisées pour contrôler une grande variété de bactéries, ils ont un spectre large englobant les Gram positif et les Gram négatif (Pierre, 2012).

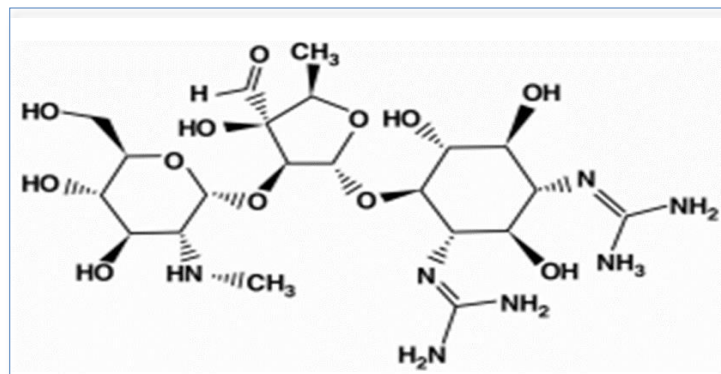


Figure 4. Structure des Aminosides (Kwiatkowska *et al.*, 2013).

I.2.3.1. Mode d'action des aminosides :

Les aminoglycosides se fixent sur la petite sous unité ribosomiale et interfèrent avec la synthèse protéique et ils provoquent également des erreurs de lecture du message génétique porté par l'ARNm. Ils sont bactéricides et tendent à être plus actifs contre les bactéries pathogènes Gram négatif (Prescott *et al.*, 2003).

I.2.4. Les Macrolides :

Ce sont des antibiotiques fréquemment utilisés en pratique de ville à cause de leur facilité d'emploi. Ils ont un spectre étroit, et sont parfaitement actifs sur les germes intracellulaires. Ils ont une excellente pénétration tissulaire, les macrolides possèdent un noyau lactone central qui est à la base de leur classification, selon le nombre d'atomes de carbone. Ce sont des molécules lipophiles (Yala et al., 2001). L'érythromycine, est le macrolide le plus fréquemment employé, est synthétisée par *Streptomyces erythraeus* (Ouissat et Bakini, 2009).

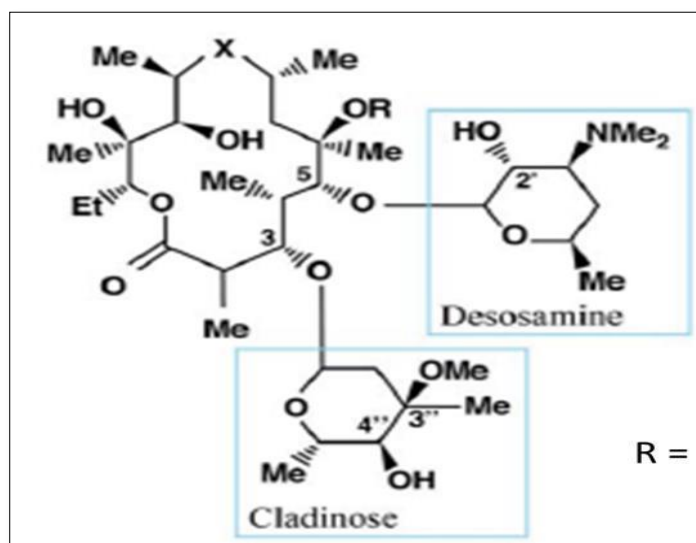


Figure 5. Structure de l'Erythromycine (Kwiatkowska et al., 2013).

I.2.4.1. Mode d'action des Macrolides :

Les macrolides se fixent à la sous-unité 50S des ribosomes procaryotes au niveau du canal de sortie du peptide néo-synthétisé .L'inhibition de la synthèse protéique leur confère plutôt une activité bactériostatique (George, 2017).

I2.5. Les Quinolones :

L'acide nalidixique de la famille des quinolones a été découvert en 1962 et introduit cinq ans plus tard en utilisation clinique pour le traitement des infections urinaires impliquant des entérobactéries (Emmerson, 2003). Après une perte d'intérêt pour cette molécule, une deuxième génération de quinolones, avec un spectre d'action élargi et ne nécessitant qu'une prise journalière, les fluoroquinolones, a été utilisée à partir de la fin des années 70. Ce sont

des antibiotiques synthétiques, concentration dépendants, à large spectre et avec une activité bactéricide rapide (Ravat et al., 2000).

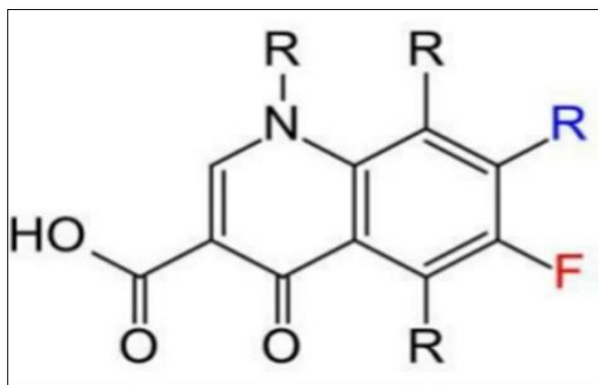


Figure 6. Structure générale des Quinolones (Aldred et al., 2014).

I.2.5.1. Mode d'action des Quinolones :

Les quinolones forment une classe distincte de composés antibactériens synthétiques qui interagissent avec l'ADN gérase bactérienne empêchant l'activité de l'enzyme et donc l'enroulement de l'ADN bactérien, une étape requise pour la conformation topographique de l'ADN dans la cellule bactérienne. L'acide nalidixique a été la première quinolone directement synthétisée (Michael et John, 2007).

I.2.6. Les Tétracyclines :

Les tétracyclines ont été découvertes dans les années 1940. Elles sont produites par *Streptomyces spp* ou par hémisynthèse et sont des molécules à large spectre couvrant une large variété de bactéries à Gram positif (Gram+) et à Gram- et avec très peu d'effets secondaires (Boutal, 2017). Elles sont très efficaces pour lutter contre des agents intracellulaires. Elles sont constituées de quatre cycles accolés, d'où leur nom, auxquels sont fixés des groupements fonctionnels (Chopra, Roberts, 2001).

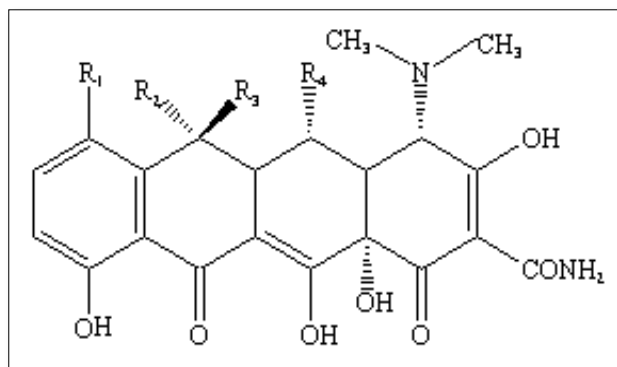


Figure 7. Structure des Tétracyclines (Yeon et al. 2009).

I.2.6.1. Mode d'action des Tétracyclines :

Ces molécules inhibent la synthèse protéique et ont une activité bactériostatique (**Chopra et Roberts, 2001**). Dans le cytoplasme, les tétracyclines se fixent de façon irréversible sur la sous-unité 30S du ribosome, empêchant la fixation du nouveaux aminoacyl-ARNt. La synthèse protéique est donc interrompue (**Buxeraud et Gaudy, 2005**).

I.2.7. Les Phénicoles :

Deux produits sont utilisés en thérapeutique: le chlorampénicol qui a été le premier antibiotique entièrement obtenu par synthèse et le thiamphénicol réputé moins toxique. Ces antibiotiques ont un spectre large incluant les anaérobies stricts. Ils ont été très utiles dans le traitement de la typhoïde (**Fauchere et Avril, 2002**).

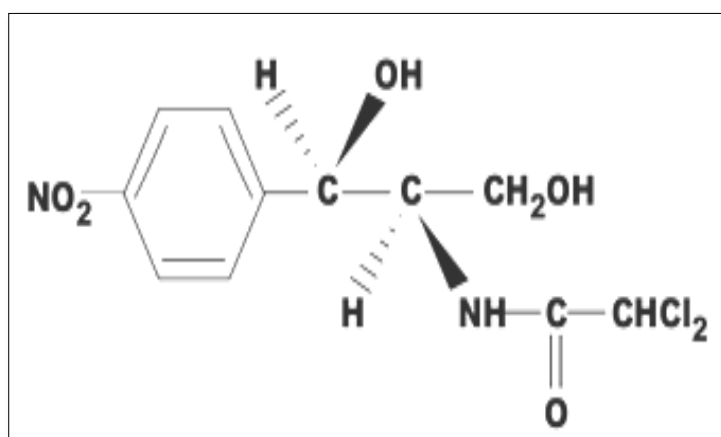


Figure 8. Structure des Phénicoles (Joffin et Guy, 2001).

I.2.7.1. Mode d'action des Phénicoles :

Les phénicolés pénètrent dans la bactérie par un mécanisme actif. Ils interfèrent avec la croissance bactérienne en inhibant la synthèse protéique par une action au niveau de la sous-unité 50S du ribosome bactérien 70S. Ils se lient en effet sur le site de fixation de l'acide ribonucléique (ARN) de transfert, stoppant l'élongation de la chaîne protéique en cours de synthèse (Epaulard et Brion, 2009).

I.2.8. Les Polymyxines :

Les polymyxines sont des antibiotiques produits naturellement par des espèces de *Paenibacillus polymyxa*. Plusieurs classes (A, B, C, D et E) existent mais seules deux sont utilisées en clinique. Il s'agit de la polymyxine B et de la polymyxine E aussi appelée colistine (Dortet et al., 2016). Ce sont des composés constitués d'un cycle de 7 acides aminés et d'une chaîne latérale sur laquelle est lié un acide gras. Ils ont donc des propriétés hydrophiles et lipophiles (détergent) responsables de leurs modes d'action antibactériens (Boutal, 2017).

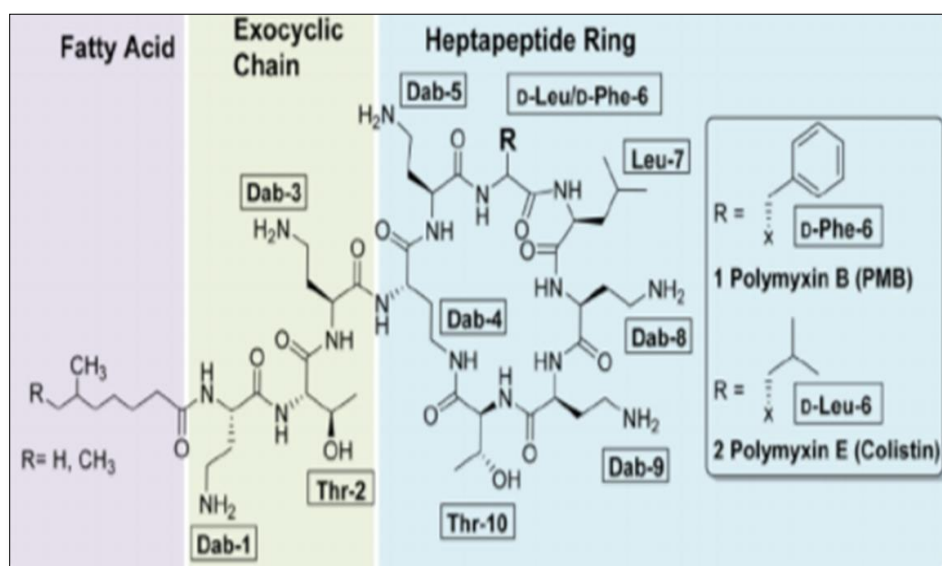


Figure 9. Structures des Polymyxines B et E (Gallardo-Godoy et al., 2016).

I.2.8.1. Mode d'action des Polymyxines :

Les polymyxines se fixent au lipide A, constituant du lipopolysaccharide (LPS) ce qui aboutit à la perméabilisation de la membrane externe. La membrane interne est à son tour lysée par

les polymyxines ayant atteint l'espace périplasmique. Les polymyxines ne sont efficaces que sur les bactéries à Gram-. Elles présentent une néphrotoxicité mais leur utilisation a regagné de l'intérêt pour le traitement d'infections dues à des bactéries à Gram- multi-résistantes (Abdelraouf, 2012).

I.2.9. La Rifampicine :

Cette molécule appartient à la famille des ansamycines qui sont des molécules lipophiles traversant facilement les membranes. Elles sont composées de deux cycles aromatiques reliés par une chaîne aliphatique (Bambeke et al., 2017). La rifampicine est un dérivé hémisynthétique de la Ryfamycine B produite par *Nocardia mediterranei*. C'est une molécule à large spectre qui inhibe la transcription au niveau de son initiation par blocage de l'ARN polymérase ADN dépendante (Campbell et al., 2001).

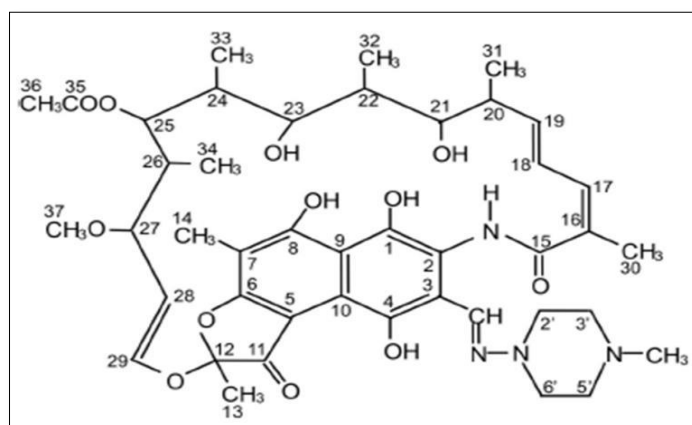


Figure 10. Structure de la Rifampicin (Agrawal et al., 2004).

I.2.10. Les Sulfamides :

Ils sont des analogues de structures de l'acide para-amino-benzoïque, ils sont un bon moyen pour inhiber ou pour tuer les microorganismes pathogènes. Ce sont des agents bactériostatiques agissant sur les germes en voie de multiplication, par inhibition compétitive (Ouissat et Bakini, 2009). Les sulfamides sont des antimétabolites qui entrent en compétition avec les substrats naturels dans la synthèse des folates. Les folates sont les substrats carbonés utilisés par la bactérie dans la synthèse de ces acides nucléiques (Gaudy et al., 2005).

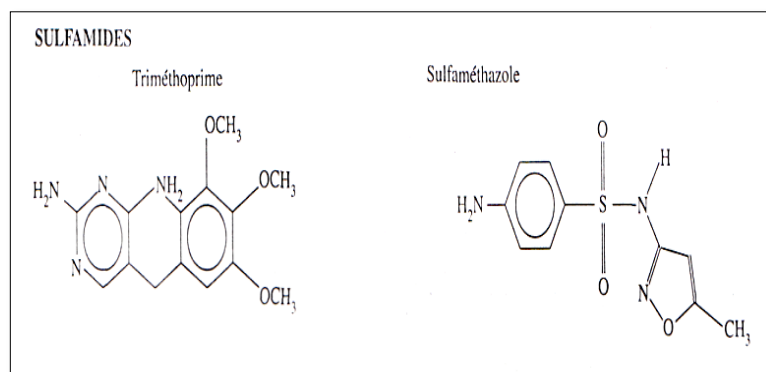


Figure 11. Structure des Sulfamides (Joffin et Guy, 2001).

II. Généralités sur les microorganismes

II.1. les entérobactéries

Les entérobactéries constituent un grand groupe de bactéries ayant une forte similitude. La création de ce groupe a été proposée par Rahn en 1937 qu'il dénomma *Enterobacteriaceae* (Joly et Reynaud, 2007). Sont des bacilles Gram négatif qui font partie de la flore gastro-intestinale normale de tout être humain. Ce sont d'ailleurs les bactéries les plus fréquemment isolées dans les spécimens cliniques (Bilavsky et al., 2010). Elles peuvent causer une multitude d'infections, entre autres des infections urinaires, des bactériémies, des pneumonies et des infections intra-abdominales (Paterson, 2006).

44 genres sont regroupés en cinq tribus, d'après leurs propriétés fermentatives:

Escherichiae, *Klebsielleae*, *Proteae*, *Yersinia* et *Erwiniae*. Les genres les plus communément isolés en bactériologie clinique sont: *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Hafnia*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Proteus*, *Providencia*, *Salmonella*, *Serratia*, *Shigella* et *Yersinia* (Souana, 2011).

II.1.1. Caractères Généraux :

La famille des *Enterobacteriaceae* est constituée des genres bactériens rassemblés sur la base de caractères bactériologiques communs:

- Ce sont des bacilles à Gram négatif dont les dimensions varient de 1 à 6 µm de long et 0.3 à 1 µm de large;
- Immobiles (*klebsiella*, *Shigella* et *Yersinia pestis*), ou fréquemment mobiles grâce à une ciliature péritriche;
- Se développant en anaérobiose facultative et sur gélose nutritive ordinaire;
- Oxydase négative, catalase positive (sauf *Shigella dysenteriae* sérotype I);
- Réduisent les nitrates en nitrites;
- Fermentent le glucose avec ou sans production de gaz (Souana, 2011).
- Les entérobactéries sont naturellement résistantes aux pénicillines G et M, Macrolides, lincosamides, synergistines et glycopeptides. Elles sont habituellement sensibles aux β- Lactamines (Bonnet, 2006).

II.1.2. Classification des Entérobactéries

II.1.2.1. *Escherichia coli*:

Isolée pour la première fois par Escherich en 1885, *Escherichia coli* est l'espèce bactérienne qui a été la plus étudiée par les fundamentalistes pour des travaux de physiologie et de génétique (Avril et al., 2000). Elle représente l'espèce type de genre *Escherichia*. Appelée communément « colibacille » cette espèce possède des caractères biochimiques particuliers permettant de la différencier des espèces voisines.

La production d'indole à partir de tryptophane, l'absence d'utilisation du citrate comme source de carbone et l'absence de production d'acétoïne (réaction de Voges- Proskauer négative) (Joly et Reynaud, 2007).

Escherichia coli se retrouve en abondance dans la flore commensale humaine, en particulier dans le tube digestif de l'homme qu'elle colonise dès les premières heures de la naissance. Elle constitue l'espèce dominante de la flore aérobie anaéro-tolérante (Ahoyo et al., 2007).

II.1.2.2. *Shigella*:

Nommé *Shigella* en l'honneur du bactériologiste japonais Kiyoshi SHIGA qui a découvert le bacille de la dysenterie en 1897 (Dufour, 2005). Les *Shigella* sont des entérobactéries immobiles extrêmement proches d'*Escherichia coli* mais qui ne fermentent pas le lactose. Elles n'ont pas d'uréase et ne produisent pas de gaz (Chups, 2003). Ce sont des parasites intestinaux rencontrés seulement chez l'homme, qui les élimine par ses selles et les disperse dans le milieu extérieur (sol, eau) où elles ne survivent pas longtemps (Peiffer, 2000).

Il existe 4 espèces, *Shigella dysenterie* responsable de la dysenterie bacillaire, *Shigella flexneri*, *Shigella boydi* et *Shigella sonnei*. Ces bactéries envahissent la muqueuse colique, déclenchant des entérites inflammatoires fébriles dans le monde entier (Berche, 2003).

II.1.2.3. *Salmonella*

Les *Salmonella* sont des entérobactéries dont les caractères essentiels sont de ne pas fermenter le lactose et de ne pas produire d'uréase (Chups, 2003). Le réservoir des bactéries du genre *Salmonella* est principalement le tube digestif des vertébrés. De très nombreuses espèces animales hébergent ces agents pathogènes (volailles, bovins, porcs, poissons, reptiles,...). La

sous-espèce *enterica* est plutôt adaptée aux animaux à sang chaud et à l'homme (Weill, 2009).

Les salmonelles sont responsables de fièvres typhoïdes et de salmonelloses non typhiques qui représentent une cause majeure de diarrhées dans le monde avec un taux important de mortalité infantile (Dagnra et al., 2007).

Des études moléculaires (hybridations ADN-ADN) ont révélé la présence de seulement deux espèces dans le genre *Salmonella* (*S. enterica*, espèce majoritaire et *S. bongori*, espèce rare). *S. enterica* est elle-même subdivisée en six sous-espèces. L'espèce *bongori* et les différentes sous espèces d'*enterica* sont ensuite sub-divisées sur la base du sérotypage en de très nombreux sérotypes. À ce jour, plus de 2500 sérotypes (ou sérovars) sont décrits (Popoff, 2001).

II.1.2.4. *Yersinia*:

Ces bactéries sont des entérobactéries immobiles, cultivant lentement, produisant une uréase très active (base de l'identification) mais pas de tryptophane désaminase, à la différence des *Proteus* qui sont aussi uréase + (Chups, 2003).

Elles ont toutes un tropisme pour les tissus lymphoïdes. On les rencontre dans diverses espèces animales et plus particulièrement chez les rongeurs (Nauciel, 2000).

Ce genre bactérien comprend 3 espèces pathogènes pour l'homme : *Yersinia pestis*, *Y. enterocolitica* et *Y. pseudotuberculosis*. *Yersinia pestis* est l'agent causatif de la peste. *Y. enterocolitica* et *Y. pseudotuberculosis* sont des agents pathogènes d'origine alimentaire, répandus dans l'environnement et fréquemment isolés à partir d'animaux infectés (Branger et al., 2009).

II.1.2.5. Les entérobactéries opportunistes:

II.1.2.5.1. Groupe des K.E.S:

Dans le groupe *Klebsiella* - *Enterobacter* - *Serratia*, dit K.E.S., sont rassemblées des *Enterobacteriaceae* qui ont en commun les caractères suivants:

- La réaction de Voges-Proskauer (VP) est généralement positive;

- Bactéries pathogènes opportunistes;
- Multi résistance aux antibiotiques (Avril et al., 2000).

A. *Klebsiella* :

Les *Klebsiella* sont des bactéries immobiles, en diplobacilles, généralement capsulées (Delarras, 2007) et fermentent de nombreux sucres avec production de gaz, mais elles ne sont pas protéolytiques (Fauchere et Avril, 2002). Sur milieu gélosé, les colonies sont caractéristiques: elles sont volumineuses, bombées, brillantes et très visqueuses à cause de la capsule (Fauchere et Avril, 2002).

Le genre *Klebsiella* comporte actuellement cinq espèces dont l'espèce type est *Klebsiella pneumoniae*, germe très répandu dans la nature (sol et eau), saprophyte des voies respiratoires supérieures et il est l'agent des surinfections respiratoires (Lamnaouer, 2002).

Klebsiella pneumoniae est un pathogène à fort potentiel épidémique fréquemment impliqué dans des infections sévères. De nombreuses épidémies nosocomiales causées par cette bactérie ont été décrites, notamment chez des patients hospitalisés dans des unités de soins intensifs adultes ou pédiatriques (Carrër et Nordmann, 2009).

B. *Enterobacter* :

Les *Enterobacter* sont des bacilles à Gram négatif généralement mobiles, fermentent ou non le lactose et ils ont une β -galactosidase (Fauchere et Avril, 2002).

Différentes espèces constituent ce genre. Certains n'ont jamais été associés à des infections humaines. Les espèces les plus souvent isolés incluent *Enterobacter cloacae* et *Enterobacter aerogenes*, suivie par *Enterobacter sakazakii* (Fraser et al., 2010).

Les espèces du genre *Enterobacter*, en particulier *Enterobacter cloacae* et *Enterobacter aerogenes*, sont des pathogènes responsables d'infections nosocomiales diverses (Fraser et al., 2010).

Enterobacter sakazakii est l'agent d'infections rares mais sévères touchant particulièrement les très jeunes enfants, les personnes âgées et les sujets immunodéprimés. Cette espèce se différencie des autres *Enterobacter* par son pigment jaune (Leclercq, 2006).

C. *Serratia* :

Toutes les *Serratia* possèdent une gélatinase et une DNase sauf (*S. fonticola*) (Denis et Ploy, 2007). D'une manière générale, les espèces de ce genre sont isolées des plantes (légumes, champignons, mousses), du tube digestif des rongeurs (40% des petits mammifères sauvages sont porteurs de *Serratia spp.*), des insectes, de l'eau et du sol (Euzeby, 2003).

Le genre *Serratia* comprend maintenant dix espèces: *Serratia marcescens*, *Serratia liquefaciens*, *Serratia proteomaculans*, *Serratia grimesii*, *Serratia plymuthica*, *Serratia rubidaea*, *Serratia odorifera*, *Serratia ficaria*, *Serratia fonticola*, et *Serratia entomophila* (Sekhsokh et al., 2007).

La principale espèce pathogène du genre est *Serratia marcescens* qui provoque habituellement des infections nosocomiales. Toutefois, des souches de *S. plymuthica*, *S. liquefaciens*, *S. rubidaea* et *S. odorifera* ont causé des maladies à travers des infections (Basilio et Ania, 2009).

II.1.2.5.2. Groupe des *Proteae*

La tribu des *Proteae* ou groupe *Proteus*, *Morganella*, *Providencia*, appartient à la famille des *Enterobacteriaceae*. Ce groupe se caractérise par la désamination d'acides aminés en acides cétoniques qui, additionnés d'ions ferriques, donnent des réactions colorées grâce à des enzymes comme: Tryptophane désaminase (TDA); Phénylalanine désaminase (ph.al. DA) qui catalysent la désamination du tryptophane en acide indolpyruvique (coloration rouge brun avec Fe) et de la L phénylalanine en acide phénylpyruvique (coloration vert foncé avec Fe).

Les *Proteus* et *Morganella* hydrolysent rapidement l'urée contrairement aux *Providencia* qui ne possèdent pas d'uréase (Amhis, 2004).

A. *Proteus*:

Les *Proteus spp.* Sont des bacilles à Gram négatif, généralement très mobiles, polymorphes, mesurant de 0,4 à 0,8 µm de diamètre sur 1,0 µm à 80 µm de longueur. Les espèces du genre *Proteus* sont largement répandues dans la nature et elles sont isolées du sol, de l'eau, de l'intestin de l'homme et de nombreuses espèces animales. Actuellement, le genre *Proteus* rassemble cinq espèces (Lamnaouer, 2002) dont 3 espèces importantes pour l'homme,

Proteus mirabilis, *Proteus vulgaris* et *Proteus penner*. (Goubau et Pellegrims, 2000). Certaines espèces comme *Proteus mirabilis* et *Proteus vulgaris* ont une propriété très connue de s'étaler très rapidement sur boîte de gélose: c'est le phénomène de swarming (Pelmont, 2005).

Proteus mirabilis est l'espèce la plus fréquemment isolée de prélèvements cliniques (Lamnaouer, 2002). Après *Escherichia coli*, elle est la bactérie la plus souvent isolée des urines et elle est à l'origine aussi d'infections nosocomiales (Mahrouki et al., 2009).

B. *Providencia* :

Les espèces du genre *Providencia* sont habituellement considérées comme commensaux dans le tube digestif, mais certaines espèces (*Providencia stuartii* et *Providencia alcalifaciens*) ont été associées à des infections nosocomiales et sont considérées comme des pathogènes opportunistes (Tribe et Rood, 2002; O'hara et al., 2000).

Tous les isolats rapportés d'espèces de *Providencia* ont été isolés à partir de cas cliniques chez les humains et les animaux et on en sait peu sur la source de ces infections. Chez l'homme, ces bactéries sont la cause des infections urinaires (Chander et al., 2006).

C. *Morganella* :

Le genre *Morganella* se compose actuellement d'une seule espèce avec deux sous-espèces, *morganii* et *sibonii* (O'hara et al., 2000). *Morganella morganii* est un organisme facultatif, anaérobique et ne fermente pas le lactose (Bilgin et al., 2003). Il se trouve normalement dans le sol, l'eau, les eaux usées, et il fait également partie de flore fécale de l'homme (Chou et al., 2009).

Ce bacille est reconnu comme étant un pathogène commun responsable d'infections opportunistes dans les voies respiratoires, urinaires et aussi les infections des plaies (Kim et al., 2007).

II.2. Les Staphylocoques :

Les bactéries du genre *Staphylococcus* sont des photogènes humains anciens, fréquents, polyvalents et importants, ont été décrits par Robert Koch en 1878 et cultivés par Louis Pasteur en 1880 (John, 2002).

Ce sont des coques (cocci) à Gram positif, groupés en amas ayant la forme de grappes de raisin, immobiles, non sporulés, catalase positive et oxydase négative. Parmi les 27 espèces du genre actuellement répertoriées, les principales sont *Staphylococcus aureus*, *S.epidermidis* et *S.saprophyticus*. L'espèce *S.aureus* sera prise comme type de description. (**Chups, 2003**).

Staphylococcus aureus, qui produit enzyme coagulase et dont les colonies sont généralement jaunes dorées, est le principal agent pathogène humain.

C'est un pyogène qui possède 4 caractéristiques spécifiques :

- Virulence ;
- Diversité ;
- Persistance ;
- Résistance.

Certaines souches de cette bactérie ont développé une résistance aux antibiotiques bêta-lactamines, qui comprennent les pénicillines qui sont utilisés pour le traitement de nombreuses infections. Ces souches sont appelées *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) (**Kock et al., 2010**).

Il est Oxydase(-), Catalase(+), Glucose(+), ADH(+), Mannitol(+), Coagulase(+), phosphatase(+) et DNASE(+) (**Osman, 2011**).

II.2.1. Caractères cultureux

Les staphylocoques poussent sur milieux ordinaire en 18 à 24h à une température de 37°C (entre 10 à 40°C), ils sont aéro-anaérobies facultatifs.

- Sur gélose au sang : colonies jaunes, crémeuse, hémolytique;
- Fermente le mannitol sur milieu de Chapman (prélèvements polymicrobiens); (**Osman, 2011**).
- En bouillon : la culture est rapide en quelques heures un trouble homogène puis un dépôt sont observés, il n'y a pas de production de pigment en milieu liquide (**Chibi, 2015**).

III. Mécanismes de résistance aux antibiotiques

III.1. La résistance bactérienne aux antibiotiques :

III.1.1. Définition :

La résistance aux antibiotiques constitue aujourd'hui l'une des plus graves menaces pesant sur la santé mondiale, la sécurité alimentaire et le développement (OMS, 2018).

Par définition, l'antibiorésistance ou la résistance aux antibiotiques est la capacité d'une bactérie à résister à l'action d'un antibiotique. C'est-à-dire sa capacité de croître, ce multiplier malgré la présence de l'antibiotique, et ceci du fait que le lieu d'action de l'antibiotique sur la bactérie est naturellement absent chez celle-ci (David *et al.*, 2014).

Un micro-organisme est considéré résistant lorsque sa concentration minimale inhibitrice est plus élevée que celle qui inhibe le développement de la majorité des autres souches de la même espèce (Carl, 2009).

III.1.2. Types de résistance :

Il existe deux grands types de résistance aux antibiotiques, la résistance naturelle (intrinsèque) et la résistance acquise.

III.1.2.1. Résistance naturelle :

La résistance naturelle ou intrinsèque est un caractère présent chez toutes les souches appartenant à la même espèce (CA-SFM, 2012). Elle est permanente et d'origine Chromosomique, stable et transmise à la descendance (transmission verticale) lors de la division cellulaire, mais elle n'est généralement pas transférable d'une bactérie à l'autre (transmission Horizontale) (Sylvie, 2009).

III.1.2.2. Résistance acquise :

Ce terme est utilisé pour désigner des processus permettant à des bactéries appartenant à une espèce originellement sensible de devenir résistante à un ou plusieurs antibiotiques (Chopra *et al.*, 2003). Elle est moins stable, mais elle se propage souvent de façon importante dans le monde bactérienne, par l'acquisition des nouveaux gènes capables de rendre la bactérie

insensible à un antibiotique ou à un groupe d'antibiotique. Ce nouveau gène peut être obtenu soit par mutation au niveau du chromosome, soit par transfert d'ADN de plasmide conjugatif ou de transposons (Yala *et al.*, 2001).

III.2. Mécanismes de résistance aux antibiotiques :

Les bactéries ont développé différents mécanismes (figure 12) afin d'inhiber ou de neutraliser l'action des agents antibactériens (Medqual, 2012).

Les principaux mécanismes souvent impliqués simultanément dans la résistance aux antibiotiques sont :

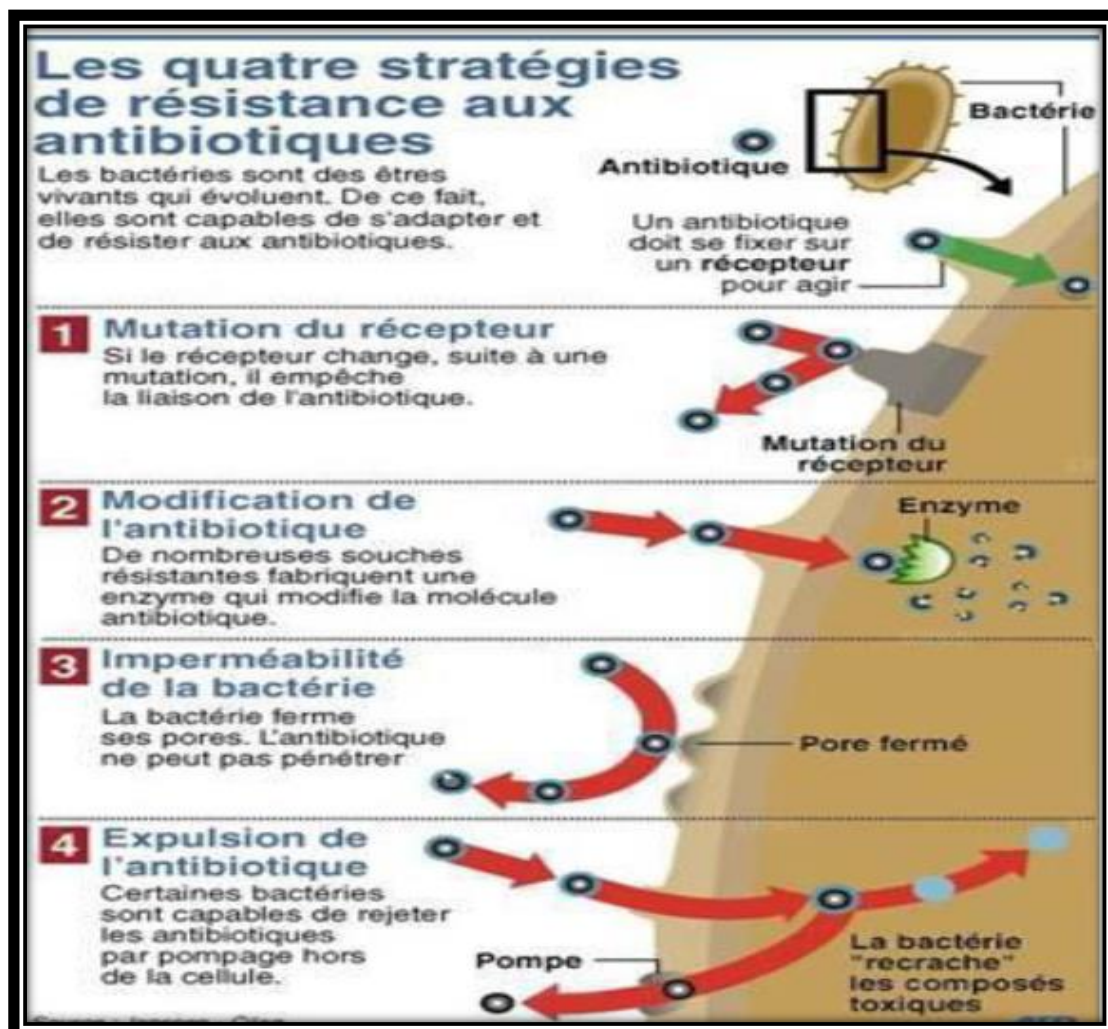


Figure 12. Principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques (Sekhsoukh *et al.*, 2008)

III.2.1. Modification de cible de l'antibiotique :

La résistance aux antibiotiques peut survenir si l'antibiotique ne peut plus interagir avec sa cible, soit parce que cette dernière est protégée, soit parce qu'elle est modifiée ce qui génère une perte d'affinité de l'antibiotique (Boutal, 2017). Il touche plusieurs classes d'antibiotiques, notamment les bêta-lactamines, les quinolones et les macrolides (Lozniewski et Rabaud, 2010).

III.2.2. Inactivation enzymatique :

Certaines bactéries sécrètent des enzymes, spécifiques d'un antibiotique ou d'une famille d'antibiotiques, capables d'inactiver ou de détruire l'antibiotique (Gansmandel, 2011). Ce phénomène fait essentiellement appel à des enzymes qui vont modifier chimiquement la molécule d'antibiotique par acétylation, phosphorylation ou adénylation. C'est par exemple le cas des aminoglycosides qui ne pourront plus se fixer à leur cible (Ramirez, Tolmasky, 2010).

La molécule peut également être dégradée par l'action de l'enzyme, et le mécanisme le plus couramment rencontré cible les β -lactamines. Les enzymes responsables sont appelées les β -lactamases (Bonomo, 2017).

III.2.3. L'imperméabilité aux antibiotiques :

La majorité des antibiotiques ont des cibles intracellulaires, ce qui implique que la molécule doit traverser la membrane externe et/ou la membrane cytoplasmique pour avoir un effet antimicrobien. Les bactéries ont développé des mécanismes pour bloquer la diffusion des antibiotiques. Ce phénomène est très répandu chez les bactéries à Gram négatif pour lesquelles cette diffusion, concernant les tétracyclines, les fluoroquinolones ou les β -lactamines, est dépendante des porines (Pagès et al., 2008).

III.2.4. L'efflux des molécules d'antibiotique :

Les bactéries possèdent une machinerie, constituée de pompes à efflux, capable d'expulser les déchets du métabolisme hors de la cellule. Ces mêmes pompes peuvent être impliquées dans les phénomènes de résistance aux antibiotiques en limitant l'accumulation de la molécule au contact de sa cible. Ces pompes à efflux peuvent être spécifiques d'une famille d'antibiotiques ou avoir une spécificité envers plusieurs familles rendant la bactérie multi-

résistante (Poole, 2005). Une surexpression de ces pompes a donc un effet délétère sur l'efficacité des antibiotiques (Yasufuku et al., 2011).

III.3. Mécanismes de résistance des staphylocoques :

III.3.1. Résistance aux B.Lactamines :

La résistance aux β -lactamines chez les staphylocoques repose sur deux grands types de mécanismes qui sont identiques pour les *Staphylococcus aureus* (SA) et pour les staphylococcus à coagulase négative (SCN) : un mécanisme de résistance extrinsèque par production d'enzymes inactivant l'antibiotique et un mécanisme de résistance intrinsèque par modification des protéines de liaison à la pénicilline (PLP) ou par acquisition de nouvelles PLP (Quincampoix, Mainardi, 2001).

III.3.1.1. Résistance par production de β -lactamases :

Le mécanisme de résistance à la pénicilline repose sur la synthèse d'une pénicillinase, qui est une enzyme d'origine plasmidique inductible, hydrolysant la liaison amide du cycle β -lactame inactivant la pénicilline (Lowy, 2003; Chambers et al., 2009).

La sécrétion de pénicillinases est présente chez 70 à 90 % des *Staphylococcus aureus*. Lorsque le laboratoire de bactériologie signale une résistance à la pénicilline (sans résistance à l'oxacilline), celle-ci implique aussi une résistance à l'ampicilline, l'amoxicilline, la ticarcilline et à la pipéracilline. En revanche, les pénicillines associées à un inhibiteur de pénicillinase (acide clavulanique, sulbactam ou tazobactam) ou les bêtalactamines insensibles aux pénicillinases (céphalosporines, imipenem) restent actives. Fait important en pratique, les céphalosporines de troisième génération (céfotaxime, ceftriaxone) sont dix fois moins actives que l'oxacilline sur le staphylocoque, ce qui rend leur utilisation illogique en dehors des cas d'infections mixtes (Leclercq, 2002).

La pénicillinase staphylococcique est le produit d'expression du gène blaZ qui est porté par un plasmide ou un transposon. Le gène blaZ est sous le contrôle d'un système répresseur/anti répresseur (blaR1/blal) (Winston et al., 2009). La production de β -lactamases est un mécanisme que l'on retrouve aussi bien chez les bactéries Gram positif que Gram négatif, il s'agit du mode de résistance le plus courant. Le support génétique qui code pour ces enzymes est soit d'origine plasmidique soit chromosomique (Sibylle, 2011).

III.3.1.2. Résistance due à la modification des PLP (Méthicillino-résistance) :

En 1959, Beecham, a introduit la première pénicilline semi synthétique qui est la méthicilline afin de lutter contre les infections Staphylococciques dont la pénicilline est inactive. Mais son introduction a été rapidement suivie de rapports décrivant des souches résistantes à la méthicilline (Nour et al., 2005).

La résistance à la pénicilline M (Méthicilline, Oxacilline) est due à l'acquisition d'une nouvelle protéine qui possède une faible affinité envers les β -lactamines nommée PLP2a. Elle est codée par le gène *mecA*, est porté sur un élément génétique mobile particulier appelé staphylococcal Cassette Chromosome mec " *SCCmec* " (Lowy, 2003).

III.3.1.3. Autres mécanismes :

Ces résistances sont de bas niveau et sont nommés *BORSA* (*bordeline Staphylococcus aureus*) et *MODSA* (*modified Staphylococcus aureus*). Les souches *BORSA* et *MODSA* ne possèdent pas le gène *mecA*. Pour les souches *BORSA*, le mécanisme impliqué est une hyperproduction de la pénicillinase staphylococcique. Tandis que pour les souches *MODSA*, une modification des PLP endogènes (PLP1, 2 ou 4) entraîne une résistance sans production de pénicillinase (Daurel, Leclercq, 2008).

III.3.2. Résistance aux Aminosides :

Les aminosides sont des antibiotiques qui inhibent la synthèse protéique, suite à leur fixation sur la sous-unité 30S du ribosome bactérien (Ramirez et Tolmasky, 2010). Les aminosides sont des antibiotiques bactéricides rapides et puissants (Asserayet et al., 2002).

La résistance acquise des staphylocoques aux aminosides est surtout due à la production d'enzymes inactivatrices. La synthèse des enzymes est gouvernée par des gènes plasmidiques ou transposables (Courvalin et al., 2006). L'utilisation de l'aminoside répond au souhait d'obtenir une synergie bactéricide avec un inhibiteur de la paroi bactérienne (glycopeptide ou bêta-lactamine). Il existe trois types d'enzymes de résistance, chacune d'entre elles conférant un phénotype de résistance spécifique aux aminosides :

- La résistance à la kanamycine traduit la présence d'une enzyme inactivatrice aminoglycoside phosphotransférase (3')-III (**I'APH (3')-III**), qui fait perdre la synergie aussi avec l'amikacine.
- La résistance à la kanamycine et à la tobramycine due à la production d'un aminoglycoside nucléotidyltransférase (4') (4'') (**I'ANT (4') (4'')-I**), fait perdre la synergie avec ces aminosides et avec l'amikacine.
- La résistance à la gentamicine due à la synthèse d'une enzyme bi-fonctionnelle, aminoglycoside acétyltransférase (6')-phosphotransférase (2'') (**I'APH (2'')-AAC (6')**), fait perdre la synergie entre les inhibiteurs de synthèse de paroi et tous les aminosides (sauf la streptomycine) (**Leclercq, 2002**).

III.3.3. Résistances aux Macrolides :

Les macrolides, lincosamides et streptogramines (MLS) appartiennent au même groupe du fait d'un mode d'action proche (inhibition de la synthèse protéique par fixation sur l'ARN 23S de la sous-unité 50S du ribosome bactérien) et d'une résistance fréquemment croisée entre ces antibiotiques (**Roland et al., 2008**).

La résistance aux MLS est due à trois mécanismes :

III.3.3.1. Modification de la cible (Méthylation ribosomale) :

Le mécanisme de résistance le plus connu et la modification de la cible ribosomale, cette cible est modifiée par une attaque enzymatique, une enzyme nommée "Méthylase" réalisant la Méthylation d'une adénine en position 2058 de l'ARNr 23S (**Robert, 2013**).

III.3.3.2. Efflux actif :

Un deuxième mécanisme de résistance est assuré par la présence d'une pompe ATP-dépendante, codée par le gène plasmidique *msrA*. Ce qui diminue l'accumulation de l'antibiotique dans la cellule (**Leclercq, 2002**).

III.3.3.3. modification de l'antibiotique :

Contrairement à la modification de la cible, l'inactivation des antibiotiques confèrent uniquement une résistance aux antibiotiques liés à la structure. Ces enzymes, modifient l'antibiotique lui-même, chez les *S. aureus* les enzymes les plus impliquées sont :

- Nucléotidyltransférase : codé par le gène *lin A*, confèrent une résistance aux Lincosamides seules, sans résistance aux Macrolides no aux Streptogamines (Quincampoix et al., 2001).
- Phosphotransférase : codées par des gènes *mph* (C) (Leclercq, 2002).

III.3.4. Résistance aux Glycopeptides :

Les deux antibiotiques présents dans la famille des glycopeptides sont la vancomycine et la teicoplanine, Ces deux molécules agissent sur le peptidoglycane des bactéries (Courvalin et al., 2006).

La résistance du *S. aureus* est liée à une diminution de la pénétration des glycopeptides dans la bactérie. Le D-alanyl-D-alanine se retrouve en abondance dans la paroi du staphylocoque et est capable de piéger et d'immobiliser les molécules d'antibiotiques lors de la phase de pénétration (Périchon et al., 2009). Cette résistance est due à une anomalie de la biosynthèse du peptidoglycane et est connue chez les souches *glycopeptide-intermediate S. aureus* (GISA) ou *vancomycine-intermediate S. aureus* (VISA). En 2002, la première souche pleinement résistante à la vancomycine a été décrite, caractérisée par une CMI élevée (> 32mg/L) et associée au gène *vanA*, résultant probablement d'un transfert horizontal d'*Enterococcus spp* (Crossley et al., 2010).

III.3.5. Autres résistances :

- **Fluoroquinolones** : Les fluoroquinolones inhibent la croissance bactérienne par arrêt de la réplication de l'ADN. Ces molécules ont une action ciblée sur les topo-isomérases (Quincampoix et Mainardi, 2001), La résistance aux ces antibiotiques est due à une modification de la cible, soit la topoisomérase IV par mutation des gènes chromosomiques *grlA* ou *grlB*, soit les sous unités de la gyrase, impliquées dans la synthèse de l'ADN bactérien, par une mutation au sein des gènes *gyrA* ou *gyrB*. Ces mutations siègent le plus souvent dans une courte région conservée appelée QRDR (quinolone resistance determining region) (Daurel et Leclercq, 2008). Ainsi qu'à un système d'efflux grâce à une protéine transmembranaire codée par le gène *norA* chromosomique (Quincampoix et Mainardi, 2001).

- **Tétracyclines** : Les tétracyclines inhibent la synthèse protéique bactérienne par la fixation réversible à la sous-unité «30S» des ribosomes empêchant l'attachement des Aminocyl-ARNt au site A du ribosome (Lavigne, 2007). Le principal mécanisme de résistance à cette famille qu'a été décrit est l'efflux actif, par les gènes tetK et tetL d'origine plasmidiques, (Berche, 1989). Ainsi que la protection de la cible par une protéine codée par le gène transposable tetM (Bismith et Leclercq, 2000).
- **Rifampicine** : La rifampicine bloque l'initiation de la transcription en inhibant sélectivement la synthèse d'ARNm par la liaison à la transcriptase. La résistance à cet antibiotique est liée à la sélection de mutants résistants au niveau de la sous-unité β de l'ARN polymérase A. (Tankovic, 1997).
- **Sulfamides et triméthoprime** : Le mécanisme de résistance résulte de l'acquisition de plasmides codant pour une dihydroptéroate synthétase ou une dihydrofolateréductase. Une modification par mutation de la dihydroptéroate synthétase ou de la dihydrofolate réductase confère, respectivement, une résistance aux sulfamides ou au triméthoprime (Daurel et Leclercq, 2008).

III.4. Mécanismes de résistance des entérobactéries :

III.4.1. Résistances aux B.Lactamines :

Les β -lactamines demeurent à l'heure actuelle les molécules les plus utilisées dans le traitement des infections dues aux entérobactéries. Cette large utilisation est principalement liée à leur faible toxicité et à leur pouvoir bactéricide. Cependant, les entérobactéries hébergent naturellement et ont acquis des résistances limitant leur activité. Ces résistances sont liées à un défaut d'accumulation au contact de la cible (les PLP ou protéines liant les pénicillines) suite à une imperméabilité ou un efflux de l'antibiotique, à des modifications des PLP ou à la production d'enzymes inactivatrices appelées β -lactamases (Courvalin et al., 2006).

III.4.1.1. Les phénotypes de résistance naturelle :

Le principal mécanisme de résistance des entérobactéries aux β -lactamines est la production de β -lactamases (Frédéric et al., 2012). Elle est observée naturellement dans la plupart des espèces. Ces enzymes naturelles sont des enzymes à sérine active appartenant soit à la classe A de la classification d'Ambler et sensibles in vitro à l'activité des inhibiteurs de β -

lactamases utilisés en thérapeutique comme le clavulanate, le tazobactam et le sulbactam, soit à la classe C et résistantes à ces inhibiteurs (Robina et al., 2012).

Ces β -lactamases, de même classe ou non, peuvent avoir des spectres hydrolytiques variables selon l'espèce bactérienne et des systèmes de régulation peuvent parfois contrôler leur expression. Enfin on observe dans quelques espèces la production naturelle de plusieurs β -lactamases. Tous ces paramètres expliquent la diversité des phénotypes de résistance naturelle observés chez les entérobactéries (Courvalin et al., 2006).

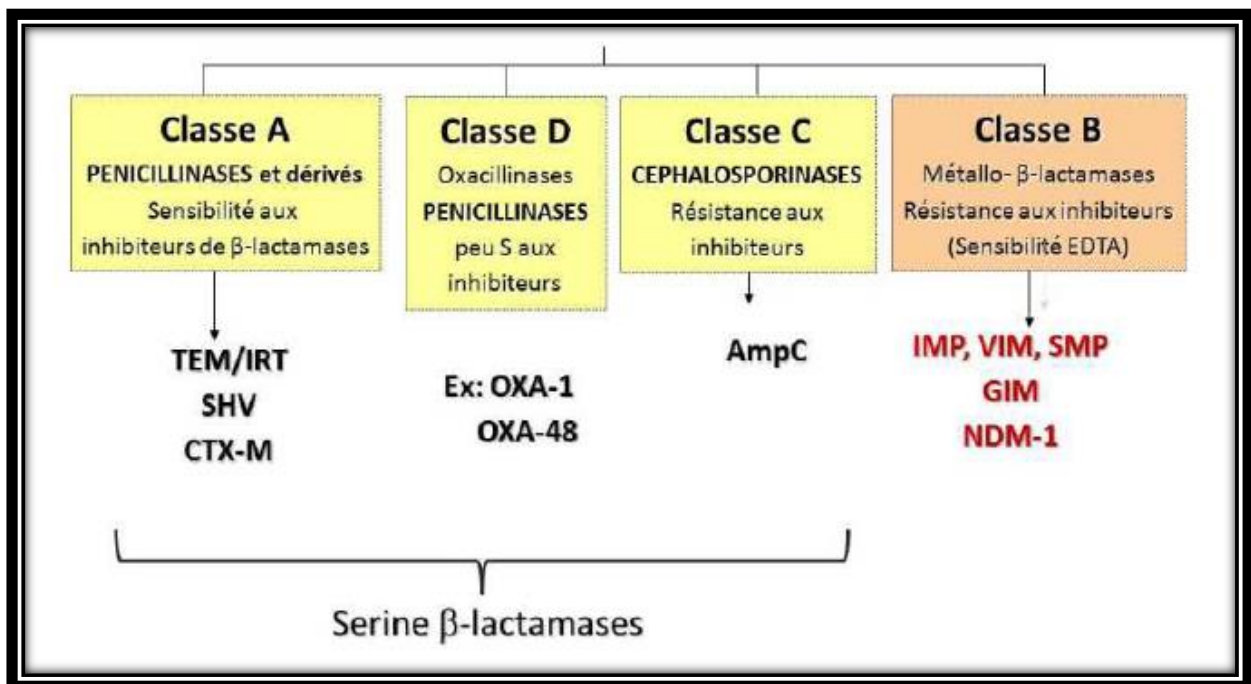


Figure 13. Différentes classes de bêta-lactamases selon la classification d'Ambler (Fanny, 2015).

III.4.1.2. Les phénotypes de résistance acquis :

III.4.1.2.1. Résistances non enzymatiques :

A. Modification de la cible : Des modifications des PLP par mutation ont été impliquées dans la résistance aux β -lactamines. Une diminution de la production de la PLP1A a été associée à la résistance à l'imipénème et au mecillinam chez *Proteus mirabilis*. Ces mutations restent rares chez les entérobactéries (Robina et al., 2012).

B. Diminution de la perméabilité : La modification ou la perte de porine est assez fréquente chez les entérobactéries. Trois phénotypes de résistance sont associés à ces modifications: (i) une résistance de bas niveau à la céfoxitine, associée ou non à une résistance de bas niveau aux céphalosporines de 1ère et 2ème génération, (ii) une résistance isolée aux céphalosporines de 4ème génération chez des souches

hyperproductrices de céphalosporinases et (iii) une résistance aux carbapénèmes chez des souches hyperproductrices de céphalosporinases ou de BLSE (Robina et al., 2012).

C. Hyperproduction de système d'efflux : L'implication des systèmes d'efflux dans la résistance aux β -lactamines a été clairement identifiée dans plusieurs études en particulier chez *Klebsiella pneumoniae*. Cependant ce type de mécanisme touchant préférentiellement la céfoxitine et les Céphalosporine de 2ème génération semble difficile à distinguer du point de vue phénotypique des résistances par modification des porines (Robina et al., 2012).

III.4.1.2.2. Production de β -lactamases :

A. Pénicillinases : Elles hydrolysent les pénicillines mais épargnent la plupart des céphalosporines (sauf les céphalosporines de première génération), les monobactames, les carbapénèmes. Elles sont sensibles aux inhibiteurs (acide clavulanique et tazobactam) (Mammedi, 2008).

Les pénicillinases chromosomiques sont constitutives d'espèces, et confèrent à ces bactéries une résistance naturelle. Au contraire des enzymes inductibles, ces enzymes sont produites en permanence au sein de la bactérie. On les retrouve par exemple chez *Klebsiella pneumoniae*. Le bas niveau de production de ces enzymes fait que les bactéries sont résistantes aux amino- et carboxypénicillines, mais restent sensibles aux autres β -lactamines (Calgagno et al., 2011).

Les pénicillinases plasmidiques confèrent à la bactérie une résistance acquise. Ces pénicillinases plasmidiques ne diffèrent des pénicillinases chromosomiques qu'au niveau de leur production beaucoup plus élevée, induisant une hydrolyse des uréidopénicillines et céphalosporines (Decoster, 2014).

B. β -lactamase à spectre étendu (BLSE): Les BLSE sont des enzymes correspondent à la mutation de certaines pénicillinases, plasmidiques, qui présentent un potentiel de diffusion et une prévalence justifiant une surveillance épidémiologique (Decoster, 2014). Elles confèrent

une résistance à toutes les pénicillines, aux céphalosporines de 1ère et 2ème génération et à au moins une céphalosporine de 3/4ème génération (C3/4G) ou à l'aztréonam. La sensibilité aux associations pénicillines inhibiteurs de β -lactamases est souvent conservée. Cependant, le phénotype de résistance varie avec la nature de la BLSE produite et selon leur niveau de production. L'association pipéracilline-tazobactam est l'association pénicilline-inhibiteur la plus souvent active (Robina et al., 2012).

On les trouve surtout chez *Klebsiella pneumoniae* et plus rarement chez *Enterobacter*, ou *Escherichia coli* (Decoster, 2014).

C. Céphalosporinase : Ce sont des β -lactamases chromosomiques produites naturellement à bas niveau par un certain nombre d'espèces. Leur localisation est périplasmique. On les retrouve chez les *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*. Elles rendent ces espèces résistantes aux aminopénicillines et aux C1G mais n'altèrent pas la sensibilité à la plupart des C2G, aux C3G ainsi qu'aux acyluridopénicillines, monobactames et carbapénèmes (Decoster, 2014).

La production de céphalosporinase chromosomique est souvent inductible. Le gène qui régule leur production est soumis au contrôle d'un répresseur dont l'action peut être levée par des "inducteurs" : le gène est alors activement transcrit et la production de l'enzyme augmente. Ces inducteurs sont des β -lactamines (imipénème, céfoxitine) (Mammedi, 2008).

D. Carbapénèmase : Les carbapénèmes demeurent les β -lactamines dont le spectre d'activité est le plus large. Chez les entérobactéries, la résistance aux carbapénèmes peut résulter de mécanismes combinés associant des β -lactamases ayant une très faible activité de carbapénèmase et une diminution de perméabilité de la membrane externe, ou de la présence de véritables carbapénèmases. Ces dernières peuvent être de type KPC, de type métallo-enzymes (VIM, IMP, etc.), ou encore de type oxacillinase, OXA-48 étant l'une des dernières carbapénèmases décrites chez les entérobactéries. Citons également très récemment l'inquiétante émergence de la métallo- β -lactamase NDM-1. Toutes ces β -lactamases sont de détection difficile et peuvent contribuer à la multirésistance, source d'impasses thérapeutiques (Patrice, 2010).



Chapitre 02
Partie expérimentale

I. Matériel et Méthode

I.1.Lieu et durée de l'étude

Cette étude a été réalisée au niveau du laboratoire de microbiologie de la faculté des sciences de la nature et de la vie de l'université de Kasdi Merbah à Ouargla, durant la période allant du 19 Février jusqu'au 30Mai 2019.

I.2.Matériel

I.2.1.Souches étudiées:

Dans notre travail un total de 77 de souches bactériennes a été étudié, isolées à partir des prélèvements pathologiques (ECBU, Pus, Crachat, Environnement, sécrétion pulmonaire, sonde d'intubation, personnel, sonde d'aspiration, sonde urinaire, cathéter) du service de réanimation du CHU de Ouargla.

Antibiotiques

Tableau 2. Les antibiotiques testés sur Entérobactéries

La famille		Les antibiotiques	La charge
Les β -lactamines	Pénicilline A	Amoxicilline (AML)	25 μ g
		Amoxicilline+Acide clavulanique (AMC)	30 μ g
	Carboxypénicilline	Ticarcilline (TIC)	75 μ g
		Ticarcilline+Acide clavulanique (TCC)	75+10 μ g
	Uréidopénicilline	Pipéracilline (PRL)	100 μ g
	C1G	Céfalotine (KF)	30 μ g
	C2G	Céfoxitine (FOX)	30 μ g
	C3G	Céfotaxime (CTX)	30 μ g
		Céftazidime (CAZ)	30 μ g
	Carbapénème	Imipinème (IMP)	10 μ g
Monobactame	Aztréoname (AT)	30 μ g	
Les Aminosides	Gentamycine (CN)	10 μ g	
	Tobramycine (TOB)	10 μ g	
	Amikacine (AK)	20 μ g	
Fosfomycine	Fosfomycine (FF)	200 μ g	
Cycline	Tétracycline (TE)	30 μ g	
fluoroquinolone	Ceprofloxacine (CIP)	5 μ g	
Polymyxine	Colistine (CT)	10 μ g	

Tableau 3. Les antibiotiques testés sur les Staphylocoques :

La famille		Les antibiotiques	La charge
Les β -lactamines	Pénicillines	Pénicilline G (P)	10 μ g
		Amoxicilline (AML)	25 μ g
		Amoxicilline+acide clavulanique (AMC)	30 μ g
		Oxacilline (OX)	5 μ g
	C2G	Céfoxitine (FOX)	30 μ g
Les Macrolides		Erythromycine (E)	2 μ g
		Lincomycine (L)	2 μ g
		Pristinamycine (PR)	15 μ g
Les Aminosides		Gentamycine (CN)	10 μ g
		Kanamycine (K)	30 μ g
		Tobramycine (TOB)	10 μ g
Les Glycopeptides		Vancomycine (VA)	30 μ g
		Teicoplanine (TEI)	30 μ g
Fosfomycine		Fosfomycine (FF)	200 μ g
Ansamycines		Rifampycine (RIF)	30 μ g
Cycline		Tétracycline (TE)	30 μ g
Quinolones		Oflaxacine (OFX)	5 μ g
Triméthoprim		Triméthoprim sulfaméthoxazole (SXT)	26 μ g

I.3.1.Méthodes:**I. 3.1. Revivification et purification des souches:**

La revivification des souches à été réalisée en milieu liquide BN et BHIB dont la composition est mentionnée dans l'annexe 1, durant 24h à 37°C. La purification a été effectuée par un passage successif sur milieu liquide et solide (Chapman pour les *Staphylococcus* et MacConkey ou Hektoen pour les entérobactéries).

I.3.2. Identification bactérienne :

L'identification comporte une série d'étape, se succédant le plus souvent dans un ordre déterminé, dont la coloration de Gram est l'étape clé dans notre travail, cette étape de l'examen direct est essentielle pour apprécier la présence et la morphologie des germes et permet de classer les bactéries en deux grandes catégories (Gram + et Gram -).

➤ **Coloration de Gram** La coloration de Gram est la coloration de base en bactériologie, c'est une double coloration qui permet de différencier les bactéries non seulement d'après leur

forme, mais surtout d'après leur affinité pour les colorations liée à la structure générale de leur paroi.

Réalisation de la coloration de Gram

1. Etalement à partir des milieux de culture : On étale une petite goutte de culture en milieu liquide en un film mince et régulier.
2. fixation par la chaleur : La lame, est passée dans une flamme chauffante
3. Recouvrir la lame de violet de Gentiane durant une minute.
4. Laver à l'eau.
5. Recouvrir la lame d'une solution de lugol durant 30 secondes.
6. Laver à l'eau.
7. Recouvrir la lame d'alcool (90°) durant 10 secondes.
8. Laver rapidement et recouvrir la lame de Fuchsine basique durant 15 à 30 secondes.
9. Observer après séchage à l'immersion (objectif $\times 100$) et à pleine lumière.

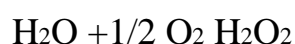
Résultats

- Les bactéries à Gram positif apparaissent violettes.
- Les bactéries à Gram négatif sont roses.

I.3.2.1. Identification des Staphylocoques

➤ **Recherche de la catalase (Garnier et Denis, 2007)** La catalase à la propriété de décomposer l'eau oxygénée avec dégagement d'oxygène .C'est l'action directe de l'enzyme qui est mise en évidence dans la masse bactérienne.

On prend une goutte d'eau oxygénée (H₂O₂) à 10 volumes qu'on dépose sur une lame avec une colonie bien distincte de culture jeune de 24 h, le dégagement immédiat de bulles d'oxygène exprime la présence d'une catalase.



➤ **Recherche de la coagulase (Garnier et Denis, 2007)** La coagulase libre est présente chez *S. aureus*, mais aussi peut être produite par *S.intermedius* ou *S.hyicus*. Ce test consiste à mettre en évidence la coagulase libérée dans le milieu extérieur. La détection de cette

coagulase s'effectue en ajoutant dans un tube à hémolyse 0.5 ml de plasma humain et 0.5 ml d'une culture de staphylocoques de 24 h en bouillon. Le mélange est placé à l'étuve à 37°C et est incubé pendant 24 heures. Les souches de *S. aureus* provoquant la coagulation du plasma le plus souvent les trois premières heures, un test positif se traduit par la formation d'un coagulum.

I.3.2.2. Identification des entérobactéries :

L'identification des souches à Gram négatif a porté sur une série de tests biochimiques. Les tests biochimiques ayant servi à l'identification sont :

➤ **Galerie biochimique classique (Denis, 2007)**

A. Milieu TSI : La pente du milieu TSI est ensemencée par stries et le culot par piqure centrale. Après, une incubation à 37°C pendant 24 heures.

- Le virage du culot au jaune traduit la fermentation du glucose.
- La présence de bulles de gaz signifie la fermentation avec production du gaz.
- Le virage de la pente au jaune traduit l'utilisation du lactose ou saccharose ou les deux à la fois.
- Une coloration noire, signifie la production d'hydrogène sulfuré (H₂S).

B. Utilisation du citrate : La pente du milieu Citrate de Simmons est ensemencée avec une strie sur toute la surface. Incubation à 37°C, pendant 24 heures. Une réaction positive se traduit par une alcalinisation du milieu en le faisant virer au bleu.

C .Mise en évidence de l'uréase, tryptophane désaminase (TDA) et la production d'indole : Ce test consiste à inoculer dans le milieu urée indole des colonies bactériennes identiques, suite à une incubation de 24 heures à 37°C, la révélation de la présence de l'uréase se traduit par une alcalinisation du milieu d'où une coloration rose rouge. L'addition du réactif de Kovacs montre la production de l'indole qui se traduit par un anneau rouge en surface du milieu. La désamination du tryptophane se manifeste par une coloration brune après l'adjonction de perchlorure de fer.

D .Etude des voies de fermentation de glucose (test RM et VP) Nous avons utilisé le milieu Clark et Lubs qui permet l'étude des produits de fermentation du glucose. Nous

l'avonsensemencé avec la souche bactérienne à analyser. Après avoir incubé à 37°C pendant 24 heures nous avons partagé le milieu en deux tubes pour pratiquer les deux tests :

- **Test VP (Vosges-Proskauer)** : la mise en évidence de la production d'acétoïne au cours de la fermentation par la voie du butane-diol en présence de réactif VP (en ajoutant quelques gouttes du réactif VP1 et le même volume du réactif VP2), l'acétoïne donne une coloration rouge en milieu très oxygéné. La lecture s'effectue après quelques minutes.
- **Test du rouge de méthyle** : en additionnant 2 à 3 gouttes de rouge de méthyle, la mise en évidence des fermentations acides mixtes par acidification d'un milieu glucosé et l'apparition d'une couleur rouge. La lecture est immédiate.

I.3.2.3. L'antibiogramme :

Nous avons testé la sensibilité de toutes les souches identifiées vis-à-vis des antibiotiques (**Tableau 02 et 03**) par la méthode d'antibiogramme standard par diffusion sur gélose Muller-Hinton selon les recommandations du Comité Française de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CFA-SFM) (**Communiqué CA-SFM, 2015**).

- **Milieu de culture** : L'antibiogramme est réalisé sur la gélose Mueller Hinton (MH). L'épaisseur de la gélose est de 4 mm. Les boîtes sont ensuite séchées à 37°C pendant 15 à 20 mn afin d'éliminer l'excès d'humidité.
- **Inoculum** : A partir d'une culture pure de 24h sur milieu d'isolement, des colonies bien isolées et parfaitement identiques sont prélevées à l'aide d'une anse de platine (3 à 5 colonies), ensuite déchargées dans 5 ml d'eau physiologique stérile et bien homogénéisées. L'opacité de l'inoculum doit être équivalente à 0,5 Mac Farland ou à une densité optique de 0,08 à 0,13 à 625 nm (ce qui correspond à environ 108 UFC/ml).
- **Ensemencement** : Un écouvillon stérile est trempé dans la suspension bactérienne diluée à 1/10 (107 UFC/ml), puis l'écouvillon est frotté sur la totalité de la surface des boîtes contenant la gélose MH, de haut en bas, en stries serrées. L'opération est répétée deux à trois fois, en tournant la boîte de 60° à chaque fois sans oublier de faire pivoter l'écouvillon sur lui-même et en le passant sur la périphérie de la gélose.
- **Application des disques d'antibiotiques** : Les disques d'antibiotiques à tester sont déposés à la surface de la gélose, à l'aide d'une pince stérile à distance de 15 à 20 mm. Enfin, l'incubation est effectuée à 37°C/24h.

- **Lecture :** Après incubation, nous avons mesuré les différents diamètres des zones d'inhibition obtenus autour des disques d'antibiotiques. L'interprétation en sensible (S), intermédiaire (I), ou résistante (R) est effectuée selon les critères définis par le CA-SFM/EUCAST, 2014

A. Détection phénotypique des mécanismes de résistance des staphylocoques:

- **Principe :** Le Staphylocoque doré méticilline résistant (MRSA) est *un staphylocoque doré* sur lequel certains antibiotiques ont perdu leur efficacité. Selon les recommandations du CA-SFM, la détection de la résistance nécessite l'emploi de conditions particulières. Il faut modifier les conditions du test en utilisant un fort inoculum et un milieu Mueller-Hinton hypersalé incubé à 37 °C (ou un milieu Mueller-Hinton incubé à 30 °C) (CA-SFM, 2008).
- **Technique :** On a utilisées la méthode par diffusion en milieu gélosé ou « méthode des disques » sur gélose de Mueller-Hinton sur laquelle l'inoculum de la suspension bactérienne été ensemencé puis on a déposé les disques d'oxacilline penicilline , amoxicillin et amoxicillin plus acide clavulanique (Figure 14). Les boîtes sont par la suite incubées à 30 °C pendant 24 h.
- **Lecture :** Les critères d'interprétation sont : ≥ 27 mm, sensible à l'oxacilline ; < 25 mm, résistant à l'oxacilline.

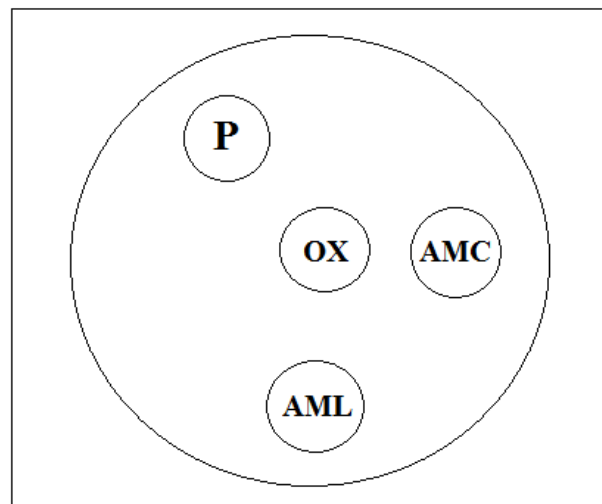


Figure 14. Test de détection des SARM

B. Détection phénotypique des mécanismes de résistance aux β -lactamines des entérobactéries

Test de synergie

- **Principe :** Le teste de synergie permet la détection de BLSE chez une souche donnée. Ces enzymes peuvent être mises en évidence par la méthode des disques, qui consiste à rechercher une image de synergie entre un disque d'antibiotique contenant un inhibiteur de β -lactamase et les disques de céphalosporines de troisième génération (CTX, CAZ) et ATM. Cette image dite en "bouchon de champagne"(Drieux et al., 2008 ; Tzelepi et al., 2000).
- **Technique :** La recherche de BLSE est fait dans les conditions standard de l'antibiogramme, puis en disposant les disques d'ATB: un disque d'AMC et les disques de C3G (CTX, CAZ) et l'ATM à une distance de 20 à 30 mm sur les boîtes de Pétri (Figure 15). Incubation pendant 18 heures à $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$.
- **Lecture :** La production des enzymes BLSE se traduire par l'apparition d'une image de synergie ou bouchon de champagne entre les disques d'AMC et les C3G.

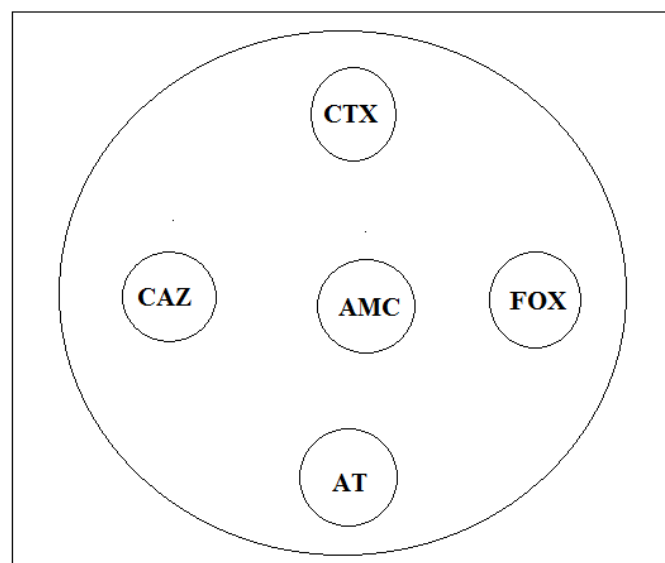


Figure 15. Disposition des disques d'antibiotiques pour le test de synergie

Test du double disque : (appelé aussi test espagnol):

- **Principe:** Ce test consiste à rechercher une augmentation de la zone d'inhibition d'un disque de C3G, précédé par l'application d'un disque contenant l'AMC, comparé à un autre

disque portant la même céphalosporine et placé côte à côte sur la gélose de Mueller-Hinton (Rahal *et al.*, 2005).

- **Technique:** On procède de la même manière que la technique d'antibiogramme dans la préparation de l'inoculum et l'ensemencement, puis on place deux disques d'antibiotiques : un disque d'AMC et un disque de CTX (C3G) à une distance de 25 mm selon la figure 16.

On laisse diffuser à la température ambiante du laboratoire pendant une heure de temps et on remplace le disque d'AMC par un disque de CTX (C3G). On incube pendant 18 h à $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$.

- **Lecture:** Le test du double disque est considéré positif quand le diamètre d'inhibition du disque de céphalosporine de troisième génération appliqué après pré-diffusion du disque de l'AMC est supérieur ou égale de 4 à 5 mm par rapport au diamètre d'inhibition du disque de céphalosporine de 3^{ème} génération.

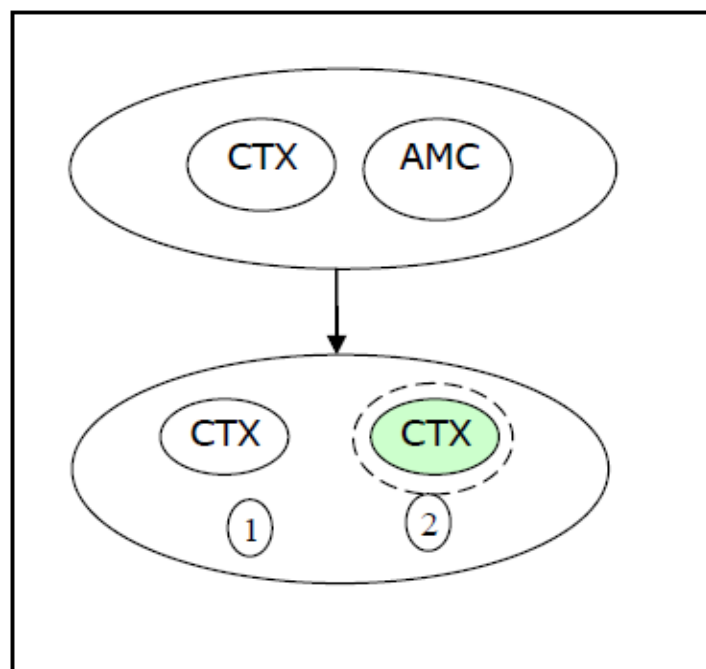


Figure 16. Schéma de détection de BLSE par le test du double disque

(Rahal *et al.*, 2005).

Test à la cloxacilline :

- **Principe:** Le test cloxacilline est effectué pour identifier une BLSE associée à une céphalosporinase dérégulée. La cloxacilline ajoutée au milieu pour antibiogramme Mueller-Hinton inhibe très fortement toutes les céphalosporinases hyperproduites (Philippon et Arlet, 2006; Drieux et al., 2008).

Si un tel mécanisme de résistance est présent on constate en comparant les boîtes de Pétri contenant le milieu Mueller-Hinton à la cloxacilline une restauration de l'activité de β -lactamases et apparition de l'image de synergie en bouchon de champagne recherchée.

- **Technique:** On procède de la même manière que la technique de l'antibiogramme sauf le milieu gélosé de Muller Hinton utilisé dans cette technique est mélangé avec une concentration de cloxacilline 0,25 mg/ml, pour cela il faut dissoudre 25 mg de cloxacilline dans 10ml d'eau distillée ; puis 2 ml de cette concentration est mélangé avec 18 ml du milieu Mueller-Hinton.

II. Résultats et Discussion

II.1. Résultats

II.1.1. Souches bactériennes:

Durant notre travail de 19 Février jusqu'au 30 Mai 2019, un total de 63 bacilles à Gram négatif (82%) et 14 cocci à Gram positif (18%) ont été identifiés (Figure 17),

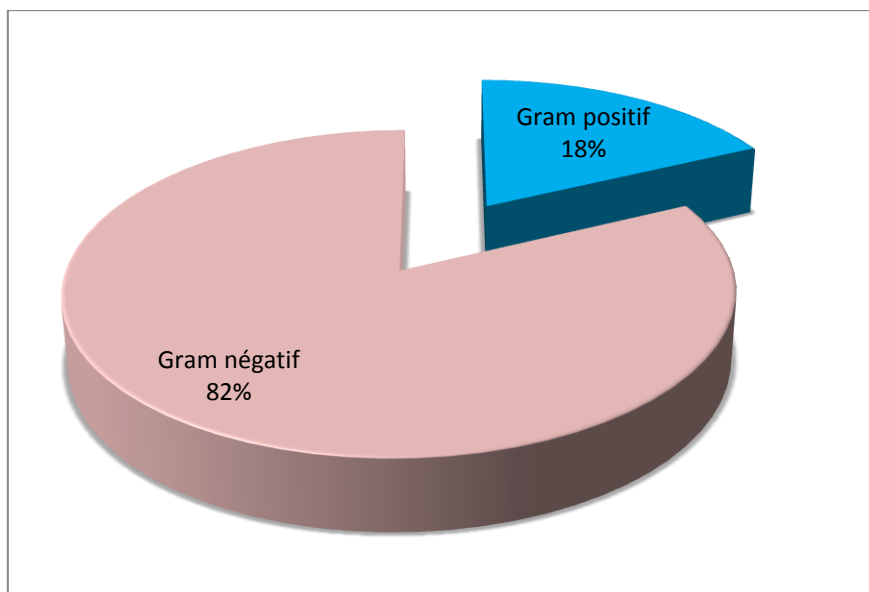


Figure 17. Répartition des bactéries selon le Gram

Répartition des entérobactéries par genre :

La distribution par genre des souches d'entérobactéries identifiées est présentée dans la Figure 18 suivante. Parmi les 63 souches d'entérobactéries, la dominance a été attribuée au genre *Escherichia. Sp* (38.09%), suivie par *Klebsiella. Sp* (33.33%), *Proteus. Sp* (9,52%) *Enterobacter. Sp*, *Morganella.sp* et *Serratia. Sp*(4.76%) *Providencia. Sp* (3.17%) et 1,53% pour *Citrobacter. Sp*.

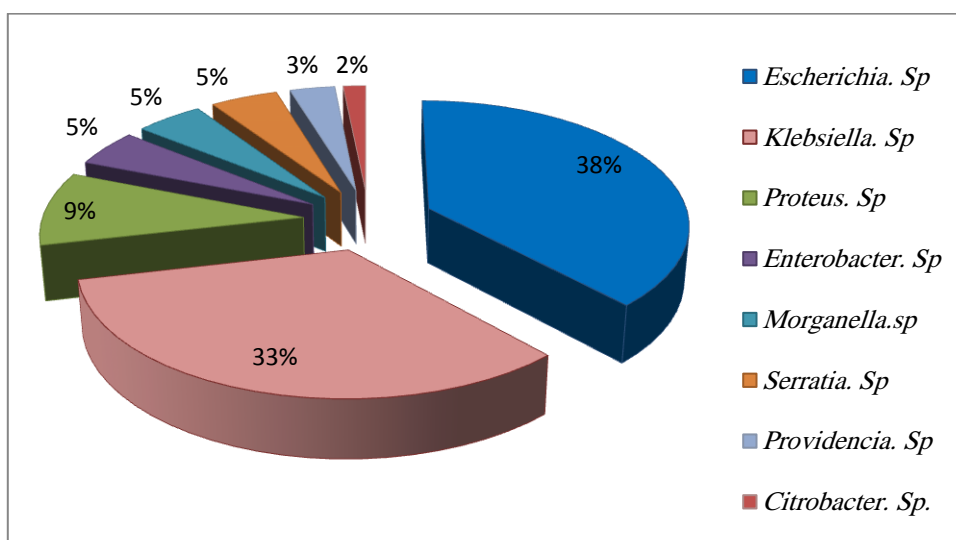


Figure 18. Répartition des souches d'entérobactéries par genre.

Répartition des souches de *Staphylococcus*

Notre étude nous a permis d'isoler 07 souches (50%) qui se sont avérées des cocci à Gram positif, immobiles, aéro-anaérobies facultatives possédant une catalase, une coagulase ce qui a permis de les assigner à l'espèce *Staphylococcus aureus* et 07 souches (50%) des *Staphylocoques* à coagulase négative (figure 19).

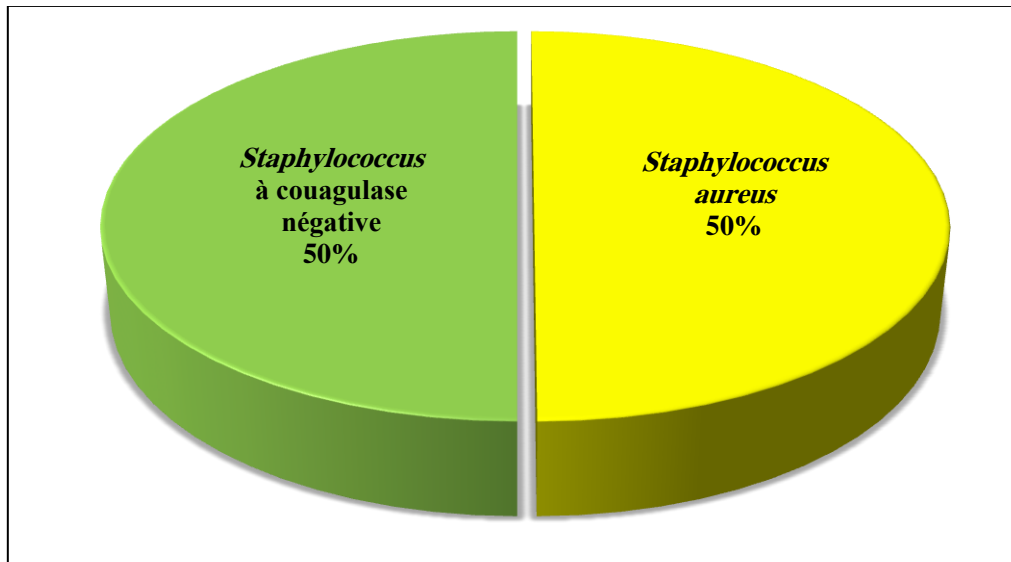


Figure 19. Répartition des souches de *Staphylococcus* selon la coagulase

II.1.2. Etude phénotypique

II.1.2.1. Identification bactérienne

Identification des *Staphylocoques* :

Aspect des colonies : Sur le milieu de Chapman, les colonies présentent l'aspect macroscopique caractéristique du genre *Staphylococcus* sur ce milieu, les colonies de *Staphylococcus* apparaissent souvent pigmentées et entourées d'une auréole jaune dans le cas où le mannitol est fermenté, si non les colonies sont de couleur blanche. Les colonies sont arrondies à bords régulier de 1 à 2 mm de diamètre après 24h d'incubation à 37C.

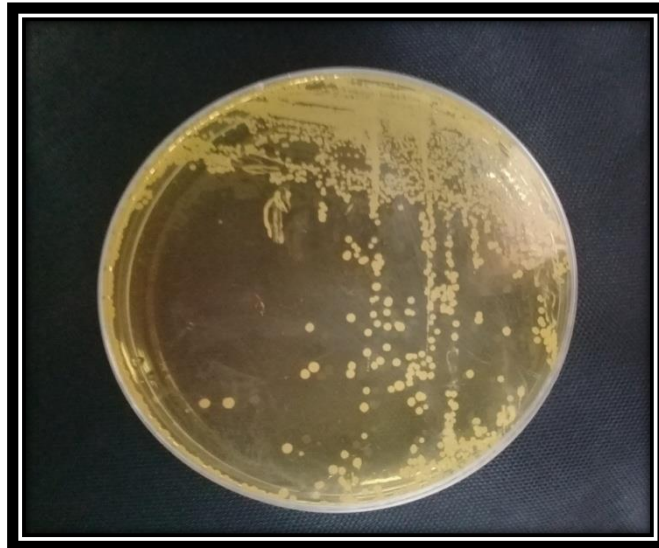


Figure 20. Aspect des colonies de *staphylococcus* sur milieu Chapman

- **Coloration du Gram :** La coloration de Gram des colonies isolées sur milieu de Chapman, nous a permis de donner l'aspect des bactéries, qui est sous la forme de cocci en amas (grappe de raisin) ou en diplocoques.

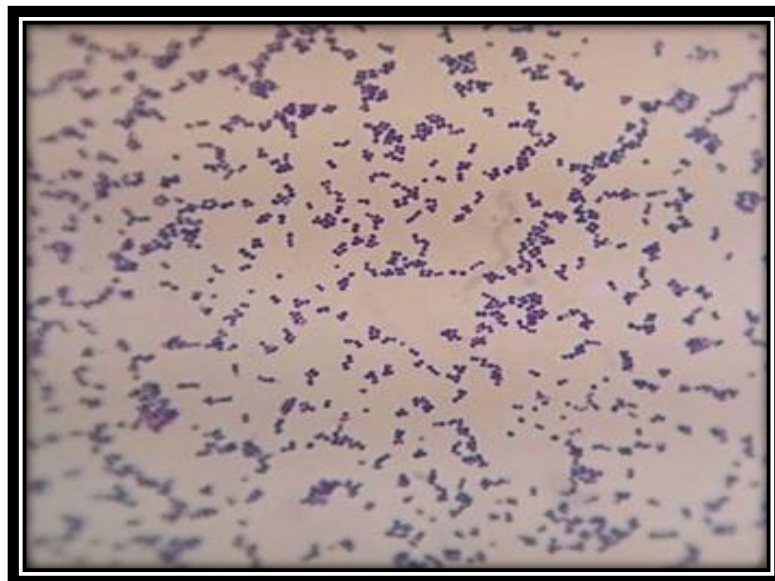


Figure 21. Observations microscopiques des souches de *Staphylocoques* après une coloration de Gram à grossissement x100.

- **Test catalase :** Les tests de catalase étaient positifs pour l'ensemble des bactéries gram positif isolé à partir de milieu Chapman.



Figure 22. Photo de la production de catalase par les cocci à Gram positif

- **Test coagulase :** Le test coagulase est un test clé pour l'identification du genre de *Staphylococcus*. Les souches de *staphylocoques aureus* montrent un coagulase positive alors que les souches de *staphylococcus sp* ont un coagulase négative.

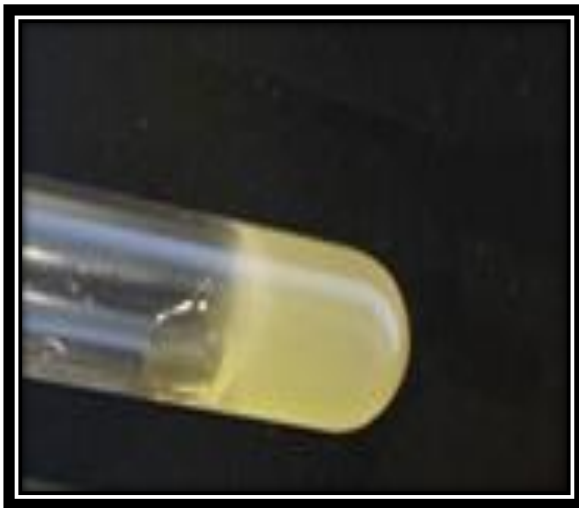


Figure 23. Photo d'observation du test de coagulase libre (coagulase positive)

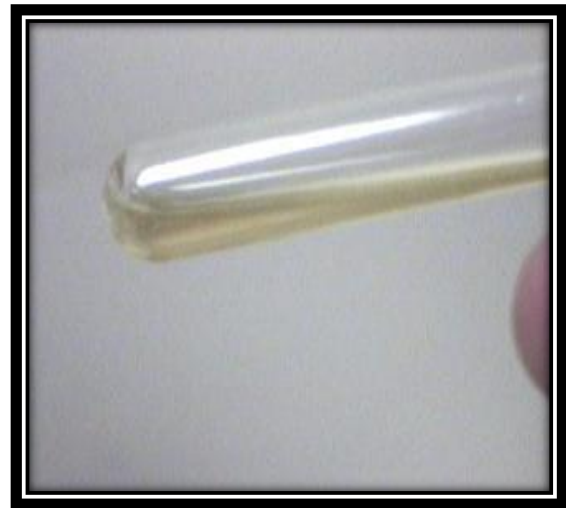


Figure 24. Photo d'observation du test de coagulase libre (coagulase négative)

II.1.2.2. Identification des entérobactéries :

- **Aspect des colonies :** Sur le milieu de Hektoen après 24 h d'incubation, les colonies caractéristiques aux bactéries fermentant qui fermentent l'un ou les trois sucres présent dans le milieu (lactose, saccharose, salicine) apparaissent habituellement lisses, brillantes, ces bactéries forment des colonies de couleur "saumon". Alors que sur le milieu Mac Conkey après la fermentation de lactose, les colonies apparaissent lisses, brillantes et avec un couleur violet.

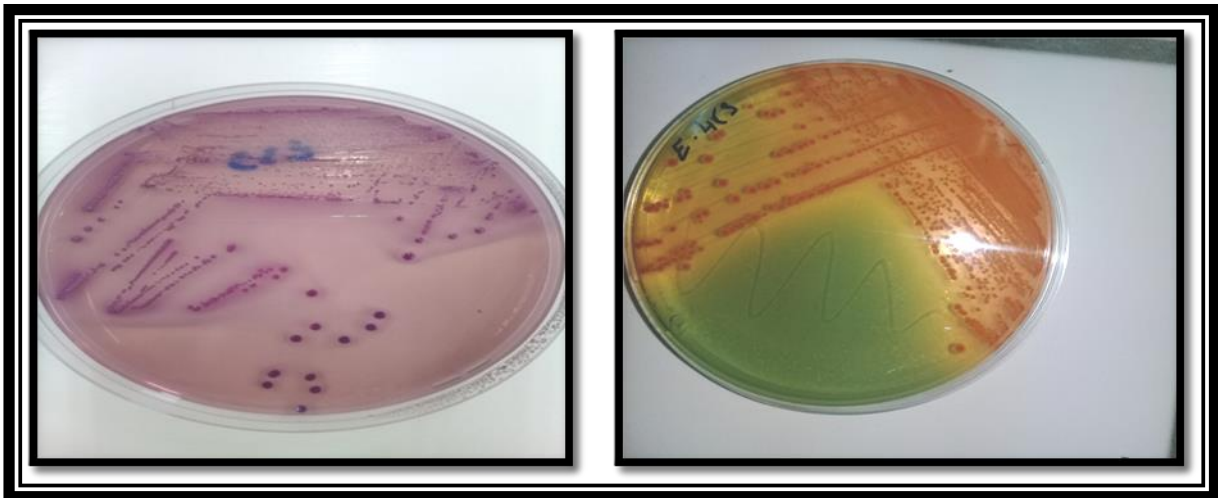


Figure 25. Aspect des entérobactéries sur milieu Mac Conkey

Figure 26. Aspect des entérobactéries sur milieu Hektoen

- **Coloration de Gram :** La coloration de Gram des colonies isolées sur milieu Hektoen, Mac Conkey

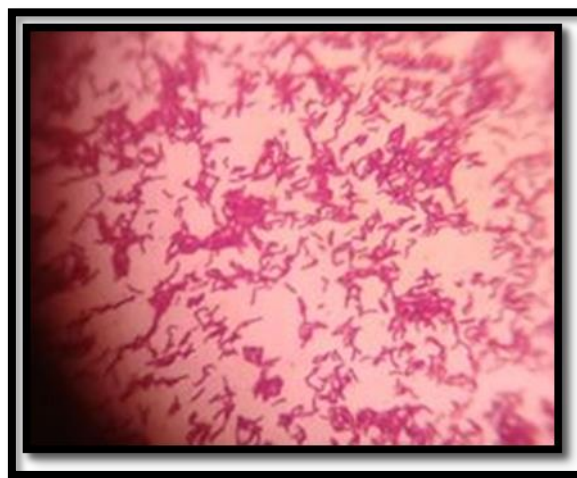


Figure 27. Coloration de Gram des entérobactéries à grossissement x100.

- **Identification par la galerie biochimique classique :** la galerie classique nous a permis d'identifier particulièrement les bactéries de la famille des *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *klebsiella.sp*, *proteus.sp*, *morganella.sp*, *providencia.sp*, *Entérobacter.sp*, *Serratia.sp*, *Citrobacter.sp*) par l'étude de leurs caractères biochimique (test d'indole, rouge de méthyl, test de Vosges Proskauer, test de citrate, TSI, mannitol mobilité).



Figure 28. Résultats de quelques tests de la galerie biochimiques classiques

II.3. Etude de la sensibilité aux antibiotiques

II.3.1. Antibiogramme par diffusion de disques sur un milieu gélosé pour les *Staphylocoques*

Sur l'ensemble des souches de *Staphylococcus* étudiées, les résultats (figure 29) révèlent une résistance importante des souches aux: pénicilline avec (85%), à l'oxacilline avec un pourcentage dépasse les (50%) et aussi une résistance remarquable a la vancomycine avec (28%) qui doit être signalé car la vancomycine est utilisé comme dernier recours dans l'antibiothérapie des infections causé par *Staphylococcus aureus*.

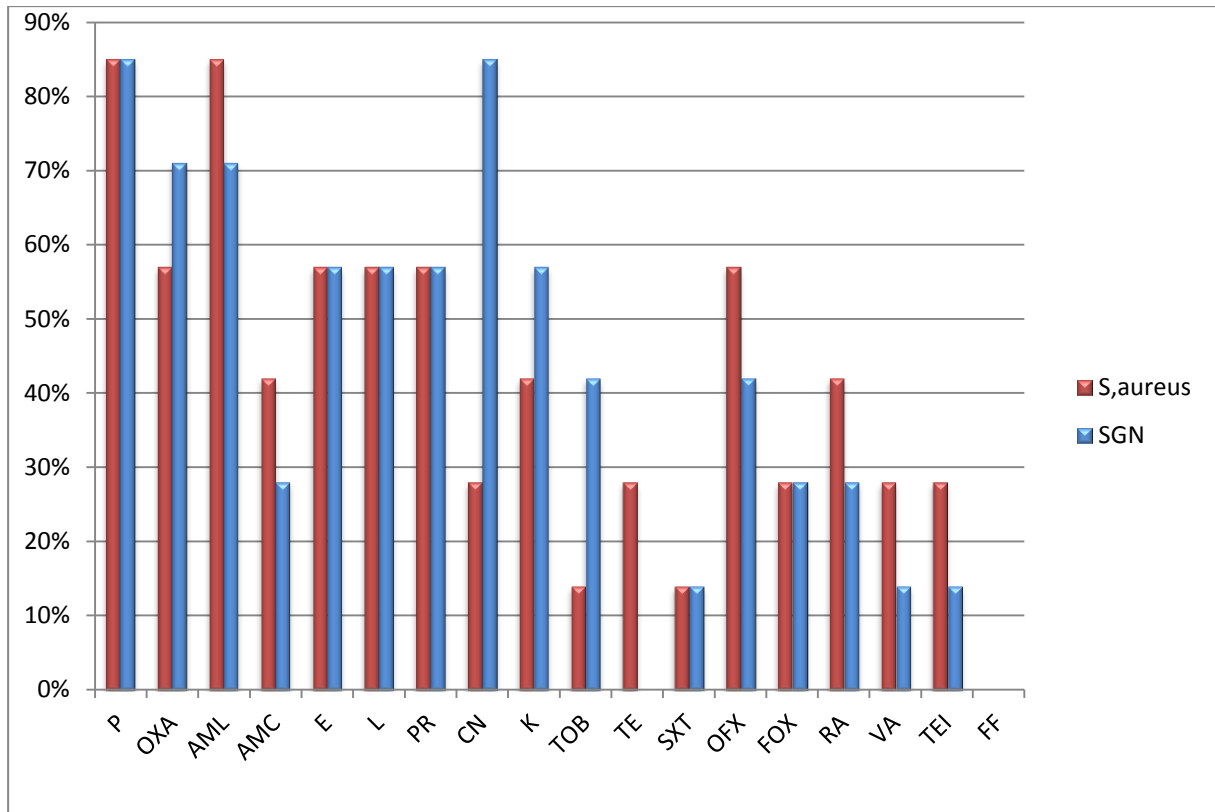


Figure 29. Taux de résistance des *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus* à couagulase négative étudiée

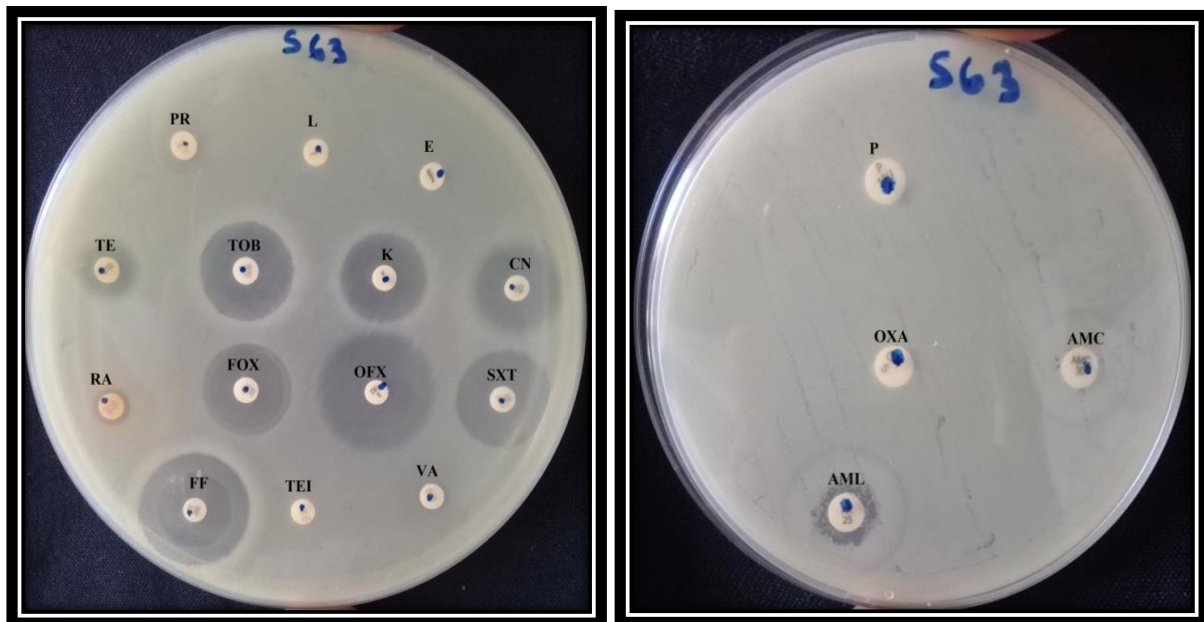


Figure 30. Antibiogramme d'une souche *staphylococcus aureus* (*Staph. 63*) isolée à partir de sécrétion pulmonaire

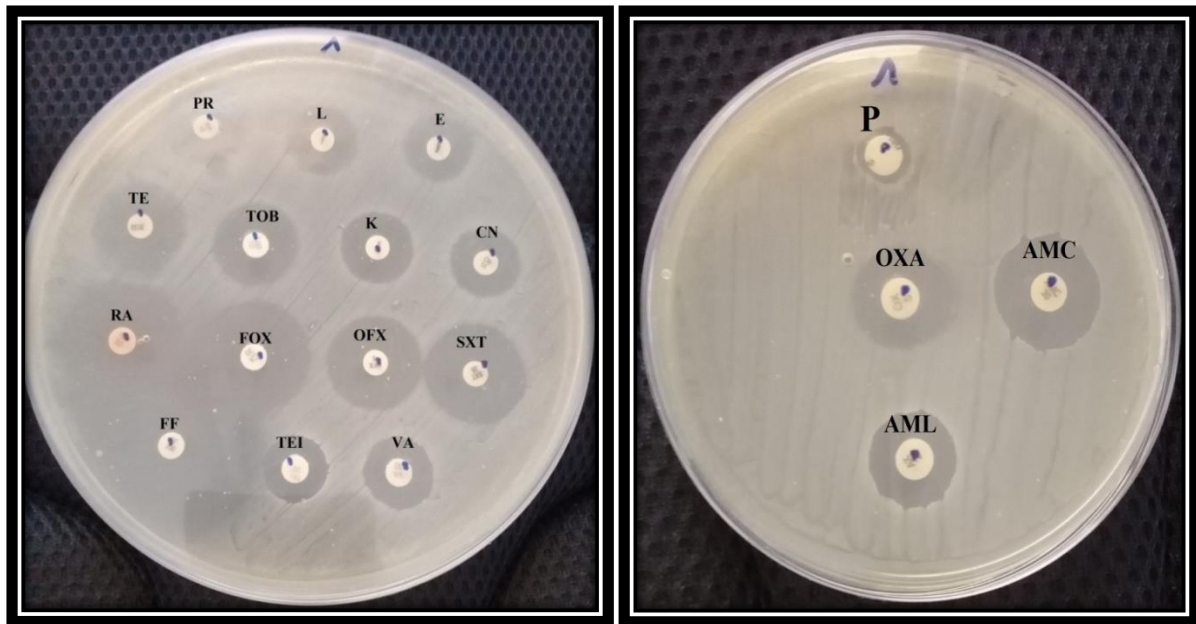


Figure 31. AntibioGramme d'une souche de *Staphylococcus* à couagulase négative (*Staph. 01*) isolée à partir de sécrétion pulmonaire

II.3.1.1. Test de méthicilino-résistance :

Sur les 07 souches de *S.aureus* identifiées, le test de diffusion du disque d'Oxacilline (figure 32) nous ont permis de détecter 04 souches de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline, soit un taux de 57 % (figure 33).

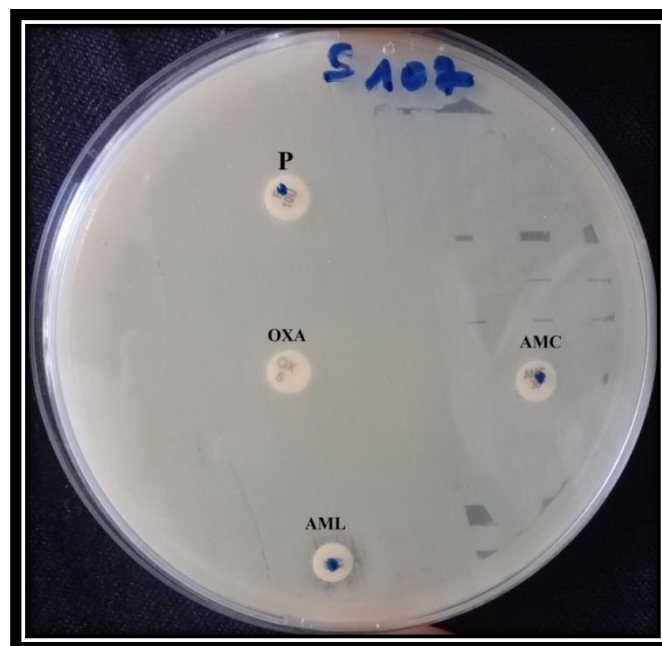


Figure 32. Résultat du test de détection de la méthicilino-résistance de la souche *S.aureus* (*Staph.107*) isolée à partir d'un cathéter veineux périphérique.

II 3.1.2. Taux de résistance des SARM et SASM :

Sur l'ensemble des *staphylococcus aureus* testé 57% des souches sont méthicilino-résistantes (résistantes à l'oxacilline), et 43% souches n'expriment pas une résistance à ce dernier (figure 33).

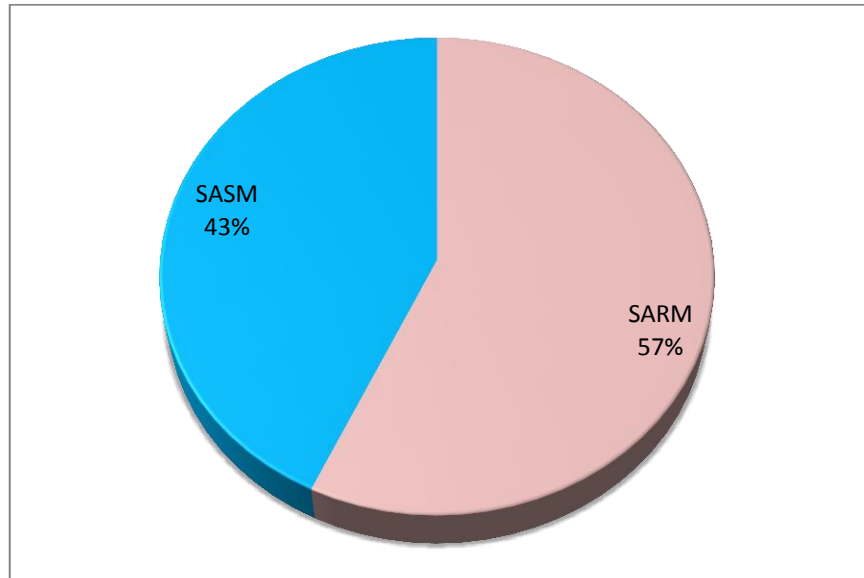


Figure 33. Répartition des SARM et SASM isolées.

L'histogramme I (figure 34) illustre le caractère résistant des souches de *S. aureus* résistantes à la méticilline (SARM) présentant une résistance croisée aux β -lactamines qui s'étend à d'autres familles d'antibiotiques réduisant ainsi le choix des molécules thérapeutiques.

La totalité des SARM isolées dans ce travail s'est avérée également résistante à la pénicilline, amoxicilline et amoxicilline plus acide clavulanic. Par ailleurs elles sont exprimées une résistance réduite aux céfoxitine, tetracycline et triméthoprime. Et absente au fosfomycine.

Ces souches ont également échappé à l'action des aminoglycosides traduisant des taux de résistance allant jusqu'à 50% pour la gentamicine et le kanamycine. Ce phénomène n'a pas épargné la tobramycine.

L'érythromycine, la lincomycine et la pristinamycine ont présenté également des pourcentages de résistance de 75%. Par ailleurs, la rifampicine a été pondéralement plus active exprimé un taux de sensibilité dépassé le 70%.

Bien que la vancomycine ait été hautement active sur les souches testées, 50% isolats ont pu exprimer une résistance à cette molécule.

Contrairement aux SARM, les souches de *Staphylococcus aureus* sensibles à la méticilline (SASM) ont affiché un niveau de sensibilité plus important avec tout de même une résistance vis-à-vis de la pénicilline, amoxicilline plus acide clavulanique et ofloxacine.

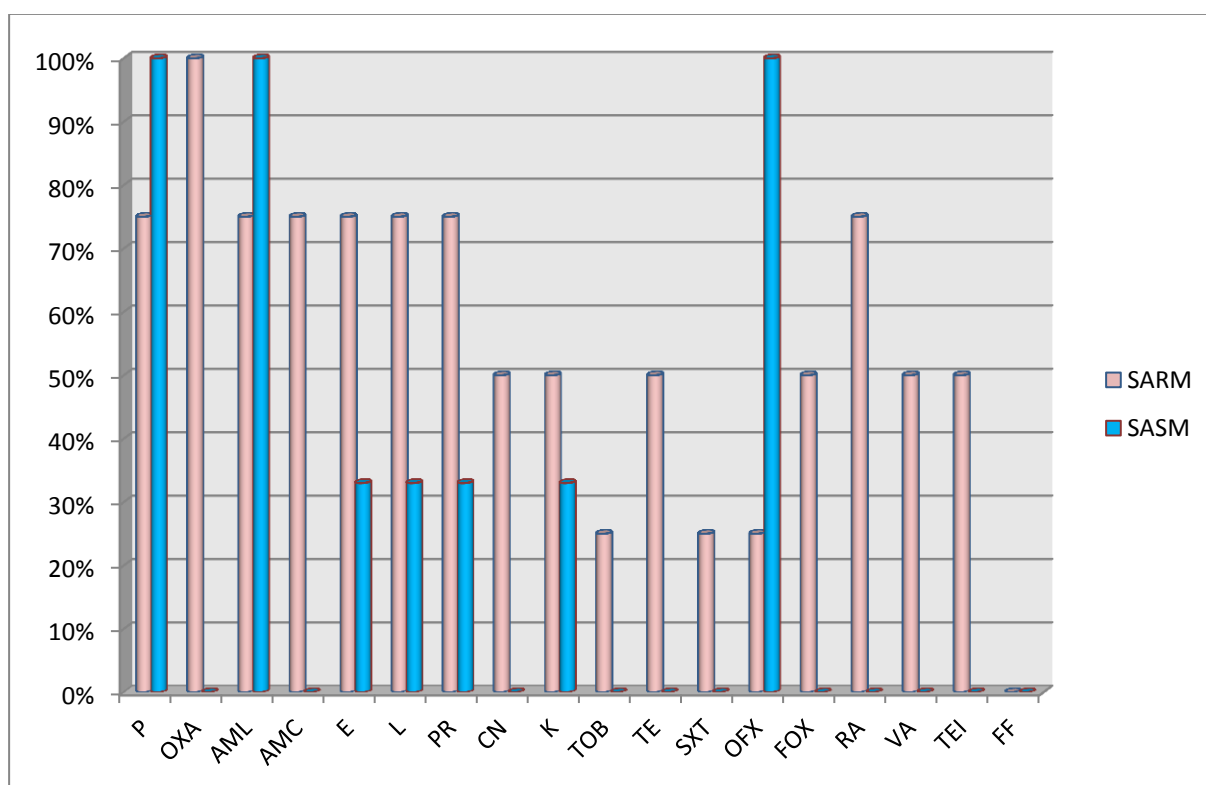


Figure 34. Taux de résistance des *Staphylococcus aureus* résistantes et sensibles à la méticilline

II.3.1.3. *Staphylococcus* et Aminocyclitol :

La lecture interprétative de l'antibiogramme a permis de détecter trois phénotypes de résistance aux aminocyclitol, avec une prédominance du phénotype K (50%), qui a pour origine une enzyme inactivatrice aminoglycoside phosphotransférase (3')-III (I'APH (3')-III), qui fait perdre la synergie aussi avec l'amikacine (Tableau 04). Suivi par le phénotype KT et KTG avec un pourcentage de 29%.

Tableau 4. Phénotype de résistance aux aminosides

Phénotype	Enzyme	kanamycine	Tobramycine	Gentamycine	Nombre	Pourcentage %
K	APH (3')-III	R	S	S	07	50%
KT	ANT-(4')-(4'')	R	R	S	04	29%
KTG	AAC (6')-APH (2 '')	R	R	R	04	29%

II.3.1.4. *Staphylococcus* et Macrolides :

Les souches des *staphylococcus* isolées montrent aussi une résistance assez importante aux macrolides et le phénotype le plus fréquent c'est le phénotype constitutif avec un taux de (50%).

Tableau 5. Phénotype de résistance aux macrolides

Génotype	phénotype	E	L	PR	Pourcentage
					%
erm	Inductible	R	S	S	0%
erm	Constitutif	R	R	R	50%

II.3.1.2. *Staphylococcus* et autres antibiotiques :

- **Rifampicine** : La Rifampicine a été efficace contre les souches de SARM isolées, puisque 43 % seulement d'entre elles ont pu résister à cette molécule (figure 35).

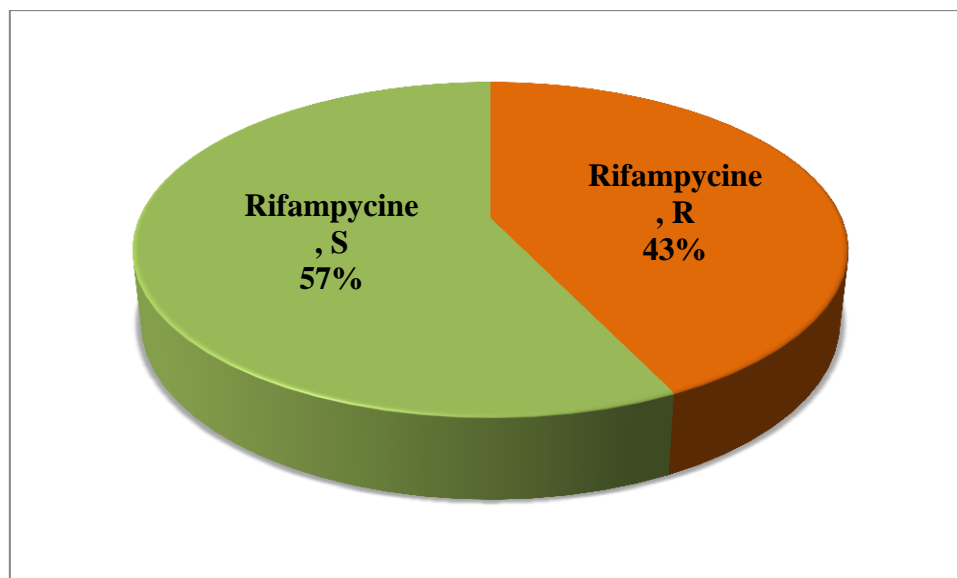


Figure 35. Répartition des souches résistantes et sensible à la Rifampicine

- **Vancomycine** : La vancomycine représente toujours actuellement l'un des traitements les plus probants face aux infections à *S. aureus* résistant à la méticilline, mais cette utilisation systématique a conduit à l'émergence de souches *S. aureus* de sensibilité diminuée aux glycopeptides (GISA) évoquant une crainte de développer un aspect épidémique.

L'antibiogramme a révélé que 03 souches se sont distinguées par leur résistance à la vancomycine. La première souche (Sa1) été isolée à partir de sécrétion pulmonaire, La deuxième souche (Sa2) résistante à la vancomycine a été isolée à partir du cathéter veineux périphérique. Une troisième souche a été isolée (Sa3) du sonde d'aspiration.

II.3.2.Sensibilité des souches d'entérobactéries isolées aux β -lactamines

Les résultats du test de sensibilité des entérobactéries isolées aux antibiotiques de la famille de β -lactamines testés sont résumés dans l'annexe 4.

Les souches d'entérobactéries isolées ont exprimé une résistance élevée vis-à-vis des antibiotiques testés. En effet, toutes les souches (100%) étaient résistantes à amoxicilline et au céfalotine.

Les taux de résistance aux C3G (CTX, CAZ) étaient relativement moins élevés (56% et 49%), pour les carbapénèmes nous avons remarqué que l'Imipinème reste relativement l'antibiotique

le plus efficace sur les entérobactéries isolées, avec tout de même un taux de résistance de 0.5%

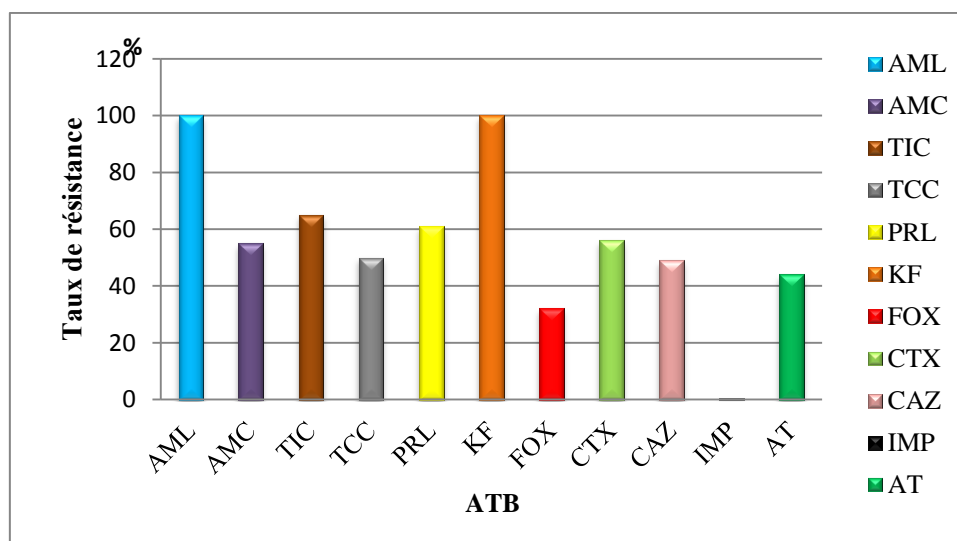


Figure 36. Taux de résistance des souches aux β -lactamines

II.3.2.1. Phénotypes de résistance aux β -lactamines :

L'analyse des phénotypes de résistance aux β -lactamines des souches étudiées a montré une dominance du phénotype de production de céphalosporinase (CASE) avec 24 souches, soit 36%. Le phénotype de production de β -lactamases à spectre étendu avec la production des céphalosporinases (CASE+BLSE) est observé chez 16 souches, soit 27%. Le phénotype de production de pénicillinase (PASE) induisant une résistance aux pénicillines testées, vient en troisième position avec 13 souches, soit 20%, suivi de phénotype de production de β -lactamases à spectre étendu (BLSE) avec 10 souches, soit 17%.

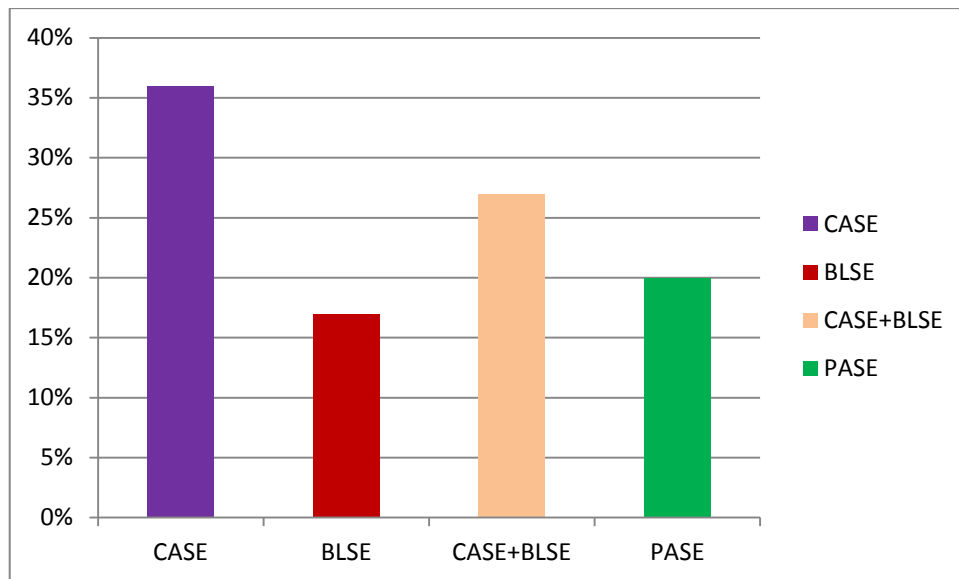


Figure 37. Répartition des phénotypes de résistance aux β -lactamines

Figure 39. Phénotype CASE+BLSE

Les flèches montrent l'absence de l'image de synergie : le phénotype BLSE est masqué par une céphalosporinase

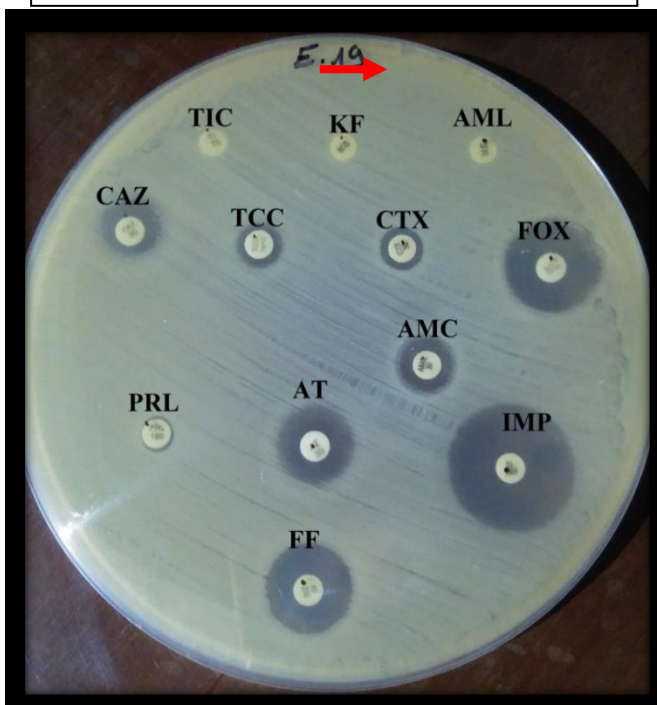
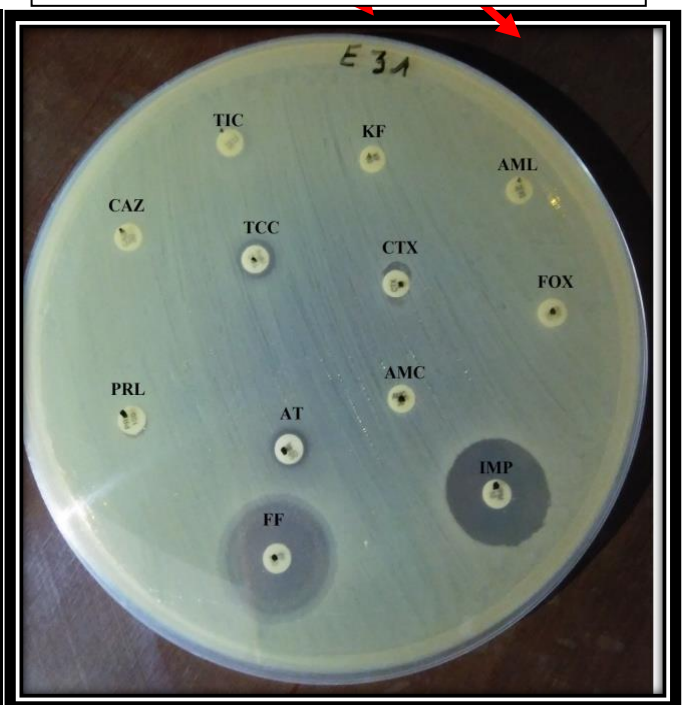


Figure 38. Phénotype CASE

Les flèches montrent les céphalosporines désactivées par les céphalosporinases.



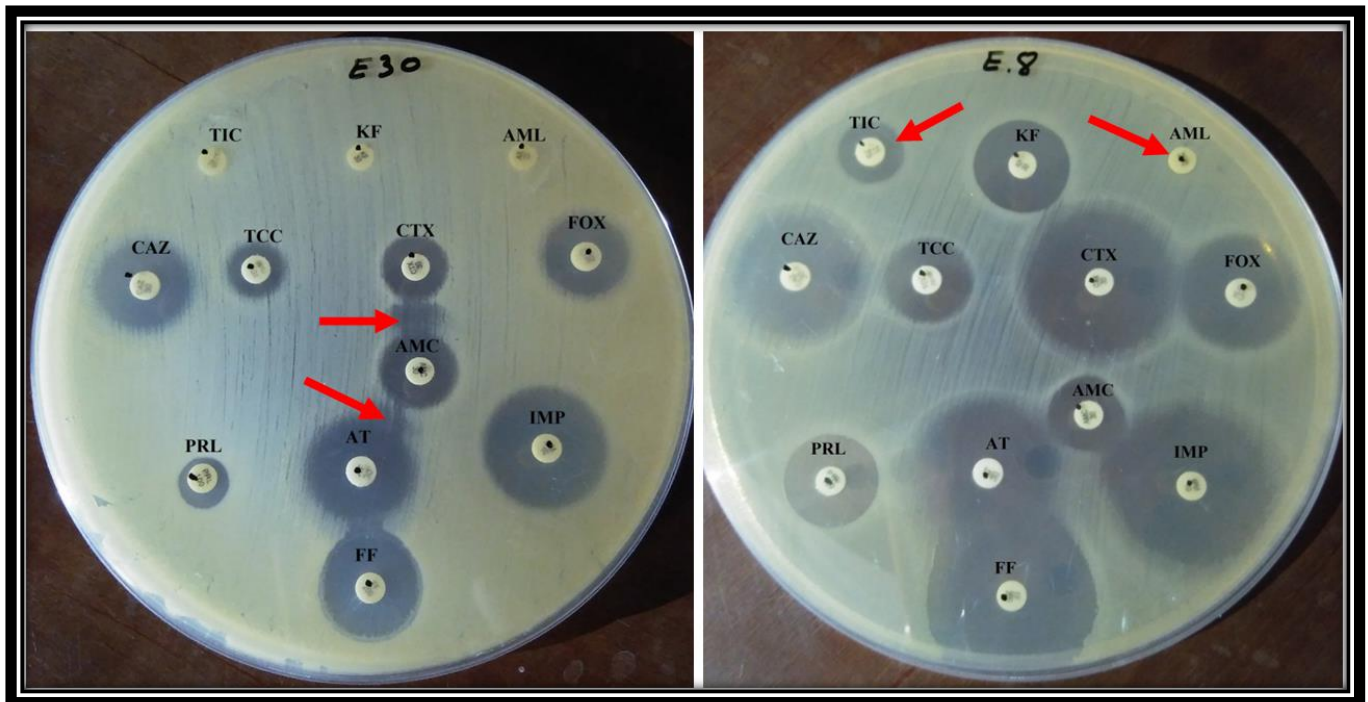


Figure 40. Phénotype BLSE

Les flèches montrent les images de synergie indicatrice de phénotype BLSE.

Figure 41. Phénotype PASE

Les flèches montrent les pénicillines désactivées par les pénicillinases.

II.3.2.2. Résistance associée :

Les résistances aux aminosides (gentamicine, tobramycine), étaient plus fréquentes chez les souches produisant des céphalosporinase (Tableau 06). Des taux de résistance élevés aux quinolones (ciprofloxacine) (83%) ont été également notés chez les souches présentant le phénotype CASE.

Pour l'amikacine, des taux de résistances nulles ont été notés chez tous les phénotypes (BLSE (0%), PASE (0%), CASE (0%) et CASE+BLSE (0%)). Pour la colistine, des taux de résistance très élevés ont été obtenus chez les souches présentant le phénotype BLSE, PASE et CASE+BLSE. Alors que les souches de phénotype CASE expriment un taux de résistance de (96%).

Cette étroite association entre la production de β -lactamases et la résistance aux autres antibiotiques, représente un grand risque d'échec thérapeutique.

Tableau 6. Résistance associée des entérobactéries en fonction des phénotypes de résistance aux β -lactamines

Phénotype (n)	CN	TOB	AK	CIP	CT
BLSE (10)	5(50%)	01(10%)	0(0%)	06(60%)	10(100%)
CASE+BLSE (16)	8(50%)	00(0%)	0(0%)	07(44%)	16(100%)
CASE (24)	14 (58%)	7(29%)	0(0%)	20(83%)	23(96%)
PASE (13)	0(0%)	1(8%)	0(0%)	04(31%)	13(100%)

III. Discussion

Cette étude a été menée dans le but d'étudier les mécanismes de résistance des souches isolées de différents prélèvements pathologiques au niveau de service de réanimation à l'hôpital MOHAMED BOUDIAF de OUARGLA.

La constitution bactériologique de la flore microbienne en réanimation est caractérisée par sa diversité. Cette écologie microbienne polymorphe impliquée dans les infections nosocomiales se trouvent partout : dans l'air, sur les surfaces, le linge, les dispositifs médicaux et les liquides pathologiques (**Oubaassine, 2008**).

Il a été rapporté dans une étude faite par (**Beaudreuil et al., 2008**) que parmi les agents pathogènes les plus fréquemment retrouvés dans le service de réanimation sont les cocci à Gram positifs, en majorité des *Staphylocoques*.

Sur 77 souches isolées, 14 (18%) souches du genre *Staphylococcus* ont été identifiées, en se basant sur l'aspect macroscopique et microscopique des colonies.

A l'issue des tests de résistance des Staphylocoques aux antibiotiques, les résultats ont montré une hétérogénéité pour l'ensemble des antibiotiques, les plus forts taux de résistance ont été enregistrés avec la Pénicillines (85%), Amoxicilline (73%) et oxacilline (50%), ces résultats sont très proches a ceux rapporté par Touatia en 2016 (un taux de résistance à la pénicilline et l'oxacilline de 100%) et Allioua en 2015 qui a trouvé un taux de résistance à la pénicilline de 87,5%.

Selon **Batard et al. en 2005**, Cette résistance est due à la production d'une pénicillinase une B- lactamase qui hydrolyse le cycle de B- lactame des pénicillines et les rendant inactives, ou une modification de la cible, la synthèse d'une protéine de liaison a la pénicilline PLP 2a qui est codé par le gène mec A, qui présente une affinité diminuée pour toutes les B-lactamines, de ce fait la résistance concerne toutes les B- lactamines.

La méticilline, comme l'oxacilline et la cloxacilline, est une pénicilline M non hydrolysée par les pénicillinases. La résistance à la méticilline est principalement due à la production d'une nouvelle PLP, la PLP2a qui codent au gène mec A et ayant une affinité diminuée pour les bêta-lactamines (**Hisata et al., 2005**).

Cet épuisement des ressources thérapeutiques est la raison pour laquelle des mesures de prévention doivent être mises en place pour éviter la dissémination du MRSA. Ces mesures doivent être adaptées au type d'établissement et de patients (**Cosgrove et al., 2003**).

Selon les résultats obtenus les souches de *S. aureus* présentent une résistance à l'oxacilline indique que ces souches possédant le gène mec A, donc elles sont résistantes à toute la famille des β -lactamines (SARM) (**Lowy, 2003**).

En Algérie, le taux de SARM est en augmentation avec 4,5% en 2002 (**Kesah et al, 2006**) 33,2% en 2004 (**Ramdani-Bouguessa et al., 2006**), 45% en 2006 (**Bekkhoucha et al., 2009**) et de 52% en 2009 (**Rebiahi et al., 2011**).

Concernant les aminosides, Nos souches isolées révèlent un fort taux de résistance à la Gentamycine (56%), 49.5% à la Kanamycine et 28% à la tobramycine. Ce taux demeure plus important que celui signalé par Aissou et Bousnane en 2018. Et nous avons détecté trois phénotypes de résistance aux aminosides, avec une prédominance du phénotype K (50%), suivi par le phénotype KT et KTG avec un pourcentage de 29%.

Cette résistance est due à un seul mécanisme de résistance est enzymatique. La résistance à la kanamycine traduit la présence d'une enzyme inactivatrice aminoglycoside phosphotransférase (3')-III (**I'APH (3')-III**), qui fait perdre la synergie aussi avec l'amikacine. La résistance à la kanamycine et à la tobramycine due à la production d'un aminoglycoside nucléotidyltransférase (4') (4'') (**I'ANT (4') (4'')-I**), fait perdre la synergie avec ces aminosides et avec l'amikacine.

La résistance à la gentamicine due à la synthèse d'une enzyme bi-fonctionnelle, aminoglycoside acétyltransférase (6')-phosphotransférase (2'') (**I'APH (2'')-AAC (6')**), fait perdre la synergie entre les inhibiteurs de synthèse de paroi et tous les aminosides (sauf la streptomycine) (**Leclercq, 2002**).

La résistance aux macrolides est de 57% (Erythromycine, Lincomycine et Pristinamycine). ce taux de résistance à l'érythromycine correspond à d'autres études de Aissou et Bousnane en 2018, Allioua en 2010 qui ont trouvé des pourcentages de 69,56% et 64,5% respectivement.

Selon **Leclercq, 2002** trois mécanismes sont impliqués, la modification du site cible par méthylation ce qui empêche la liaison de l'antibiotique à sa cible ribosomale, par efflux de l'antibiotique et par inactivation du médicament.

D'après nos résultats on a noté un faible taux de résistance au Vancomycine et au Teicoplanine (21%), proche à celui de Aissou et Bousnane en 2018 qui sont enregistrés un taux de 13.04%, et celui de Rebiahi et *al.* 2012 qui ont rapporté 3 souches de SARM résistantes à la vancomycine à Tlemcen, appuyé par la détection au gène Van A.

Le mécanisme de résistance n'est pas encore connu. Les Staphylocoques agissent par épaissement de la paroi et diminution de la pénétration de l'antibiotique dans la bactérie (**Périchon et al., 2009**). Cela pose un problème d'actualité.

Pour la rifampicine nous avons trouvé un taux de résistance de 43% supérieur à celui de Aissou et Bousnane en 2018 (34.78%). Par contre Benhania et Kadir. (2017), Bensmara et Chibani (2018) sont mentionné aucune résistance au Rifampicine. En Algérie, son utilisation a été relativement délaissée au profit de nouvelles molécules ; ce qui pourrait expliquer la restauration de son efficacité (**Bryskier, 1999**).

Les entérobactéries dominent dans notre étude avec une fréquence d'isolement de 82%, ce qui diffère complètement aux résultats obtenus par Boussaid et Mokaddem 15% (2018).

Les bacilles à Gram-négatif, fermentaires (les entérobactéries) constituent certainement en pathologie humaine, un groupe prédominant puisque ils sont parmi les causes les plus fréquentes dans les infections des unités de soins intensifs (réanimation) (**Mcgowan, 2006**).

Dans l'ensemble des entérobactéries isolées, *Escherichia coli* reste l'espèce la plus fréquente (38%), suivie par *Klebsiella pneumoniae* (33%), comme cela été rapporté par plusieurs études telle celui de Souana 2011 et Nadmia H et al.2010.

La fréquence élevée d'isolement de ces espèces pourrait être liée à la capacité de survie de ces bactéries sur les surfaces dans l'environnement hospitalier. En effet, de nombreuses espèces Gram-négatives, comme *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa* peuvent survivre sur des surfaces inertes, pendant des mois. *Klebsiella* spp.est capable de survivre pendant 2 heures jusqu'à plus de 30 mois, *Pseudomonas aeruginosa* peut survivre 6 heures à 16 mois, et 5 semaines sur des surfaces sèches, *Serratia marcescens* est capable de survivre de 3 jours à deux mois, et 5 semaines sur des surfaces sèches (**Kramer et al., 2006**). En plus, il a été montré que certains antiseptiques tels que la chlorhexidine ou d'hexamidine, ont moins d'efficacité sur *Klebsiella* spp que sur d'autres bactéries, telles que *E.coli* (**Grare et al., 2010**).

Concernant la sensibilité des souches aux antibiotiques, les taux de résistance les plus importants que nous avons observé sont présentés par : AML, TIC, PRL, KF, CTX, CAZ, et AT avec 73%, 65%, 61%, 75%, 56%, 49% et 44% respectivement. Cependant un taux de résistance peu important est enregistré pour l'Imipinème 0.5%.

Le profil de sensibilité aux antibiotiques des 63 souches étudiées montre la résistance à la plupart des β -lactamines sauf l'imipenème qui reste actif sur toutes les souches étudiées, cela indiquant sa place en premier choix dans le traitement des infections sévères à bactéries multirésistantes.

Chez les entérobactéries, la production de β -lactamases est le mécanisme prédominant de résistance aux β -lactamines (**Elhadi, 2012 ; Zhou, et al., 2017**).

Ce mécanisme leur confèrent une résistance vis-à-vis des différents antibiotiques de la famille des β -lactamines et seul l'imipenème reste la β -lactamine la plus souvent active, en général sur les entérobactéries dont la sensibilité aux céphalosporines de C3G est diminuée (**Scheftel et al., 1994**).

Quatre phénotypes de résistance aux β -lactamines sont représentés dans notre étude, celui du type CASE domine dans 36 % des cas, suivi par des CASE+BLSE dans 27% des cas, PASE dans 20%, enfin du type BLSE dans 17% des cas. Mais le type carbapénémase ne plus pas observé.

Les résultats de notre étude sont différents de ceux de Sekhri A en 2011, qui rapporte une dominance des BLSE dans 62% des cas, suivi du type PASE dans 27% des cas, et du type CASE dans 8% des cas. La fréquence des BLSE de notre étude est nettement inférieure à celle retrouvée au niveau du C.H.U de Sidi Bel Abbes qui est de 80%.

Ainsi, des résistances croisées sont observées avec les aminosides, fluoroquinolones et la colistine. Notre étude montre que la totalité des phénotypes sont résistantes à la colistine, des taux de résistance élevée à la ciprofloxacine surtout chez les souches du phénotype CASE. Concernant les aminosides nous avons montré que les souches de phénotype CASE sont plus résistantes aux aminosides (gentamycine et tobramycine) par rapport les autres phénotypes. Une excellente activité est enregistrée pour l'amikacine qui marque 0% de souches résistantes. Ces résultats sont différentes à celui rapporté par Boussaid et Mokaddem (2018), Souna Djahida (2011).



Conclusion

Conclusion

La résistance des bactéries aux antibiotiques est devenue ces dernières années un problème de santé majeur dans le monde entier.

Au terme de trois mois d'étude, nous avons pu identifier un totale de 77 souches bactériennes ; dont 63 (82%) sont des entérobactéries et 14 (18%) souches des Staphylocoques.

La fréquence des souches résistantes au niveau du service de réanimation de notre CHU est importante. De plus, un grand nombre de ces souches ont présenté des phénotypes de résistance à une ou plusieurs familles d'antibiotiques en particulier les β -lactamines, les aminosides et les quinolones.

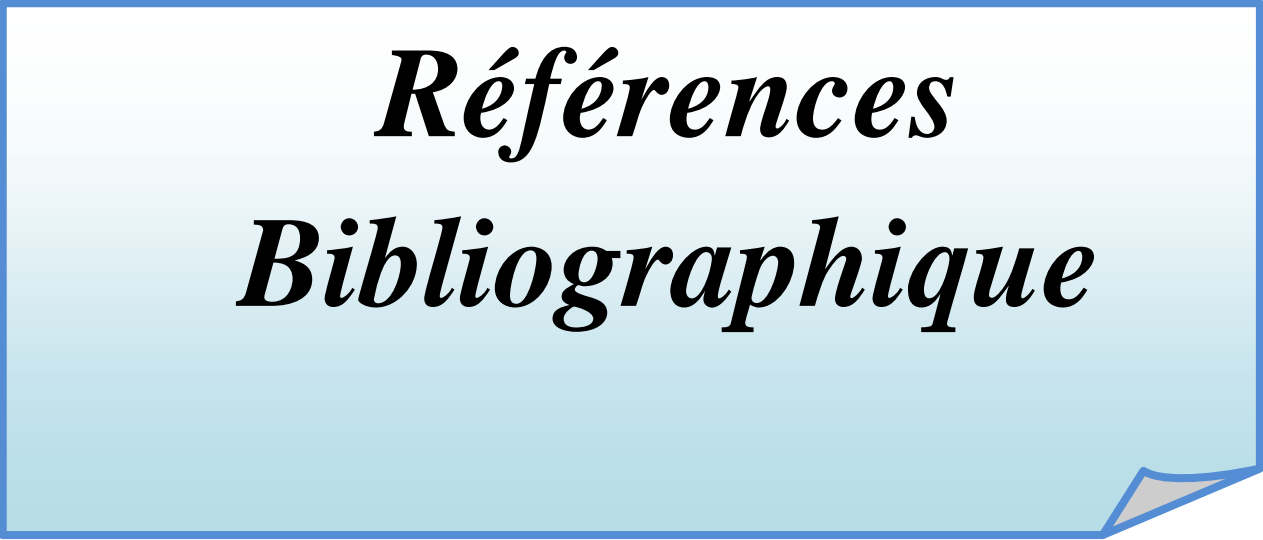
D'après les résultats de notre étude, les souches des Staphylocoques présentent une résistance importante vis-à-vis d'antibiotiques testés. Et plusieurs mécanismes de résistance ont été déduits. L'inactivation enzymatique de l'antibiotique est le mécanisme observé presque chez toutes les souches. Ainsi, la protection ou la modification de cible chez 57% des SARM.

L'analyse phénotypique des souches d'entérobactéries isolées au niveau de service de réanimation est en faveur d'une production des céphalosporinase (CASE) soit (36%), parmi ces souches, (27%) produisent également une céphalosporinase associée avec β -Lactamases à spectre élargie (BLSE + CASE).

La production des β -Lactamases est le mécanisme majoritaire utilisé par les entérobactéries. 36% des souches échappent l'action des antibiotiques par la production des céphalosporinases, 20% par la production des pénicillinases et 17% par la production des β -Lactamases à spectre élargie. Seuls les carbapénèmes (Imipinème) gardent une excellente activité, aucune souche carbapénémase était mise en évidence.

Finalement, nous pouvons dire que la maîtrise des mécanismes de résistance aux antibiotiques peut aider dans la recherche de nouvelles molécules antimicrobiennes, comme il convient aussi d'agir sur deux aspects : le bon usage des antibiotiques et la lutte contre la transmission croisée.

Les hôpitaux doivent rester des lieux où les citoyens peuvent espérer avoir des résultats de santé positifs avec confiance.



***Références
Bibliographique***

Références Bibliographique

- **Abdelraouf K, Braggs KH, Yin T, Truong LD, Hu M, Tam VH. 2012.** Characterization of polymyxin B-induced nephrotoxicity: implications for dosing regimen design. *Antimicrob Agents Chemother* 56:4625–4629.
- **Acques Tankovic, Patrice Courvalin. 1997;** Published in *Antimicrobial agents and chemotherapy* 1997; DOI:10.1128/aac.41.5.1166.
- **Agarwal, R., Echambadi, R., Franco, A.M., Sarkar, M., 2004.** Knowledge Transfer through Inheritance: Spin-out Generation, Development, and Survival. *The Academy of Management Journal* 47, 501-522.
- **Ahoyo A.T., Baba-Moussa L., Anago A.E., Avogbe P., Missihoun T.D., Loko F., Prevost G., Sanni A. et Dramane K. 2007.** Incidence d'infections liées à *Escherichia coli* producteur de β -lactamase à spectre élargi au Centre hospitalier départemental du Zou et Collines au Bénin. *Médecine et maladies infectieuses*.
- **Aissou Meriem et Bousnane Nour el houda. 2018** Etude de la résistance aux antibiotiques des souches *Staphylococcus aureus* isolées du milieu hospitalier ; Université Larbi Ben Mhidi Oum El Bouagh, iAlgeria.
- **Aldred KJ, Kerns RJ, Osheroff N. 2014.** Mechanism of quinolone action and resistance. *Biochemistry* 53:1565–1574.
- **Allioua A. (2015).** Les staphylocoques : sensibilité aux antibiotiques et profil moléculaire de
- **Amhis W. 2004.** « Le genre *Proteus*, épidémiologie, bactériologie, résistance aux antibiotiques et biologie moléculaire ». Thèse de DESM.
- Antibiotiques 12: 3-16.
- **Aouati H. (2009)** Isolement des souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à 1 méthicilline. Etude de leur sensibilité aux autres familles d'antibiotiques. Mémoire de Magister en Microbiologie appliquée et Biotechnologies microbiennes. Constantine. 94p
- **Asseray N., Caillon J., Roux N., Jacqueline C., Bismuth R., Kergueris MF., et al. (2002)** Different aminoglycoside-resistant phenotypes in a rabbit *Staphylococcus aureus* endocarditis infection model. *antimicrob agents chemother*, 46 :1591- 3
- **Basilio J.A. 2009.** *Serratia*. *Medicine Specialties. Infectious Diseases. Bacterial Infections*. Sur le lien : <http://emedicine.medscape.com/article/228495-overview>.

- **Batard É, El Kouri D, Potel G (2005).** Infections à staphylocoques : aspects cliniques et bactériologiques. EMC - Maladies infectieuses .1-8
- **Bekhoucha SN, Cady A, Gautier P, Itim F, Donnio PY (2009).** A portrait of *Staphylococcus aureus* from the other side of the Mediterranean sea: molecular characteristics of isolates from Western Algeria. Eur J Clin Microbiol Infect Dis.28:553-555
- **Bensmara Khadidja, Chibani Khaoula, (2018) ;** Etude de la résistance aux antibiotiques des Staphylocoques dorés et blancs isolées à partir le lait cru commercialisé de la région Ain M'lila, Ain Fakroun et Oum El Bouaghi
- **Berche P. 2003.** Bactériologie systématique D.C.E.M. 1. Faculté de médecine Necker-Enfant malade. Sur le lien : www.medix.free.fr/.../bacterie-diarrheeaigne
- **Berche. P , Gaillard, J. L., P. Berche, J. Mounier, S. Richard, and P. Sansonetti. 1989.**53, 282— 288. Geoffrey, C., J. Gaillard, J. E. Alouf, and P. Bactériologie dans : Bactériologie désinfection - humaines .France .
- **Binda E, Marinelli F, Marcone G. 2014.** Old and new glycopeptide antibiotics: action and resistance. Antibiotics 3:572–594.
- **Bismuth R, Leclercq R (2000).** *Staphylococcus aureus* et antibiotiques, in Précis de Bactériologie clinique. Ed ESKA. 611-616.
- **Bonnet R. (2006).** β -Lactamines et entérobactérie. Antibiogramme .2006, Edition ESKA ; 141-177.
- **Bonomo, A.R. (2017)** β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitors. In: Yoshikawa, T., and Rajagopalan, S. Antibiotic Therapy for Geriatric Patients. Taylor & Francis Group LLC p: 141-53.
- **Botto H. 2003.** Infections urinaires nosocomiales de l'adulte : conférence de consensus 2002 >, texte court. Médecine et maladies infectieuses 33 (2003) 370–375.
- **Boussaid, Mokadem. 2017.** Recherche des bactéries Gram négatif multi-résistantes isolées des patients et de leurs environnements à l'EPH « MOHAMED BOUDIEF » et l'EHSE mères et enfants de Ouargla. Université Kasdi Merbah Ouargla.
- **Branger C. G., Torres-Escobar A., Sun W., Perry R., Fetherston J., Roland K. L. et Curtiss R. 2009.** Oral vaccination with LcrV from *Yersinia pestis* KIM delivered by live attenuated *Salmonella enterica* serovar Typhimurium elicits a protective immune response against challenge with *Yersinia pseudotuberculosis* and *Yersinia enterocolitica*.

- **Calgagno F., Lacroix R. (2011).** *Pharma-memo Infectiologie*. Paris, France : Editions Vernazobres-Greco. 246 p.
- **Campbell EA, Korzheva N, Mustaev A, Murakami K, Nair S, Goldfarb A, Darst SA. 2001.** Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial RNA polymerase. *Cell* 104:901–912.
- **Carattoli A (2009),** Resistance Plasmid Families in Enterobacteriaceae. *Antimicrobial agents and chemotherapy.*;53(6):2227–2238. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]
- **Carl S. 2009.** La Résistance aux antibiotique : un enjeu de santé publique imporant.le parrainage des antimicrobiennes .p47 .
- **CA-SFM. (2008).** Comité de l’antibiogramme de la société française de microbiologie. <http://www.sfm.asso.fr/>.
- **CA-SFM. 2012 .**Comité de l’antibiogramme de la société française de microbiologie. Recommendations .
- **CA-SFM. 2015.** Comité de l’antibiogramme de la société française de microbiologie.
- **Catherine Gaudy, Jacques Buxeraud, 2005.** Antibiotiques : pharmacologie et thérapeutique. éditeur ELSEVIER / MASSON, collection Pharma, livre neuf année 2005.
- **Cavallo J-D., R. Fabre R., Jehl F., Rapp C., Garrab E. 2004.** Bêtalactamines. *EMCMaladies Infectieuses* 1 (2004) 129-202.
- **Chibi A. (2015).** Evaluation de formation de biofilm par *pseudomonasaeruginosa* et *Stahylococcus aureus* isolées de CHU Tlemcen. Thèse de doctorat. Université de Tlemcen,79 p
- **Chopra, I., O’Neill, A., and Miller, K. 2003.** The role of mutators in the emergence of antibiotic-resistantbacteria. *Drug Resist Updates.* 6: 137-145.
- **Chou Y.Y., Chiu S-K., Lai h-C. et Chang F-Y. 2009.** Tubo-ovarianabscesswithMorganellaMorganiibacteremia. *J MicrobiolImmunol Infect.*
- **Chouder. Nedjma, 2006.** Contribution à l’étude de flores intentionnelles des poulets conventionnels sains. Mém: magister en médecine vétérinaire
- **Chups Pitié-Salpêtrière. 2003.** Bactériologie DCEM1. Université PARIS
- **Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN et Al. (2003).** Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. P:36.

- **Courvalin P., Leclercq R., Bingen E. (2006).**Antibiogramme. Paris: Eska.
- **Crossley KB. 2010.** Staphylococci in human disease. 2nd ed. Chichester, West Sussex ; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell;
- **D.Yala, A.S. Merad, D. Mohamed, M.N. Ouar korich, 2001** Médecine du Maghreb 2001 n°91
- **Dagnra A.-Y., Akolly K., Gbadoe A., Aho k. et David M. 2007.** Émergence des souches de salmonelles multirésistantes aux antibiotiques à Lomé (Togo). Médecine et maladies infectieuses.
- **Daurel C, Leclercq R.2008** L'antibiogramme de *Staphylococcus aureus*. Rev Francoph Lab 2008;2008:81–90. doi:10.1016/S1773-035X(08)74870-6.
- **David MZ, Daum RS. (2014).**Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. Clin Microbiol Rev 2014;23:616–87. doi:10.1128/CMR.00081-09.
- **Decoster Anne. 2014** Résistance aux antibiotiques. [En ligne]. Disponible sur <http://anne.decoستر.free.fr/atb/resab.htm> (Consulté le 30/04/2014)
- **Delarras C. 2007.** Microbiologie pratique pour le laboratoire d'analyses ou de contrôle sanitaire. Edition Techniques et Documentation. Paris. p 248-296.
- **Demoré B, Grare M, Duval R (2012).**Pharmacie clinique et thérapeutique 4ème édition. Chapitre 40 : Généralités sur les antibiotiques par voie systémique et principes d'utilisation. Elsevier Masson.
- **Denis F. et Ploy M.-C. 2007.** Bactériologie médicale: techniques usuelles. Elsevier Masson
- **Dortet L, Bonnin R, Jousset A, Gauthier L, Naas T. 2016.** Émergence de la résistance à la colistine chez les entérobactéries : une brèche dans le dernier rempart contre la pan-résistance ! J Anti-Infect 18:139–159.
- **Dr Mammedi H. (2007-2008).** Mode d'action des antibiotiques. [En ligne]. Disponible sur <http://www.u-picardie.fr/servlet/com.univ.utils.LectureFichierJoint?CODE=1253972874925&LANGUE=0> (Consulté le 30/04/2014)
- **Drawz SM, Bonomo RA. 2010.** Threedecades of β -Lactamaseinhibitors. Clin Microbiol Rev 23:160–201.

- **Drieux, L., Brossier, F., Sougakoff, W., and Jarlier, V. 2008.** Phenotypic detection of extended-spectrum beta-lactamase production in Enterobacteriaceae: review and benchguide. *Clin Microbiol Infect.* 14: 90-103.
- **Dufour J-P. 2005.** Les diarrhées du macaque cynomolgus (*Macaca fascicularis*): essai de prophylaxie dans un élevage de l'île Maurice.
- **Elodie Guinoiseau ,2010.** Molécules antibactériennes issues d'huiles essentielles : séparation, identification et mode d'action. UNIVERSITE DE CORSE, France.
- **Emmerson AM. 2003.** The quinolones: decades of development and use. *J Antimicrob Chemother* 51:13–20.
- **Epaulard, J.-P. Brion.2009.** Phénicolés (chloramphénicol et thiamphénicol). EMC - AKOS (Traité de Médecine) 2009:1-6 [Article 5-0070].
- **European Centre for Disease Prevention and Control,(2013).** (page téléchargée le 02/01/2013) The bacterial challenge: time to react, (en ligne); <http://www.ecdc.europa.eu>. [Google Scholar]
- **Euzeby J.P. 2003.** Dictionnaire de Bactériologie Vétérinaire. *Serratia*. Sur le liens : <http://www.bacterio.cict.fr/bacdico/>.
- **Fanny Le Quellec. 2015** Bon usage des carbapénèmes : mise en place d'une évaluation des pratiques professionnelles comparant deux années de prescriptions [en ligne]. *Pharmaceutical sciences..<dumas-01212350>* disponible sur : <http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01212350> (consulté le 01.02.2016).
- **Fauchere L, Avril j. (2002).** Microbiologie général et médicale. Edition ellipses. Paris. P : 141-319.
- **Fernandes R, Amador P, Prudêncio C. 2013.** β -Lactams: chemical structure, mode of action and mechanisms of resistance. *Rev Med Microbiol* 24:7–17.
- **Fernandes R, Amador P, Prudêncio C. 2013.** β -Lactams: chemical structure, mode of action and mechanisms of resistance. *Rev Med Microbiol* 24:7–17.
- **Fraser S. L., Arnett M. et Sinave C.P. 2010.** Enterobacter Infections. *MedicineSpecialties. InfectiousDiseases. Bacterial Infections. Contributor Information and Disclosures*
- **Frédéric Robina, Lucie Gibolda ,Richard Bonneta, 2012** revue francophone des laboratoires - septembre-octobre 2012 - n° 445 //

- **Gallardo-Godoy A, et al. J Med Chem. 2016.**Activity and Predicted Nephrotoxicity of Synthetic Antibiotics Based on Polymyxin B.
- **Garnier F, Denis F. (2007).** Bactériologie médicale : Techniques usuelles : Cocci à Gram positif. Masson. Chapitre 29 .251, 254
- **George DP. 2017.** The macrolide antibiotic renaissance. Br J Pharmacol Sep;174(18):2967-2983.
- **Gogny. M, Puyt. J-D, Pellerin. J-L(2001)** – Classification des principes actifs. L'arsenal thérapeutique vétérinaire, page 165-168. Editions le point vétérinaire 2001.
- **Goubau P. et Pellegrini E. 2000.** Repères en microbiologie. Éd 3eme.
- **Grall N., Andremont A., Armand-Lefèvre L. 2011.** Résistance aux carbapénèmes : vers une nouvelle impasse ? ANTINF-16 ; No. of Pages 16.
- **Grare M, Dibama HM, Lafosse S, Ribon A, Mourer M, Regnouf-de-Vains JB, et al. 2010.** Cationic compounds with activity against multidrug-resistant bacteria: interest of a new compound compared with two older antiseptics, hexamidine and chlorhexidine. Clin Microbiol Infect; 16: 432-8
- **Guardabassi L., Courvalin P. 2006** Modes of antimicrobial action and Mechanisms of bacterial resistance. In: Aarestrup F.M. (Ed.), Antimicrobial resistance in bacteria of animal origin. ASM Press: Washington, 2006, 1-18.
- **Hervé Boutal , 2017 .** Développement et validation de tests de détection rapide de la résistance aux antibiotiques. Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay préparée à l'Université Paris-Sud
- **Hisata K, Kuwahara-Arai K, Yamamoto M, et al. (2005).** Dissemination of methicillin-resistant staphylococci among healthy Japanese children. J Clin Microbiol. P : 3364-3372.
- **J.C. Quincampoix, J.L. Mainardi, 2001 ; 10 : 267-75** © 2001 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés S1164675601001141/SSU
- **Jarlier V et Nordmann P. 2000.** Entérobactéries et β -lactamines. ESKA 2000-Précis de bactériologie clinique.
- **Joffin JN, Leyral G (2001).** Microbiologie technique : Dictionnaire des techniques, 3ème Edition, Bordeaux : CRDP d'Aquitaine. 320
- **John S., 2002.** Pratique clinique en bactériologie, mycologie et parasitologie. Paris 28-51

- **Joly B. ET Reynaud A. 2007.** Entérobactéries : systématique et méthodes de diagnostic. Edition Techniques et Documentation. Paris.
- **Kesah C, Ben Redjeb S, Odugbemi TO, Boye CS, Dosso M, NdinyaAcholaJO, Koulla-Shiro S, Benbachir M, Rahal K, Borg M (2003).** Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in eight African hospitals and Malta. *Clin Microbiol Infect.* 9(2):153-156.
- **Kim J. H., Cho C. R., Um T. H. , Rhu J. Y., Kim E.S., Jeong J. W. ET Lee H.R. 2007.** *Morganellamorganii* Sepsis with Massive Hemolysis.
- **Kock R., Becker K., Cookson B et al. (2010).** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): burden of disease and control challenges in Europe. *Euro Surveill* ; 15 :19688
- **Kramer A, Schwebke I et Kampf G. 2006.** How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces ? A systematic review. *BMC Infectious Diseases* 2006; 6 (130): 8p
- **Kwiatkowska B. et al. 2013.** Immune system as a new therapeutic target for antibiotics. *Adv Biosci Biotechnol* 4:91-101.
- **Lamnaouer D. 2002.** Détermination des propriétés biologiques (activités pharmacologiques et toxicologiques) des plantes médicinales et aromatiques du PNT. Programme de l'UICN en Afrique du Nord.
- **Lavige JP. (2007).** Effet des antibiotiques et mécanisme de résistance .Faculté médecine Montpellier Nîmes. p :2-3.
- **Le Loir Yves, Gantier Michel. (2009).** *Staphylococcus aureus*. Paris, France : Editions Lavoisier. 300 p.
- **Leclercq M. 2006.** *Enterobacter sakazakii*. Agence française de sécurité sanitaire des aliments AFSSA.
- **Leclercq R. 2002** Résistance des staphylocoques aux antibiotiques. *Ann Fr*
- **Lowy F.D.(2003).** Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest.*, 111: 1265-1273.
- **Lozniewski A. Rabaud C. 2010.** Résistance bactérienne aux antibiotiques [en ligne]. CCLIN sud-est. Nancy. Disponible sur : http://nosobase.chulyon.fr/recommandations/cclin_arlin/cclinSudEst/2010_ResistanceAntibiotiques_CCLinSE.pdf (consulté le 06.11.2015).

- **Mahrouki s., Ben–Achour N., Chouchani C., Ben–Moussa M. ET Belhadj O. 2009.** Identification of plasmid-encoded extended spectrum β -lactamases produced by a clinical strain of *Proteus mirabilis*.
- **Medqual. (2012).** Les mécanismes de résistance des bactéries aux antibiotiques. [En ligne]. <http://www.medqual.fr/pro/Marie/RESSOURCES%20ET%20INFORMATIONS/2THERA/Antibiotique%20Resistance/824-MECANISME-R-ATB-2012.pdf> (Consulté le 06/05/2018)
- **Michael, A ., Marlieke, K., Elizabeth, Scicluna., Nienke, V., Edine, T., Jos, M., Hajo, G .2007.** Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in invasive isolates from southern and eastern Mediterranean countries. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.*, 60, 1310-1315.
- **Nauciel C. 2000.** Bactériologie médicale: connaissance et pratique. Edition Masson. Paris.
- **Newman DJ, Cragg GM, Snader KM (2003)** Natural products as sources of new drugs over the period 1981-2002. *J. Nat. Prod.* **66**: 1022-103
- **Nordmann P, Gniadkowski M, Giske CG, et al. 2012** Identification and screening of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(5):432-8.
- **Nour , M., Mastouri, M et al. 2005.** Le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline : émergence et bases moléculaires de la résistance. *Pathol Biol.*, 53 , 334-340.
- **Osman M., 2011.** L'examen cyto-bactériologique de pus .Mém : de fin d'étude en vue d'obtention d'un diplôme d'état. Université Stif.
- **Ouissat, M; Bakini, A. 2009.** Antibiotiques anti-staphylococcues. DES en Microbiologie. UNIV. Kasdimerbah Ourgla. P91
- **Paterson DL, Bonomo RA. 2006.** Extended-Spectrum β -Lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 18:657–686.
- **Paul Tulkens, Françoise Van Bambeke. (2008).** Pharmacologie et Pharmacothérapie Anti-infectieuse : Antibiotiques. Antifongiques. P : 120.
- **Peiffer B. 2000.** Dysenterie bacillaire ou shigellose. Sur le lien : <http://www.listehygiene.org/SHIGELLA.html>.
- **Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. (2008)** *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a Successful Pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 1 juill 2008;21(3):538-82.
- **Pelmont J. 2005.** Biodégradations et métabolismes: les bactéries pour les technologies de l'environnement. Collection Grenoble sciences. L'Editeur :EDP Sciences. p 124

- **Périchon B. et Corvallis P. (2009).** Van A-type vancomycine-résistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents*. 18: 25-28.
- **Philippon, A., and Arlet, G. 2006.** β -Lactamases de bacilles à Gram négatif : le mouvement perpétuel ! *Ann Biol Clin*. 64(1): 37-51.
- **Pierre Chevalier, 2012.** L'usage des substances antimicrobiennes en production animale : position des experts et des gouvernements. Direction de la santé environnementale et de la toxicologie, Institut national de santé publique du Québec.
- **Poole, K. 2005.** "Resistance to beta-lactam antibiotics." *Cell Mol Life Sci*. 61(17): 2200-2223
- **Popoff M.Y. 2001.** Antigenic formulas of the *Salmonella serovars*, 8th ed. WHO Collaborating center for reference and research on Salmonella, Institut Pasteur, Paris, France
- **Prescott LM, Harley JP, Klein D (2003).** Microbiologie. 2ème Edition Française. De Boeck Université.
- protective immune response against challenge with *Yersinia pseudotuberculosis* and *Yersinia enterocolitica*. Page 56
- **Rahal K., (2005)** - Diagnostic Bactériologique des Infections Broncho-pulmonaires. Techniques microbiologiques. Institut Pasteur d'Algérie
- **Rahal, K., Belouni, R., and Benslimani, A. 2005.** Standardisation de l'antibiogramme en médecine humaine à l'échelle nationale. *Rec de L'OMS. 4ème édition. Algérie*. 46-52.
- **Ramdani-Bouguessa N, Bes M, Meugnier H, Forey F, Reverdy ME, Lina G, et al (2006).** Detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains resistant to multiple antibiotics and carrying the Panton-Valentine leukocidin genes in an Algiers hospital. *Antimicrob Agents Chemother*. 50:1083-1085
- **Ramirez, M.S., and Tolmasky, M.E. (2010)** Aminoglycoside modifying enzymes. *Drug Resist Updat* 13: 151-71.
- **Ravat F, Latarjet J, Robert H, Gosshans H, Comparin J.P., Vasseur C., Foyatier J.L. 2000.** Pharmacologie clinique des fluoroquinolones chez le brûlé. *Brûlures Vol 1 N°4 P 20 1-205*.
- **Rebiahi SA, Abdelouahid DE, Rahmoun M, Abdelali S, Azzaoui H. (2011).** Emergence of vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* identified in the Tlemcen university hospital (North-West Algeria). *Méd Mal Infect.*, 41:646-51.

- **Robert D.(2013).** *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) : généralités, antibiotiques actifs, résistances acquises, et implication En pathologie communautaire illustrée par l'exemple des infections acquises au cours de la pratique sportive, p27-48-54-6667.
- **Robina F. Gibolda L. Bonnet, R. 2012** Résistances naturelles et acquises aux beta-lactamines chez les entérobactéries : comment les identifier en pratique quotidienne ?. revue francophone des laboratoires. 2012, n° 445, pp. 47-58.
- **Ruppé E. 2010.** Épidémiologie des β -lactamases à spectre élargi : l'avènement des CTX-M. Doi : 10.1016/j.antib.2010.01.003. Vol 12 - N° 1. P. 3-16.
- **S. Beaudreuil, H. Hebibi, B. Charpentier, A. Durrbachr.2008** . Les infections graves chez les patients en dialyse péritonéale et en hémodialyse chronique conventionnelle : péritonites et infections de la voie d'abord vasculaire. Département de néphrologie et de transplantation, hôpital du Kremlin-Bicêtre, France.
- **Sekhsoukh Y., Chadli M., El Hamzaoui S.A. (2008).** Fréquence et sensibilité aux antibiotiques des Bactéries isolées dans les urines. Médecine et maladies Infectieuses.Maroc, 38 :324-327.
- **Sheftel, V. M., Bandilet, O. I., Yaroshenko, A. N., and Chernyshev, A. K.1994:** Space-time structure and reasons of global, regional, and local variations of atmospheric electricity, J. Geophys. Res., 99, 10797–10806, 1994.
- **Singh SB, Barrett JF (2006)** Empirical antibacterial drug discovery foundation in natural products. Biochem. Pharmacol. 71: 1006-1015
- **Sophie ZIAI (2014).** la resistance bacterienne aux antibiotiques : apparition et strategies de lutte. Université de Limoges
- **Souna D.2011.** Epidémiologie de la résistance aux antibiotiques des entérobactéries au niveau du C.H.U de Sidi Bel Abbès. Thèse de magister 5.
- *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline. Thèse de doctorat en microbiologie appliquée. Faculté des sciences. Annaba. p221.
- **Sylvie C.2009.** Art : La résistance aux antibiotiques : un enjeu de santé publique important!
- **Tankovic J., Aubry-Damon H. et Leclercq R. (1997).** Résistance aux antibiotiques autres que les bêta-lactamines chez *Staphylococcus aureus*. Méd Mal Infect., 27: 207-16.

- **Touaitia Rahima. (2016).***Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline : émergence et mécanismes de résistance. thèse de doctorat en microbiologie. Faculté des sciences. Annaba. p786.
- **Tribe, G.W. et Rood M.J., 2002.** Providenciaalcalifaciens in diarrhoeic dogs and cats. The Veterinary Record
- **Van Bambeke F, Mingeot-Leclercq M-P, Glupczynski Y, Tulkens PM. 2017.** Mechanisms of action, p. 1162–1180.e1. In Infectious Diseases. Elsevier.
- **Weill F.-X. 2009.** Salmonella: épidémiologie, typage et résistance aux antibiotiques. Centre national de référence des Salmonella Laboratoire des bactéries pathogènes émergentes. Institut Pasteur Elsevier Masson SAS. Revue Francophone Des Laboratoires.
- **Wolff M., Joly-Guillou M-L et Pajot O. 2008.** Le point sur les carbapénèmes. Réanimation (2008) 17,242-250.
- **Yala D., Merad A.S., Mohamedi D et OuarKorich M.N. 2001.** Classification et mode d'action des antibiotiques. Médecine du Maghreb n°91.
- **Yong, D., M. A. Toleman, C. G. Giske, H. S. Cho, K. Sundman, K. Lee, and T. R. Walsh. 2009.** Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. Antimicrob. Agents Chemother. 53:5046-5054.
- **Yves LL, Michel G. 2009.** *Staphylococcus aureus*. Lavoisier.

Annexes

Annexes

Annexe 01: les milieux de culture**Bouillon nutritif**

Extrait de viande	1g
Peptone.....	5g
Chlorure de sodium	5g
Eau distillée	1000ml
pH=7	

Gélose nutritive

Extrait de viande	10g
Peptone	5g
Chlorure de sodium	5g
Agar	15g
Eau distillée	1000ml
pH=7.4	

Gélose Chapman

Extrait de viande	1g
Peptone	10g
Manitole	10g
Chlorure de sodium	75g
Rouge de phénole	0,025g
Agar	15g
Eau distillée	1000ml
pH=7,4	

Préparation : stérilisation à l'autoclave à 120°C /20 min

Gélose Mac – Conkey

Peptone de caséine	15g
Extrait de viande	3g
Lactose	10g
Chlorure de sodium	5g
Sels biliaires	5g
Rouge neutre	0.07g
Agar	20g
Cristal violet	0.001g
Eau distillée	1000ml

pH=7,1±0,1

Préparation : stérilisation à l'autoclave 15min à 121°C

Gélose Mueller-Hinton

Infusion de viande de bœuf	300 ml
Peptone de caséine	17.5g
Amidon	1.5g
Agar	17 g
Eau désilé	1000ml

pH=7,3 ± 0,1

Préparation : 37g par litre d'eau distillé. stérilisation à l'autoclave à 116°C , 15 min

Bouillon Cœur Cervele

Pour 1 litre de milieu :

Extrait cœur-cervele.....	17,5 g
Peptone pancréatique de gélatine	10,0 g
Chlorure de sodium.....	5,0 g
Phosphate disodique	2,5 g
Glucose.....	2,0 g

pH du milieu prêt-à-l'emploi à 25°C : 7,4 ± 0,2.

Gélose Hekton

Peptone	12,0g
Extrait de levure	3, 0g
Lactose	12,0g
Saccharose	12, 0g
Salicine	2, 0g
Citrate de fer III et d'ammonium	1,5g
Sels biliaire.....	9,0g
Fuschine acide.....	0,1g
Bleu de bromothymole.....	0,065g
Chlorure de sodium	5,0g
Thiosulfate de sodium.....	5,0g
Agar	13,0g

pH = 7.5

Annexe 02. Appareillage

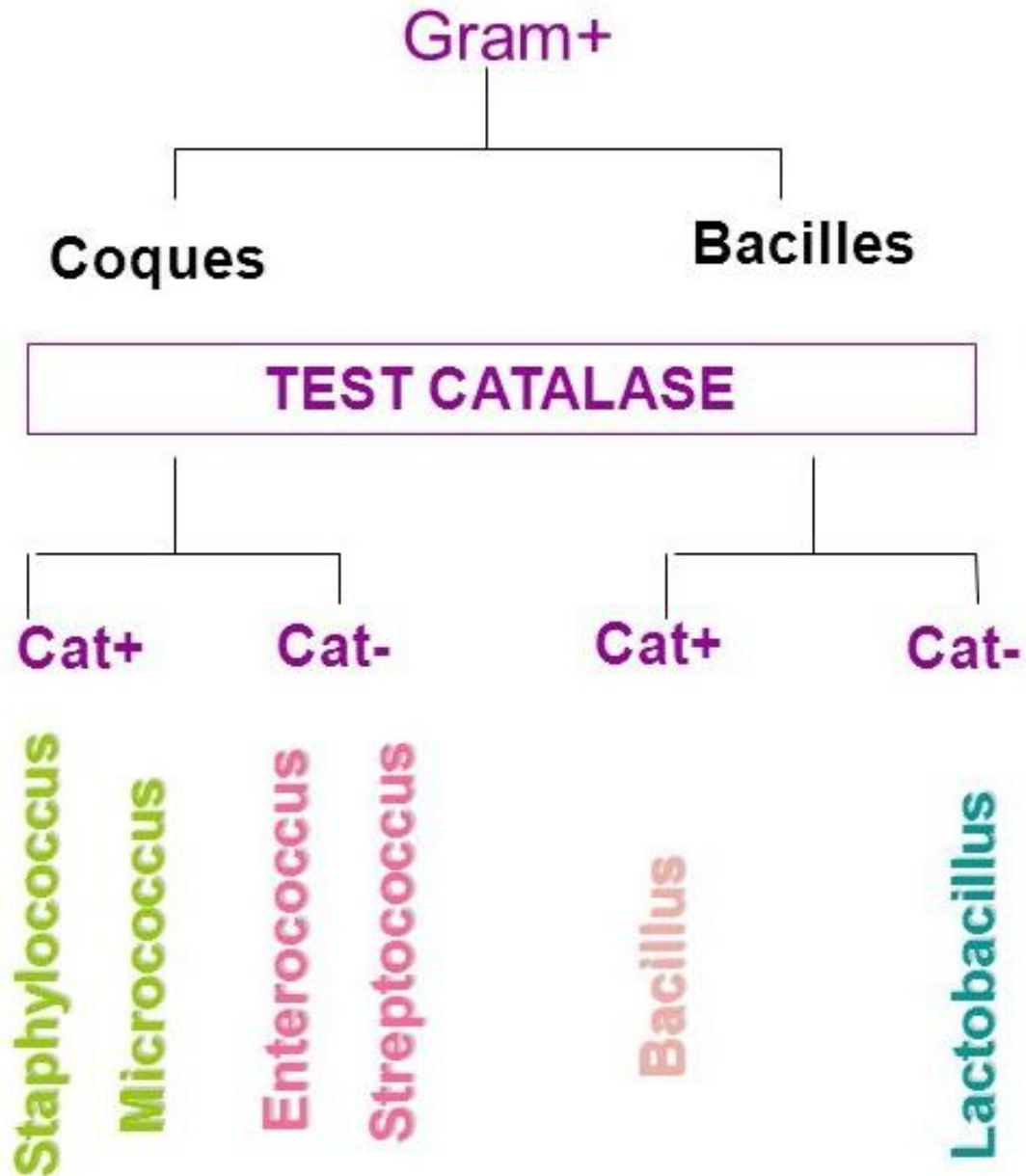
- Boîtes pétri
- pipettes pasteur
- tube à essais
- flacons
- Autoclave
- Bec benzène
- Bain Marie
- Balance
- Etuve à 37°C
- Four pasteur
- Microscope optique
- pH mètre
- Réfrigérateur
- Vortex électrique
- Disques d'antibiotiques

Réactifs :

- Réactif de Kovacs
- Rouge de méthyle.
- VP1 et VP2
- Perchlorure de fer.
- Lugol
- Fuschine
- Violet de gentien

Annexe03. Identification des souches

1. Identification biochimique des bactéries Gram positifs



2. Identification biochimique des bactéries Gram négatifs

	Mobilité	LACTose	ONPG	ADH	LDC	ODC	CITrate (Simmons)	H ₂ S	URÉE (uréase)	PDA ou TDA	INDole	VP	GÉLatinase	MANnitol	SACcharose	RM	DNase
<i>Escherichia coli</i>	+	+	+	(-)	(+)	V	-	-	-	-	+	-	-	+	V	+	-
<i>Shigella sauf sonnei</i>	-	-	-	(-)	-	-	-	-	-	-	V	-	-	(+)	-	+	-
<i>Shigella sonnei</i>	-	-	(+)	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-
<i>Salmonella (majorité)</i>	+	-	-	(+)	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	-	+	-
<i>Salmonella typhi</i>	+	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	+	-
<i>Salmonella paratyphi A</i>	+	-	-	(-)	-	+	-	(-)	-	-	-	-	-	+	-	+	-
<i>Citrobacter freundii</i>	+	V	+	V	-	(-)	+	(+)	-	-	(-)	-	-	+	V	+	-
<i>Citrobacter diversus</i>	+	V	+	V	-	+	+	-	-	-	+	-	-	+	V	+	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	+	+	-	+	-	+	-	+	-	-	+	-	+	+	(-)	-
<i>Klebsiella oxytoca</i>	-	+	+	-	+	-	+	-	(+)	-	+	+	-	+	+	(-)	-
<i>Enterobacter aerogenes</i>	+	+	+	-	+	+	+	-	-	-	-	+	-	+	+	(-)	-
<i>Enterobacter cloacae</i>	+	(+)	+	+	-	+	+	-	V	-	-	+	-	+	+	(-)	-
<i>Hafnia alvei</i>	(+)	(-)	(+)	(-)	+	+	(-)	-	-	-	-	(+)	-	+	(-)	V	-
<i>Serratia marcescens</i>	+	-	+	-	+	+	+	-	(-)	-	-	+	(+)	+	+	(-)	+
<i>Proteus mirabilis</i>	+	-	-	-	-	+	V	+	+	+	-	V	(+)	-	(-)	+	V
<i>Proteus vulgaris</i>	+	-	-	-	-	-	(-)	+	+	+	+	-	(+)	-	+	+	(+)
<i>Providencia rettgeri</i>	(+)	(-)	(-)	-	-	-	+	-	+	+	+	-	-	+	(-)	(+)	-
<i>Providencia stuartii</i>	(+)	-	(-)	-	-	-	(+)	-	V	+	+	-	-	(-)	V	+	(-)
<i>Providencia alcalifaciens</i>	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-	(-)	+	-
<i>Morganella morganii</i>	+	-	(-)	-	-	+	-	(-)	+	+	+	-	-	-	-	+	-
<i>Yersinia enterocolitica</i>	-	(-)	+	-	-	+	-	-	(+)	-	V	-	-	+	+	+	(-)
<i>Yersinia pestis</i>	-	-	V	-	-	-	-	-	(-)	-	-	-	-	+	-	(+)	-
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	-	-	(+)	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	+	-

**Tableau 02 : Profil de sensibilité des antibiotiques utilisés sur les
*Staphylocoques***

Activités des antibiotiques sur les staphylocoques	Sensible		Intermédiaire		Résistante		Totale
	Eff	%	Eff	%	Eff	%	
P	1	7.1	0	0	13	92.9	14
OXA	6	42.9	0	0	8	57.1	14
AM	3	21.4	0	0	11	78.6	14
AMC	8	57.1	2	14.3	4	28.6	14
E	2	14.3	4	28.6	8	57.1	14
L	1	7.1	5	35.7	8	57.1	14
PR	5	35.7	1	7.1	8	57.1	14
CN	6	42.9	0	0	8	57.1	14
K	7	50	0	0	7	50	14
TOB	10	71.4	0	0	4	28.6	14
TE	7	50	5	35.7	2	14.3	14
SXT	12	85.7	0	0	2	14.3	14
OFX	6	42.9	0	0	8	57.1	14
FOX	10	71.4	0	0	4	28.6	14
RA	8	57.1	1	7.1	5	35.7	14
VA	11	78.6	0	0	3	21.4	14
TIE	11	78.6	0	0	3	21.4	14
FF	14	100	0	0	0	0	14

Tableau 03 : Le phénotype de résistance chez *Klebsiella.Sp*

ATB	AML	KF	TIC	CX	CTX	TCC	CAZ	AMC	IPM	AT	PRL	FF	CN	TOB	AK	TE	CIP	CT
Kb.4 G	R	R	R	I	R	R	I	I	S	R	R	S	S	S	S	R	I	R
Kb. 4 P	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	S	R	S	S	S	R	R
Kb. 6	R	I	R	I	R	R	R	R	S	R	R	S	R	S	S	R	R	R
Kb. 7 G	R	R	R	I	R	R	I	R	S	R	R	S	S	S	S	R	I	R
Kb. 7 P	R	R	R	I	R	R	I	I	S	I	R	S	S	S	S	R	I	R
Kb. 10	R	R	R	I	R	R	R	R	S	R	R	S	R	S	S	R	R	R
Kb. 19	R	S	R	I	S	I	I	S	S	S	I	R	S	S	S	I	S	R
Kb. 23	R	R	R	R	R	R	R	R	I		R	S	S	S	S	R	R	R
Kb. 27 C	R	I	S	I	S	S	I	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	R
Kb. 27 inc	R	R	R	R	R	R	R	R	I	R	R	R	R	S	S	R	R	I
Kb. 29	R	S	R	I	S	I	I	I	S	S	S	S	S	S	S	I	I	R
Kb. 33	R	R	R	S	R	R	R	I	S	R	R	S	R	S	S	R	R	R
Kb.431P	R	R	R	I	R	R	R	R	S	R	R	S	R	S	S	R	R	R
Kb.431G	R	R	R	I	R	R	R	R	I	R	R	S	R	S	S	R	R	R
Kb.70	R	R	R	S	R	R	R	R	S	R	R	S	R	S	I	R	R	R
Kb.70 G	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	S	R	I	I	R	R	R
Kb. 72	R	R	R	R	R	R	R	R	I	R	R	S	R	I	I	R	R	R
Kb.78	R	R	R	R	R	R	R	R	I	R	R	S	S	S	S	S	S	R
Kb. 24	R	R	R	I	R	R	R	R	S	R	R	R	R	S	S	R	R	R
Kb.489p	R	R	R	S	R	R	R	R	S	R	R	S	S	S	S	R	R	R
Kb.489G	R	R	R	I	R	R	R	R	S	R	R	R	S	S	S	R	R	R

Tableau 04. Profil de sensibilité des antibiotiques utilisés sur *klebsiella.Sp*

Activités des antibiotiques sur <i>klebsiella</i>	Sensible		Intermédiaire		Résistante		Totale
	Eff	%	Eff	%	Eff	%	
Amoxicilline	0	0	0	0	21	100	21
Cefalotine	2	9.6	2	9.6	17	81	21
Ticarcilline	1	4.8	0	0	20	95	21
Céfoxitine	3	14.3	12	57.1	6	28.6	21
Céfotaxime	3	14.3	0	0	18	85.7	21
Ticarcilline + acide clavunonique	1	4.8	2	9.5	18	85.7	21
Céftazidime	0	0	6	28.6	15	71.4	21
Amoxicilline + acide clavunonique	2	9.6	4	19	15	71.4	21
Imipénème	16	76.2	5	23.8	0	0	21
Aztréonome	3	14.3	1	4.8	16	76.2	21
Pépiracilline	2	9.6	1	4.8	18	85.7	21
Fosfomycine	17	81	0	0	4	19	21
Gentamicine	10	47.6	0	0	11	52.4	21
Tobramycine	19	15	2	9.6	0	0	21
Amikacine	18	85.7	3	14.3	0	0	21
Tétracycline	2	9.6	2	9.6	17	81	21
Ciprofloxacine	3	14.3	4	19	14	66.7	21
Colistine	0	0	1	4.8	20	95.2	21

Tableau 05 : Le phénotype de résistance chez *Escherichia coli*

ATB	AML	KF	TIC	CX	CTX	TCC	CAZ	AMC	IPM	AT	PRL	FF	GN	TOB	AK	TE	CIP	CT
E.13	R	R	R	I	R	R	R	R	S	R	R	S	S	S	S	S	S	R
E.19	R	R	R	I	R	R	R	R	S	R	R	S	R	S	S	R	R	R
E.20	R	R	R	R	R	R	R	R	I	R	R	S	S	S	S	R	R	R
E.8	R	S	R	R	S	I	S	I	S	S	S	S	S	S	S	R	R	R
E.76	R	R	S	R	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R
E.30	R	R	R	I	R	R	I	I	R	I	R	S	S	S	S	R	S	R
E.31	R	R	R	R	R	R	R	R	I	R	R	S	S	S	S	R	R	R
E.39	R	R	R	S	R	R	R	R	S	R	R	S	R	S	R	R	R	R
E.02	R	R	R	I	R	R	R	R	S	R	R	S	R	S	S	R	R	R
E.03	R	R	R	I	R	R	R	R	I	R	R	I	R	S	S	R	S	R
E.50	R	R	R	R	R	R	R	R	I	R	R	S	R	S	S	R	R	R
E.70	R	R	S	R	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S	R	S	R
E.495	R	I	R	I	S	R	S	I	S	S	R	S	I	S	S	R	S	R
E.417	S	S	S	I	S	S	S	S	S	S	S	S	I	S	S	S	S	R
E.453	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	S	R	R	S	R	R	R
E.452	R	R	R	I	R	R	R	R	S	R	R	S	R	R	S	R	R	R
E.479	R	I	R	I	S	R	I	R	S	S	R	S	S	S	S	S	S	R
E.173	R	R	R	I	R	I	R	R	S	R	R	S	I	S	S	R	R	R
E.89	R	R	R	R	R	R	R	R	I	R	R	S	R	I	S	R	R	R
E.77	R	R	/	R	R	R	R	R	S	S	R	S	R	R	S	R	S	R
E.90	R	R	/	R	R	R	R	R	I	R	R	S	R	R	S	R	R	S
E.88	R	R	R	R	R	R	R	R	I	R	R	S	R	I	S	R	R	R
E.78	R	R	/	R	R	R	R	R	S	S	R	S	R	R	S	R	S	R
E.98	R	R	/	R	R	R	R	R	I	R	R	S	R	R	S	R	R	S

Tableau 06 : Profil de sensibilité des antibiotiques utilisés sur *Escherichia coli*

Activités des antibiotiques sur <i>klebsiella</i>	Sensible		Intermédiaire		Résistante		Totale
	Eff	%	Eff	%	Eff	%	
Amoxicilline	1	4.2	0	0	23	95.8	24
Cefalotine	2	8.3	2	8.3	20	83.3	24
Ticarcilline	3	12.5	0	0	21	87.5	24
Céfoxitine	1	4.2	10	41.7	10	41.7	24
Céfotaxime	6	25	0	0	18	75	24
Ticarcilline + acide clavulanique	3	12.5	2	8.3	19	79.1	24
Céftazidime	5	20.8	2	8.3	17	70.8	24
Amoxicilline + acide clavulanique	1	4.2	3	12.5	20	83.3	24
Imipénème	15	62.5	8	33.3	1	4.2	24
Aztréonome	8	33.3	1	4.2	15	62.5	24
Pépiracilline	4	16.7	0	0	20	83.3	24
Fosfomycine	23	95.8	1	4.2	0	0	24
Gentamicine	8	33.3	3	12.5	13	54.1	24
Tobramycine	16	66.6	2	8.3	6	25	24
Amikacine	23	95.8	0	0	1	4.2	24
Tétracycline	4	16.7	0	0	19	79.1	24
Ciprofloxacine	10	41.6	0	0	14	58.3	24
Colistine	2	8.3	0	0	22	91.6	24

Tableau 07 : Le phénotype de résistance chez le *Citrobacter.Sp*

ATB	AML	KF	TIC	CX	CTX	TCC	CAZ	AMC	IPM	AT	PRL	FF	GN	TOB	AK	TE	CIP	CT
Citr.59	S	S	/	S	S	S	S	S	S	S	S	/	S	S	S	R	R	I

Tableau 08 : Profil de sensibilité des antibiotiques utilisés sur *Citrobacter.Sp*

Activités des antibiotiques sur <i>klebsiella</i>	Sensible		Intermédiaire		Résistante		Totale
	Eff	%	Eff	%	Eff	%	
Amoxicilline	1	100	0	0	0	0	1
Cefalotine	1	100	0	0	0	0	1
Ticarcilline	1	100	0	0	0	0	1
Céfoxitine	1	100	0	0	0	0	1
Céfotaxime	1	100	0	0	0	0	1
Ticarcilline + acide clavunamique	1	100	0	0	0	0	1
Céftazidime	1	100	0	0	0	0	1
Amoxicilline + acide clavulanique	1	100	0	0	0	0	1
Imipénème	1	100	0	0	0	0	1
aztréonome	1	100	0	0	0	0	1
Pépiracilline	1	100	0	0	0	0	1
Fosfomycine	1	100	0	0	0	0	1
Gentamicine	1	100	0	0	0	0	1
Tobramycine	1	100	0	0	0	0	1
Amikacine	1	100	0	0	0	0	1
Tétracycline	1	100	0	0	0	0	1
Ciprofloxacine	0	0	0	0	1	100	
Colistine	0		1	100	0	0	1

Tableau 09 : Le phénotype de résistance chez le *Serratia.sp*

ATB	AML	KF	CX	CTX	TCC	CAZ	AMC	IPM	AT	PRL	FF	GN	TOB	AK	TE	CIP	CT
ser.419	R	I	R	S	R	S	R	S	S	R	S	S	S	S	R	S	R
Ser.29	R	R	I	R	R	R	R	S	R	R	S	S	R	I	R	R	R
Ser.28	R	R	I	R	R	R	R	S	R	R	S	S	R	I	R	R	R

Tableau 10 : Profil de sensibilité des antibiotiques utilisés sur *Serratia.sp*

Activités des antibiotiques sur klebsiella	Sensible		Intermédiaire		Résistante		Totale
	Eff	%	Eff	%	Eff	%	
Amoxicilline	0	0	0	0	3	100	3
Cefalotine	0	0	1	33.3	2	66.7	3
Céfoxitine	0	0	2	66.7	1	33.3	3
Céfotaxime	1	33.3	0	0	2	66.7	3
Ticarcilline + acide clavunonique	0	0	0	0	3	100	3
Céftazidime	1	33.3	0	0	2	66.7	3
Amoxicilline + acide clavulanique	0	0	0	0	3	100	3
Imipénème	3	100	0	0	0	0	3
aztréonome	1	33.3	0	0	2	66.7	3
Pépiracilline	0	0	0	0	3	100	3
Fosfomycine	3	100	0	0	0	0	3
Gentamicine	3	100	0	0	0	0	3
Tobramycine	1	33.3	0	0	2	66.7	3
Amikacine	1	33.3	2	66.7	0	0	3
Tétracycline	0	0	0	0	3	100	3
Ciprofloxacine	1	33.3	0	0	2	66.7	3
Colistine	0	0	0	0	3	100	3

Tableau 11 : Le phénotype de résistance chez le *Morganella.Sp*

ATB	AML	KF	CX	CTX	TCC	CAZ	AMC	IPM	AT	PRL	FF	GN	TOB	AK	TE	CIP	CT
Morg.30Z	R	R	S	R	R	R	I	S	R	R	S	S	R	I	R	R	S
Morg.30T	R	R	I	R	I	R	R	S	R	R	/	R	R	S	R	R	R
Morg.29	R	R	S	R	R	R	I	S	R	R	S	S	R	I	R	R	S

Tableau 12 : Profil de sensibilité des antibiotiques utilisés sur *Morganella.Sp*

Activités des antibiotiques sur klebsiella	Sensible		Intermédiaire		Résistante		Totale
	Eff	%	Eff	%	Eff	%	
Amoxicilline	0	0	0	0	3	100	3
Cefalotine	0	0	0	0	3	100	3
Céfoxitine	2	66.7	1	33.3	0	0	3
Céfotaxime	0	0	0	0	3	100	3
Ticarcilline + acide clavulanique	0	0	1	33.3	2	66.7	3
Céftazidime	0	0	0	0	3	100	3
Amoxicilline + acide clavulanique	0	0	2	66.7	1	33.3	3
Imipénème	3	100	0	0	0	0	3
aztréonome	0	0	0	0	3	100	3
Pépiracilline	0	0	0	0	3	100	3
Fosfomycine	3	100	0	0	0	0	3
Gentamicine	2	66.7	0	0	1	33.3	3
Tobramycine	0	0	0	0	3	100	3
Amikacine	1	33.3	2	66.7	0	0	3
Tétracycline	0	0	0	0	3	100	3
Ciprofloxacine	0	0	0	0	3	100	3
Colistine	2	66.7	0	0	1	33.3	3

Tableau 13 : Le phénotype de résistance chez le *Providentia.Sp*

ATB	AML	KF	CX	CTX	TCC	CAZ	AMC	IPM	AT	PRL	FF	GN	TOB	AK	TE	CIP	CT
Pv.25	S	R	I	I	S	I	S	S	S	S	S	R	S	I	R	I	R
Pv.28	S	R	I	I	S	I	S	S	S	S	S	R	S	I	R	I	R

Tableau 14 : Profil de sensibilité des antibiotiques utilisés sur *Providentia.Sp*

Activités des antibiotiques sur klebsiella	Sensible		Intermédiaire		Résistante		Totale
	Eff	%	Eff	%	Eff	%	
Amoxicilline	2	0	0	0	0	0	2
Cefalotine	0	0	0	0	2	100	2
Céfoxitine	0	0	2	100	0	0	2
Céfotaxime	0	0	2	100	0	0	2
Ticarcline + acide clavulanique	2	100	0	0	0	0	2
Céftazidime	0	0	2	100	0	0	2
Amoxicilline + acide clavulanique	2	100	0	0	0	0	2
Imipénème	2	100	0	0	0	0	2
Aztréonome	2	100	0	0	0	0	2
Pépiracilline	2	100	0	0	0	0	2
Fosfomycine	2	100	0	0	0	0	2
Gentamicine	0	0	0	0	2	100	2
Tobramycine	2	100	0	0	0	0	2
Amikacine	0	0	2	100	0	0	2
Tétracycline	0	0	2	100	0	0	2
Ciprofloxacine	0	0	2	100	0	0	2
Colistine	0	0	0	0	2	100	2

Tableau 15 : Le phénotype de résistance chez les *Enterobacter.Sp*

ATB	AML	KF	CX	CTX	TCC	CAZ	AMC	IPM	AT	PRL	FF	GN	TOB	AK	TE	CIP	CT
EN.09	R	R	R	S	S	I	R	S	S	S	S	S	S	S	R	S	R
EN.27	R	R	R	R	R	R	R	I	I	R	S	R	S	S	R	S	R
EN.25	R	R	R	S	S	I	I	I	S	S	S	S	S	S	R	S	R

Tableau 16 : Profil de sensibilité des antibiotiques utilisés sur *Enterobacter.Sp*

Activités des antibiotiques sur klebsiella	Sensible		Intermédiaire		Résistante		Totale
	Eff	%	Eff	%	Eff	%	
Amoxicilline	0	0	0	0	3	100	3
Cefalotine	0	0	0	0	3	100	3
Céfoxitine	0	0	0	0	3	100	3
Céfotaxime	2	66.7	0	0	1	33.3	3
Ticarcilline + acide clavulanique	2	66.7	0	0	1	33.3	3
Céftazidime	0	0	2	76.7	1	33.3	3
Amoxicilline + acide clavulanique	0	0	1	33.3	2	66.7	3
Imipénème	1	33.3	2	66.7	0	0	3
aztréonome	2	66.7	1	33.3	0	0	3
Pépiracilline	2	66.7	0	0	1	33.3	3
Fosfomycine	3	100	0	0	0	0	3
Gentamicine	2	66.7	0	0	1	33.3	3
Tobramycine	3	100	0	0	0	0	3
Amikacine	3	100	0	0	0	0	3
Tétracycline	0	0	0	0	3	100	3
Ciprofloxacine	3	100	0	0	0	0	3
Colistine	0	0	0	0	3	100	3

Tableau 17 : Le phénotype de résistance chez le *Proteus.Sp*

ATB	AML	KF	CX	CTX	TCC	CAZ	AMC	IPM	AT	PRL	FF	GN	TOB	AK	TE	CIP	CT
Prot.24	R	R	I	R	R	R	R	S	I	R	/	R	I	S	R	R	R
Prot.06	R	R	I	S	S	S	I	S	S	R	/	R	R	S	R	R	R
Prot.16	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	/	R	I	S	R	R	R
Prot.15	R	R	I	R	I	R	R	S	R	R	/	R	R	R	R	R	R
Prot.28	R	R	R	R	R	R	R	I	R	R	S	R	S	S	R	R	R
Prot.09	R	R	R	R	R	R	R	I	R	R	S	R	S	S	R	R	R

Tableau 18 : Profil de sensibilité des antibiotiques utilisés sur *Proteus.Sp*

Activités des antibiotiques sur klebsiella	Sensible		Intermédiaire		Résistante		Totale
	Eff	%	Eff	%	Eff	%	
Amoxicilline	6	100	0	0	0	0	6
Cefalotine	6	100	0	0	0	0	6
Céfoxitine	0	0	3	50	3	50	6
Céfotaxime	1	16.7	0	0	5	83.3	6
Ticarcilline + acide clavulanique	1	16.7	1	16.7	4	66.7	6
Céftazidime	1	16.7	0	0	5	83.3	6
Amoxicilline + acide clavulanique	0	0	1	16.7	5	83.3	6
Imipénème	4	66.7	2	33.3	0	0	6
Aztréonome	1	16.7	1	16.7	4	66.7	6

Pépiracilline	0	0	0	0	6	100	6
Fosfomycine	2	100	0	0	0	0	2
Gentamicine	0	0	0	0	6	100	6
Tobramycine	2	33.3	2	33.3	2	33.3	6
Amikacine	5	83.3	0	0	1	16.7	6
Tétracycline	0	0	0	0	6	100	6
Ciprofloxacine	0	0	0	0	6		6
Colistine	0	0	0	0	6	100	6

Tableau 19 : Fréquence des germes identifiés

Germes	Effectifs	Pourcentage
<i>Staphylocoques</i>	14	18.2
<i>Klebsiella.sp</i>	21	27.3
<i>Escherichia.sp</i>	24	31.2
<i>Citrobacter.sp</i>	1	1.3
<i>Serratia.sp</i>	3	3.9
<i>Morganella.sp</i>	3	3.9
<i>Providentia.sp</i>	2	2.6
<i>Enterobacter.sp</i>	3	3.9
<i>Proteus.sp</i>	6	7.7
Total	77	100

Tableau 20 : les Entérobactéries identifiées.

Indice	Espèce	Type	Produit pathologique
S 13	E. coli	/	Divers
S 19	E. coli	/	Divers
S 20	E. coli	/	Divers
S 8	E. coli	/	Divers
S 76	E. coli	KPC	Environnement
S 30	E. coli	/	Divers
S 31	E. coli	/	Divers
S 39	E. coli	KPC	Crachat
S 02	E. coli	/	Divers
S 03	E. coli	/	Divers
S 50	E. coli	KPC	ECBU
S 70	E. coli	/	Divers
S 495	E. coli	/	Divers
S 417	E. coli	/	Divers
S 453	E. coli	/	Divers
S 452	E. coli	/	Divers
S 479	E. coli		Divers
S 173	E. coli	/	Divers
S 89	E. coli	KPC	Divers
S 77	E. coli	NDM	Environnement
S 90	E. coli	KPC	Sonde urinaire petite
S 88	E. coli	/	Divers
S 78	E. coli	/	Divers
S 98	E. coli	/	Divers
S 4 G	<i>klebsiella</i>	/	Divers

S 4 P	<i>klebsiella</i>	/	Divers
S 6	<i>klebsiella</i>	KPC	Crachat
S 7 G	<i>klebsiella</i>	NDM	Sécrétion pulmonaire
S 7 P	<i>klebsiella</i>	NDM	Sécrétion pulmonaire
S 10	<i>klebsiella</i>	/	Divers
S 19	<i>klebsiella</i>	/	Divers
S 23	<i>klebsiella</i>	KPC	Crachat
S 27 C	<i>klebsiella</i>	KPC	Sonde d'intubation grande
S 27 inc	<i>klebsiella</i>	KPC	Sonde d'intubation grande
S 29	<i>klebsiella</i>	/	Divers
S 33	<i>klebsiella</i>	KPC	Personnel
S 431P	<i>klebsiella</i>	/	Divers
S 431G	<i>klebsiella</i>	/	Divers
S 70	<i>klebsiella</i>	KPC	Sonde d'inspiration
S 70 G	<i>klebsiella</i>	KPC	Sonde d'inspiration
S 72	<i>klebsiella</i>	KPC	Environnement
S 78	<i>klebsiella</i>	NDM	KTC
S 24	<i>klebsiella</i>	/	Divers
S 489p	<i>klebsiella</i>	/	Divers
S 489G	<i>klebsiella</i>	/	Divers
S 59	<i>Citrobacter</i>	KPC	Sécrétion pulmonaire
S 419	<i>Serratia</i>	/	Divers
S 29	<i>Serratia</i>	KPC	Crachat
S 28	<i>Serratia</i>	/	Divers
S 30T	<i>Morganella</i>	KPC	Sonde d'inspiration

S 30Z	<i>Morganella</i>	KPC	Sonde d'inspiration
S 29	<i>Morganella</i>	/	Divers
S 25	<i>Providentia</i>	NDM	Sonde d'intubation
S 28	<i>Providentia</i>	/	Divers
S 09	<i>Enterobacter</i>	/	Divers
S 27	<i>Enterobacter</i>	/	Divers
S 25	<i>Enterobacter</i>	/	Divers
S 24	<i>Proteus</i>	KPC	Sonde d'aspiration
S 06	<i>Proteus</i>	/	Divers
S 16	<i>Proteus</i>	/	Divers
S 15	<i>Proteus</i>	/	Divers
S 28	<i>Proteus</i>	/	Divers
S 09	<i>Proteus</i>	NDM	Sonde d'intubation

Tableau 21 : les Staphylocoques identifiées.

Indice	Espèce	OX	Van	ATG	ELP	Produit pathologique
S 1	<i>Staphylococcus</i>	R	R	R	R	Sécrétion pulmonaire
S 2	<i>Staphylococcus</i>	R	R	R	R	Sonde d'intubation
S 52	<i>Staphylococcus</i>	R	R	/	RR	Personnel
S 67	<i>Staphylococcus</i>	R	R	SSR	RR	Sécrétion pulmonaire
S 87	<i>Staphylococcus</i>					
S 108	<i>Staphylococcus</i>	R	S	RR	RRS	Environnement (lavabo)
S 13	<i>Staphylococcus</i>	/	/	/	/	Divers
S 21	<i>Staphylococcus</i>	/	/	/	/	Divers
S 432	<i>Staphylococcus</i>	/	/	/	/	Divers
S 490	<i>Staphylococcus</i>	/	/	/	/	Divers

S 47	<i>Staphylococcus</i>	R	R	SRR	SRS	Sonde d'aspiration
S 63	<i>Staphylococcus</i>	R	/	/	RSS	Sécrétion pulmonaire
S 107	<i>Staphylococcus</i>	/	/	/	/	Divers
S 18	<i>Staphylococcus</i>	/		/	/	Divers

Résumé

La large dissémination des Staphylocoques et des Entérobactéries résistantes aux antibiotiques en milieu hospitalier constitue un problème majeur de santé publique.

Notre travail consiste à étudier les mécanismes de résistance de ces bactéries isolées du service de réanimation CHU de Ouargla. Cette étude était réalisée sur 63(82%) souches d'entérobactéries et 14 (18%) souches du genre de Staphylocoque.

La résistance vis-à-vis des antibiotiques par la méthode de diffusion des disques, montre que la majorité des souches présentent des taux de résistance très élevés aux β -lactamines, aux aminosides et aux quinolones.

L'analyse des phénotypes de résistance de ces bactéries permet de détecter plusieurs mécanismes de résistance dont l'inactivation enzymatique de l'antibiotique par la production des β -lactamases est le mécanisme le plus suivi par la plupart des souches.

L'environnement hospitalier joue un rôle dans l'acquisition de la résistance aux ATB, par l'utilisation excessive et inappropriée de ces molécules dans les hôpitaux.

Mots clés : Staphylocoques, Entérobactéries, Antibiotiques, Mécanismes de résistance, CHU Ouargla

Abstract

The widespread dissemination of antibiotic resistant Staphylococci and enterobacteria in hospitals is a major public health problem.

Our job is to study the resistance mechanisms of these bacteria isolated from the Ouargla Resuscitation Unit.

This study was performed on 63 (82%) enterobacterial strains and 14 (18%) strains of the genus Staphylococcus.

Resistance to antibiotics by the diffusion method of the disks shows that the majority of strains have very high levels of resistance to β -lactams, aminoglycosides and quinolones.

The analysis of the resistance phenotypes of these bacteria makes it possible to detect several resistance mechanisms whose enzymatic inactivation of the antibiotic by the production of β -lactamases is the mechanism most followed by most strains.

The hospital environment plays a role in the acquisition of resistance to ATB, through the excessive and inappropriate use of these molecules in hospitals.

Key words: Staphylococci, Enterobacteria, Antibiotics, Mechanisms of resistance, Ouargla UHC.

ملخص

يعد الانتشار الواسع للمكورات العنقودية والمكورات المعوية المقاومة للمضادات الحيوية في المستشفيات مشكلة صحية عامة كبرى. مهمتنا هي دراسة آليات مقاومة هذه البكتيريا المعزولة من وحدة إنعاش ورقلة. أجريت هذه الدراسة على 63 (82%) سلالة معوية و 14 (18%) سلالة من جنس المكورات العنقودية.

تُظهر مقاومة المضادات الحيوية من خلال طريقة انتشار الأقراص في وسط هلامي أن غالبية السلالات لديها مستويات عالية جدًا من المقاومة للألوكتامينات والأمينوغلوكوزيدات والكينولونات.

إن تحليل أنماط المقاومة الظاهرية لهذه البكتيريا يجعل من الممكن اكتشاف العديد من آليات المقاومة حيث أن تثبيط المضادات إنزيميا عن طريق إنتاج β -lactamases الحيوية هو الآلية الأكثر اتباعًا لمعظم السلالات.

تلعب بيئة المستشفى دورًا في اكتساب مقاومة المضادات الحيوية من خلال الاستخدام المفرط وغير المناسب لهذه الجزيئات في المستشفيات.

الكلمات المفتاحية: المكورات العنقودية ، المكورات المعوية ، المضادات الحيوية ، آليات المقاومة ، مستشفى ورقلة.