

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT  
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD

FACULTE DE MEDECINE

DR. B. BEN ZERDJEB - TLEM CEN



وزارة التعليم العالي  
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد

كلية الطب

د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR L'OBTENTION  
DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

Evolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques au CHU-Tlemcen  
de 2019 à 2021 : impact de la pandémie Covid 19.

Présenté par :

M<sup>lle</sup>. MAHDAD Hind

M<sup>lle</sup>. MAHI Souad

Soutenu le : 13/10/2021

Le Jury

Président :

Pr. CHABNI Nafissa

Professeur en épidémiologie et médecine préventive

Membres :

Pr. BRAHIMI Houria

Maître de conférences A en maladies infectieuses

Dr. ILES Fatima Zohra

Maître assistante en microbiologie

Encadrante :

Dr. SELADJI Safia Sarra

Maître assistante en microbiologie

Année universitaire : 2020 - 2021

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قال تعالى: (يَرْفَعُ اللَّهُ الَّذِينَ آمَنُوا مِنْكُمْ وَالَّذِينَ

أُوتُوا الْعِلْمَ وَرَحْمَاتٍ وَاللَّهُ بِمَا تَعْمَلُونَ خَبِيرٌ)

المجادلة: الآية 11

## Remerciements

*Pour l'élaboration de cet humble mémoire, nous tenons à remercier, en premier lieu notre créateur de nous avoir offert l'opportunité de poursuivre nos études et de nous avoir armé de foi, de force et de volonté pour accomplir ce travail.*

*En guise de reconnaissance, nous tenons à présenter nos vifs remerciements à toutes les personnes qui nous ont soutenues à toutes les épreuves franchies durant notre cursus d'apprentissage et qui ont contribué de près ou de loin au bon déroulement de notre mémoire.*

*Nous citons plus particulièrement notre aimable encadrante **Dr S. S. SELADJI** Maître assistante en microbiologie pour sa disponibilité, ses conseils, ses directives et ses encouragements à l'élaboration de ce mémoire.*

*Nous tenons à remercier également notre président de jury **Pr N. CHABNI** de nous avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse. Veuillez trouver dans ce travail, la reconnaissance et le témoignage de notre profond respect.*

*Nos remerciements sincères vont également aux membres de jury **Dr F.Z. ILES** et **Pr H. BRAHIMI** pour avoir accepté d'examiner et juger ce travail.*

*Nous remercions vivement et également **Dr HENAOUI Latéfa**, Maître de conférences en épidémiologie pour son aide et ses conseils précieux pour la réalisation de ce mémoire.*

*Nos vifs remerciements s'adressent aussi à **Dr BENMANSOUR Madani**, Maître assistant en parasitologie mycologie pour sa disponibilité et sa ténacité en matière d'enseignement et d'orientation. Nous vous exprimons notre sincère gratitude.*

*En somme, nous présentons nos sincères remerciements aux résidents en particulier **I. GEULLIL, A. GHENIM, C. RAI, A. CHETTAF, S. ADDOUN, I. BOUANANI, R. MANSOURI, S. MERIAH...** et à l'ensemble du personnel du laboratoire de microbiologie de nous avoir donné de leur temps, leur énergie et leur savoir en répondant à tous nos questionnaires.*

---

## Remerciements

---

*Nous exprimons notre sincère reconnaissance au Chef de service de microbiologie  
Dr BOUSSELHAM Ammara qui nous a permis d'éclaircir certains concepts  
scientifiques afin d'améliorer nos performances.*

---

## *Dédicaces*

### *A mes très chers parents*

*Autant d'expressions aussi éloquentes soient elles ne sauraient exprimer à sa juste valeur le dévouement et le profond respect que je porte envers vous, rien au monde ne pourrait compenser tout ce que vous avez fait pour moi. Vos sacrifices, votre amour, votre tendresse, votre soutien et vos prières tout au long de mes études ont œuvré à ma réussite.*

*Que ce modeste travail soit le témoignage de ma gratitude et de mon profond amour.*

*Je prie Dieu le tout puissant de vous accorder santé, bonheur et prospérité.*

### *A ma sœur Asma, mon beau-frère Amine*

### *A mon frère Saad Allah, ma belle-sœur Nezha*

*Pour votre soutien moral et vos encouragements permanents. J'ai une énorme chance de vous avoir dans ma vie. Je vous dédie ce travail en témoignage de notre affection fraternelle.*

### *A mes chères nièces Meriem, Zeyneb, Razane et mes chers neveux Islem et Akram*

*Votre innocence, votre gaieté et votre joie de vivre sont ma source de bonheur. Qu'Allah vous bénisse.*

### *A la mémoire de mes grands-parents*

*Vous êtes toujours gravés dans mon cœur, je n'oublierai jamais vos preuves d'amour et d'affection.*

*Puisse Dieu vous avoir en sa sainte miséricorde.*

### *A ma chère tante Fatema et mon cher oncle Mohammed*

*Pour vos encouragements et vos prières qui m'ont été d'un grand soutien tout au long de mon parcours. Qu'Allah vous préserve.*

---

*A mon cousin et cher ami d'enfance Ibyes*

*En souvenir des moments passés ensemble, avec mes vœux de santé et de bonheur.*

*A toute la famille MAHDAD et MAHDJOUB*

*Veillez trouver à travers ce travail le témoignage de mon profond respect.*

*A ma chère amie et mon binôme Souad*

*Pour ton soutien moral et ta compréhension tout au long de la réalisation de ce projet.*

*A mes amis*

*En témoignage de l'amitié qui nous unit. Je vous souhaite une vie pleine de réussite, de santé et de bonheur.*

**Hind MAHDAD**

---

# Dédicaces

## *À mes chers parents*

*À vous qui m'avez guidé mes premiers pas dans la vie...*

*Vous m'avez doté d'une éducation digne, votre amour et votre confiance ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui,*

*Vous m'avez toujours appris à suivre mes rêves et vous m'avez toujours accompagné dans tous mes choix,*

*Merci de m'avoir permis d'étudier dans les meilleures conditions,*

*Vous m'avez comblé avec votre patience, votre amour et votre immense soutien dans tout ce que j'ai pu réaliser,*

*Vous êtes pour moi des exemples de réussite personnelle et professionnelle*

*Je vous dédie cette thèse, fruit de vos sacrifices et de vos conseils qui concrétisent votre rêve le plus cher.*

*Puisse Dieu vous protéger, vous donner longue vie, santé et bonheur.*

## *À ma sœur Sihem, mon beau-frère Zaki*

*Vous m'avez toujours soutenu dans les bons et les mauvais moments.*

*Merci pour votre confiance, votre écoute, votre amour et de m'avoir encouragé à entreprendre ce travail.*

## *À mon frère Islem*

*Je serai toujours fière d'avoir un frère comme toi.*

*Je te remercie pour le soutien et la protection que tu m'as apporté quand j'en avais le plus besoin. Je serai moi aussi toujours là pour toi.*

## *À mes grands-mères*

*Que dieu vous donne une longue et joyeuse vie.*

## *À mes grands pères*

*Vous n'aurez pas l'occasion de lire cette thèse mais je vous la raconterai.*

---

*À mon fiancé Imed*

*Tu n'as pas cessé de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de ce travail.*

*Je suis ta pile tu es ma face comme tu me l'as écrit un jour.*

*J'espère partager encore plus avec toi dans l'avenir.*

*À mon cher petit neveu Wanis*

*Tu es le fruit fleuri de notre petite famille*

*Ta tante t'adore.*

*À ma famille, oncles, tantes, cousins, cousines et belle famille*

*A mon tour de vous dire que je serai toujours là pour vous et à quel*

*Point je vous aime de tout mon cœur.*

*À mes chères amies*

*Merci pour votre bonne humeur, votre soutien, vos conseils et votre aide*

*Merci pour tous ces moments partagés depuis nos débuts à la fac. J'espère qu'ils*

*Vont s'intensifier encore plus... Que notre amitié reste toujours aussi forte !*

*À mon binôme et chère amie Hind*

*Merci pour ton soutien moral, ta patience et ta compréhension tout au long de ce projet.*

*Je te souhaite une longue vie pleine de joie et de réussite.*

**Souad MAHI**

---



**TABLE DES MATIERES**

**REMERCIEMENTS**

**DEDICACES**

**TABLE DES MATIERES**..... I

**LISTE DES ABREVIATIONS**..... VIII

**LISTE DES FIGURES**..... XI

**LISTE DES TABLEAUX** ..... XIV

**INTRODUCTION** ..... 1

**Revue bibliographique**

**CHAPITRE I. GENERALITES SUR LES ANTIBIOTIQUES**

I.1. DEFINITION ..... 2

I.2. HISTORIQUE : DE LA DECOUVERTE DES ANTIBIOTIQUES A LA HAUTE RESISTANCE ..... 2

I.3. CRITERES DE CLASSIFICATION ..... 2

I.4. CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES SELON LEUR MODE D’ACTION ..... 3

I.4.1. Antibiotiques inhibant la synthèse de la paroi bactérienne..... 3

I.4.1.1. Les bêta-lactamines ..... 3

I.4.1.1.1. Les pénicillines (pénames) ..... 3

I.4.1.1.2. Les céphèmes..... 4

I.4.1.1.3. Les inhibiteurs de bêta-lactamases (en association) ..... 5

I.4.1.1.4. Les carbapénèmes ..... 5

I.4.1.1.5. Les monobactames : ..... 5

I.4.1.2. Les glycopeptides et apparentés ..... 6

I.4.1.3. La fosfomycine..... 6

I.4.2. Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique ..... 6

I.4.2.1. Les aminosides ..... 6

I.4.2.2. Les macrolides-lincosamides-streptogramines (groupe MLS)..... 6

I.4.2.3. Les phénicolés : chloramphénicol, thiamphénicol ..... 7

I.4.2.4. Les tétracyclines ..... 7

I.4.2.5. Les glycylicyclines ..... 7

I.4.2.6. L'acide fusidique .....	7
I.4.2.7. Les oxazolidinones .....	8
I.4.3. Antibiotiques inhibiteurs des acides nucléiques .....	8
I.4.3.1. Les rifamycines .....	8
I.4.3.2. Les quinolones et les fluoroquinolones .....	8
Les quinolones de 1 <sup>ère</sup> génération : acide nalidixique, acide pipémidique, fluméquine.....	8
I.4.3.3. Les nitrofuranes : .....	8
I.4.3.4. Les nitro-imidazolés .....	9
I.4.3.5. La novobiocine .....	9
I.4.4. Antibiotiques actifs sur les enveloppes membranaires (polypeptides) .....	9
I.4.5. Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse des folates .....	9
I.4.5.1. Les sulfamides antibactériens.....	9
I.4.5.2. Les diaminopyridines .....	9
I.4.6. Les lipopeptides .....	10

## CHAPITRE II. LA RESISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES

II.1. DEFINITION.....	11
II.2. TYPES DE RESISTANCE .....	11
II.2.1. La résistance naturelle (ou intrinsèque).....	11
II.2.2. La résistance acquise .....	11
II.2.3. La résistance croisée .....	11
II.2.4. Co-résistance .....	11
II.3. MECANISMES DE RESISTANCE.....	11
II.3.1. L'inactivation enzymatique .....	12
II.3.2. Modification ou remplacement de la cible de l'antibiotique (résistance par substitution).....	13
II.3.3. Pompes à efflux .....	14
II.3.4. Perméabilité réduite .....	14
II.3.5. Protection de la cible de l'antibiotique .....	14
II.3.6. Piégeage de l'antibiotique .....	14
II.4. LES BACTERIES MULTIRESISTANTES (BMR).....	14
II.4.1. Définition.....	14
II.4.2. Les principales BMR.....	15

II.4.2.1. Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (EBLSE)	15
II.4.2.2. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> multirésistant (PAR)	16
II.4.2.3. <i>Acinetobacter baumannii</i> multirésistant (ABR)	17
II.4.2.4. <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline (SARM)	17
II.4.2.5. Entérocoque résistant à la vancomycine (ERV)	18
II.5. ÉPIDEMIOLOGIE DES PRINCIPALES BMR	18
II.5.1. Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (EBLSE) ....	18
II.5.1.1. La situation épidémiologique dans le monde	18
II.5.1.2. La situation épidémiologique en Algérie	19
II.5.2. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> multirésistant (PAR)	19
II.5.2.1. La situation épidémiologique dans le monde	19
II.5.2.2. La situation épidémiologique en Algérie	20
II.5.3. <i>Acinetobacter baumannii</i> multirésistant (ABR)	20
II.5.3.1. La situation épidémiologique dans le monde	20
II.5.3.2. La situation épidémiologique en Algérie	20
II.5.4. <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline (SARM)	21
II.5.4.1. La situation épidémiologique dans le monde	21
II.5.4.2. La situation épidémiologique en Algérie	21
II.5.5. Entérocoque résistant à la vancomycine (ERV)	21
II.5.5.1. La situation épidémiologique dans le monde	21
II.5.5.2. La situation épidémiologique en Algérie	21
II.6. L'IMPORTANCE DE LA SURVEILLANCE EPIDEMIOLOGIQUE	21
II.6.1. Surveillance passive et active	22
II.6.1.1. Surveillance passive	22
II.6.1.2. Surveillance active	23
II.6.2. Evaluation d'un système de surveillance	23
II.6.3. Réseaux de surveillance	23
II.6.3.1. Le comité de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN)	23
II.6.3.2. Système mondial de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (GLASS)	25
II.6.3.3. Réseau européen de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (EARS-Net)	25
II.6.3.4. Algerian Antimicrobial Resistance Network (AARN)	25

II.6.3.5. Exemple d'autres réseaux internationaux de surveillance et de lutte contre la résistance bactérienne aux antibiotiques ..... 25

**CHAPITRE III. LA COVID 19**

III.1. VIROLOGIE DU SARS-CoV-2 ..... 27

    III.1.1. Taxonomie..... 27

    III.1.2. Structure ..... 27

    III.1.3. Origine..... 28

    III.1.4. Cycle de réplication..... 28

    III.1.5. Les variants du SARS-CoV-2 ..... 29

III.2. MODE DE TRANSMISSION..... 30

III.3. PHYSIOPATHOLOGIE..... 30

III.4. CLINIQUE ..... 30

III.5. DIAGNOSTIC..... 31

    III.5.1. Tests d'antigènes ..... 31

    III.5.2. Réaction en chaîne par polymérase à transcription inverse (RT-PCR) en temps réel..... 32

    III.5.3. Amplification isotherme à médiation par boucle à transcription inverse (RT-LAMP) ..... 32

    III.5.4. Technique basée sur les puces à ADN ..... 32

    III.5.5. Technique SHERLOCK..... 33

    III.5.6. Tests sérologiques ..... 33

III.6. TRAITEMENT ..... 33

    III.6.1. Traitement symptomatique (les soins de soutien) ..... 33

    III.6.2. Antiviraux..... 33

    III.6.3. Antibiotiques ..... 34

    III.6.4. Agents immunomodulateurs ..... 35

    III.6.5. Autres ..... 35

III.7. PREVENTION ..... 36

III.8. IMPACT DE LA PANDEMIE COVID-19 SUR LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES ..... 37

**Partie pratique**

OBJECTIFS DE L'ETUDE..... 40

### I. MATERIEL ET METHODES

I.1. CADRE DE L'ETUDE.....	40
I.1.1. Type de l'étude .....	40
I.1.2. Période et durée de l'étude.....	40
I.1.3. Lieu de l'étude .....	40
I.1.4. Population d'étude .....	40
I.1.4.1. Critères d'inclusion .....	40
I.1.4.2. Critères de non inclusion.....	41
I.1.4.3. Critères d'exclusion.....	41
I.2. METHODOLOGIE .....	41
I.2.1. Déroulement de l'étude.....	41
I.2.2. Saisie et analyse des données.....	42

### II. RESULTATS

II.1. REPARTITION DES SOUCHES ISOLEES PAR ANNEE .....	44
II.2. LES PRINCIPALES ESPECES BACTERIENNES ISOLEES AU NIVEAU DU CHU-TLEMCEN (2019-2021) .....	45
II.2.1. Entérobactéries .....	46
II.2.2. Entérocoques .....	47
II.3. ETUDE DE L'EVOLUTION DE LA RESISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES AU NIVEAU DU CHU- TLEMCEN (2019-2021) .....	48
II.3.1. Entérobactéries .....	48
II.3.1.1. <i>Escherichia coli</i> .....	49
II.3.1.2. <i>Klebsiella pneumoniae</i> .....	50
II.3.2. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	51
II.3.3. <i>Acinetobacter baumannii</i> .....	52
II.3.4. <i>Staphylococcus aureus</i> .....	53
II.3.5. Staphylocoques à coagulase négative.....	54
II.3.6. <i>Streptococcus spp</i> .....	55
II.3.7. <i>Enterococcus spp</i> .....	56
II.4. POURCENTAGE DES SOUCHES RESISTANTES ISOLEES EN COMMUNAUTE ET EN MILIEU HOSPITALIER (2019-2021) .....	57
II.4.1. En 2019.....	57
II.4.1.1. Entérobactéries.....	57

II.4.1.2. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	58
II.4.1.3. <i>Acinetobacter baumannii</i> .....	59
II.4.1.4. <i>Staphylococcus aureus</i> .....	60
II.4.1.5. Staphylocoque à coagulase négative .....	61
II.4.1.6. <i>Streptococcus spp</i> .....	61
II.4.1.7. Entérocoques .....	62
II.4.2. En 2020 .....	63
II.4.2.1. Entérobactéries .....	63
II.4.2.2. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	63
II.4.2.3. <i>Acinetobacter baumannii</i> .....	64
II.4.2.4. <i>Staphylococcus aureus</i> .....	64
II.4.2.5. Staphylocoque à coagulase négative .....	65
II.4.2.6. <i>Streptococcus spp</i> .....	66
II.4.2.7. Entérocoques .....	66
II.4.3. En 2021 .....	67
II.4.3.1. Entérobactéries .....	67
II.4.3.2. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	68
II.4.3.3. <i>Acinetobacter baumannii</i> .....	68
II.4.3.4. <i>Staphylococcus aureus</i> .....	69
II.4.3.5. Staphylocoque à coagulase négative .....	70
II.4.3.6. <i>Streptococcus spp</i> .....	71
II.4.3.7. Entérocoques .....	71
II.5. EVOLUTION DES TAUX DE BMR ISOLEES AU NIVEAU DU CHU-TLEMCCEN PENDANT NOTRE ETUDE .....	73
II.5.1. Entérobactéries résistantes aux C3G .....	73
II.5.2. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> multirésistant (PAR) .....	74
II.5.3. <i>Acinetobacter baumannii</i> multirésistant (ABR) .....	75
II.5.4. <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline (SARM) .....	76
II.5.5. Entérocoque résistant à la vancomycine (ERV) .....	76
II.6. IMPACT DE LA PANDEMIE COVID 19 SUR LA RESISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES .....	77
II.6.1. Résistance bactérienne à l'AMC .....	77
II.6.2. Résistance bactérienne au CTX .....	78
II.6.3. Résistance bactérienne à l'IPM .....	78

II.6.4. Résistance bactérienne à la CIP .....	79
II.6.5. Résistance bactérienne à l'ERY.....	79
<b>III. DISCUSSION .....</b>	<b>80</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>90</b>
<b>ANNEXES</b>	
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	
<b>RESUME</b>	

## Liste des abréviations

<b>3CLpro</b>	3-Chymotrypsine-Like protéase
<b>A. baumannii</b>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
<b>AARN</b>	Réseau algérien de surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques
<b>ABR</b>	<i>Acinetobacter baumannii</i> multirésistant
<b>ACE2</b>	Enzyme de conversion de l'angiotensine 2
<b>ADN</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>ADNc</b>	Acide désoxyribonucléique complémentaire
<b>AMC</b>	Amoxicilline + Acide clavulanique
<b>AMK</b>	Amikacine
<b>AMP</b>	Ampicilline
<b>AmpC</b>	Bêta-lactamase de la classe C d'Ambler
<b>ARN</b>	Acide ribonucléique
<b>ATB</b>	Antibiotique
<b>BLSE</b>	Bêta-lactamases à spectre élargi ou étendu
<b>BMR</b>	Bactérie multirésistante
<b>C1G</b>	Céphalosporines de 1ère génération
<b>C2G</b>	Céphalosporines de 2ème génération
<b>C3G</b>	Céphalosporines de 3ème génération
<b>CAESAR</b>	Réseau de surveillance de la résistance aux antimicrobiens en Asie centrale et en Europe orientale
<b>CAZ</b>	Céftazidime
<b>CDC</b>	Centre Disease control and prevention
<b>CHUT</b>	Centre Hospitalo-Universitaire de Tlemcen
<b>CIP</b>	Ciprofloxacine
<b>CLIN</b>	Comité de lutte contre les infections nosocomiales
<b>CLSI</b>	Clinical and Laboratory standards Institute
<b>Covid 19</b>	Maladie à coronavirus 2019
<b>CTX</b>	Céfotaxime
<b>CTX-M</b>	Cefotaxime-Munich
<b>CZO</b>	Céfazoline
<b>E. coli</b>	<i>Escherichia coli</i>
<b>EARS/Net</b>	Réseau Européen de Surveillance de la résistance aux antimicrobiens
<b>EBLSE</b>	Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi ou étendu
<b>EOH</b>	Equipe Opérationnelle d'Hygiène
<b>ERG</b>	Entérocoques résistant aux glycopeptides
<b>ERT</b>	Ertapénème
<b>ERV</b>	Entérocoques résistant à la vancomycine
<b>ERY</b>	Erythromycine
<b>FOX</b>	Céfoxitine
<b>GEH</b>	Gentamicine haut niveau
<b>GEN</b>	Gentamicine



<b>GISA</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> de sensibilité intermédiaire aux glycopeptides
<b>GLASS</b>	Système mondial de surveillance de la résistance aux antimicrobiens
<b><i>H. influenzae</i></b>	<i>Haemophilus influenzae</i>
<b>IN</b>	Infection nosocomiale
<b>InVS</b>	Institut de veille sanitaire
<b>IPM</b>	Imipénème
<b><i>K. pneumoniae</i></b>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<b>KAN</b>	Kanamycine
<b>LEV</b>	Levofloxacine
<b><i>N. gonorrhoeae</i></b>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<b><i>N. meningitidis</i></b>	<i>Neisseria meningitidis</i>
<b>OFX</b>	Ofloxacine
<b>OMS</b>	Organisation mondiale de la santé
<b>ONEBRA</b>	Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux antibiotiques
<b>ORF</b>	Cadre de lecture ouvert
<b><i>P. aeruginosa</i></b>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>PAR</b>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> multirésistant
<b>PCR</b>	Réaction en chaîne par polymérase
<b>PLP</b>	Protéine liant la pénicilline
<b>PLP2a</b>	Protéine liant la pénicilline additionnelle
<b>PP</b>	Polypeptides
<b>Protéine S</b>	Protéine spike
<b>RBD</b>	Domaine de liaison au récepteur
<b>RdRP</b>	ARN polymérase ARN dépendante
<b>ReLAVRA</b>	Réseau de surveillance de la résistance aux antimicrobiens en Amérique latine
<b>RT-LAMP</b>	Amplification isotherme à médiation par boucle à transcription inverse
<b>RT-PCR</b>	Réaction en chaîne par polymérase à transcription inverse
<b><i>S. aureus</i></b>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<b>SARM</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline
<b>SARS-CoV-2</b>	Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère
<b>Scc mec</b>	Staphylococcal cassette chromosome mec
<b>SCN</b>	Staphylocoques à coagulase négative
<b>SDRA</b>	Syndrome de détresse respiratoire aigu
<b>SHV</b>	Sulphydryl variable
<b>TDR</b>	Test de diagnostic rapide
<b>TEC</b>	Teicoplanine
<b>TEM</b>	Temoneira-nom du patient
<b>TMPRSS2</b>	Protéase sérine 2 transmembranaire
<b>TRI</b>	TEM résistante aux inhibiteurs
<b>UE/EEE</b>	Union européenne/ Espace économique européen
<b>USI</b>	Unité de soins intensifs
<b>VAN</b>	Vancomycine

<b>VEGF</b>	Facteur de croissance endothélial vasculaire
<b>VIH</b>	Virus de l'immunodéficience humaine
<b>VOC</b>	Variant préoccupant
<b>VOI</b>	Variant d'intérêt ou à suivre
<b>VUM</b>	Variant en cours d'évaluation

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Bactéries menaçantes selon le CDC et prioritaires à la recherche et au développement de nouveaux antibiotiques selon l’OMS. ....	15
<b>Figure 2</b> : Structure schématisée du SARS-CoV-2. ....	28
<b>Figure 3</b> : Antibiogrammes par diffusion des disques. ....	41
<b>Figure 4</b> : Fiche de remplissage des données sur Whonet®. ....	43
<b>Figure 5</b> : Répartition des souches isolées par année. ....	44
<b>Figure 6</b> : Principales espèces bactériennes isolées au niveau du CHU-Tlemcen durant la période de notre étude. ....	45
<b>Figure 7</b> : Principales espèces d’Enterobactériaceae isolées au niveau du CHU-Tlemcen de 2019 à 2021. ....	46
<b>Figure 8</b> : Principales espèces d’Enterococcaceae isolées au niveau du CHU-Tlemcen de 2019 à 2021. ....	47
<b>Figure 9</b> : Evolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez les entérobactéries au niveau du CHU-Tlemcen 2019-2021. ....	48
<b>Figure 10</b> : Evolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez <i>E. coli</i> au niveau du CHU-Tlemcen 2019-2021. ....	49
<b>Figure 11</b> : Evolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez <i>K. pneumoniae</i> au niveau du CHU-Tlemcen 2019-2021. ....	50
<b>Figure 12</b> : Evolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez <i>P. aeruginosa</i> au niveau du CHU-Tlemcen 2019-2021. ....	51
<b>Figure 13</b> : Evolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez <i>A. baumannii</i> au niveau du CHU-Tlemcen 2019-2021. ....	52
<b>Figure 14</b> : Evolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez <i>S. aureus</i> au niveau du CHU-Tlemcen 2019-2021. ....	53
<b>Figure 15</b> : Evolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez SCN au niveau du CHU-Tlemcen 2019-2021. ....	54
<b>Figure 16</b> : Evolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez <i>Streptococcus spp</i> au niveau du CHU-Tlemcen 2019-2021. ....	55
<b>Figure 17</b> : Evolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez les entérocoques au niveau du CHU-Tlemcen 2019-2021. ....	56
<b>Figure 18</b> : Etude de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez les entérobactéries en milieu hospitalier et en communauté 2019. ....	57
<b>Figure 19</b> : Etude de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez <i>P. aeruginosa</i> en milieu hospitalier et en communauté 2019. ....	58

<b>Figure 20</b> : Etude de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez <i>A. baumannii</i> en milieu hospitalier et en communauté 2019.....	59
<b>Figure 21</b> : Etude de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez <i>S. aureus</i> en milieu hospitalier et en communauté 2019.....	60
<b>Figure 22</b> : Etude de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez SCN en milieu hospitalier et en communauté 2019.....	61
<b>Figure 23</b> : Etude de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez <i>Streptococcus spp</i> en milieu hospitalier et en communauté 2019. ....	61
<b>Figure 24</b> : Etude de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez les entérocoques en milieu hospitalier et en communauté 2019. ....	62
<b>Figure 25</b> : Etude de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez les entérobactéries en milieu hospitalier et en communauté 2020. ....	63
<b>Figure 26</b> : Etude de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez <i>P. aeruginosa</i> en milieu hospitalier et en communauté 2020. ....	63
<b>Figure 27</b> : Etude de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez <i>A. baumannii</i> en milieu hospitalier et en communauté 2020.....	64
<b>Figure 28</b> : Etude de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez <i>S. aureus</i> en milieu hospitalier et en communauté 2020.....	64
<b>Figure 29</b> : Etude de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez SCN en milieu hospitalier et en communauté 2020.....	65
<b>Figure 30</b> : Etude de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez <i>Streptococcus spp</i> en milieu hospitalier et en communauté 2020. ....	66
<b>Figure 31</b> : Etude de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez les entérocoques en milieu hospitalier et en communauté 2020. ....	66
<b>Figure 32</b> : Etude de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez les entérobactéries en milieu hospitalier et en communauté 2021. ....	67
<b>Figure 33</b> : Etude de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez <i>P. aeruginosa</i> en milieu hospitalier et en communauté 2021. ....	68
<b>Figure 34</b> : Etude de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez <i>A. baumannii</i> en milieu hospitalier et en communauté 2021.....	68
<b>Figure 35</b> : Etude de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez <i>S. aureus</i> en milieu hospitalier et en communauté 2021.....	69
<b>Figure 36</b> : Etude de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez SCN en milieu hospitalier et en communauté 2021.....	70
<b>Figure 37</b> : Etude de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez <i>Streptococcus spp</i> en milieu hospitalier et en communauté 2021. ....	71

<b>Figure 38</b> : Etude de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez les entérocoques en milieu hospitalier et en communauté 2021. ....	71
<b>Figure 39</b> : Evolution des taux des entérobactéries résistantes au CTX au niveau du CHU-Tlemcen 2019-2021.....	73
<b>Figure 40</b> : Evolution des taux de <i>P. aeruginosa</i> multirésistant au niveau du CHU-Tlemcen 2019-2021.....	74
<b>Figure 41</b> : Evolution des taux d' <i>A. baumannii</i> multirésistant au niveau du CHU-Tlemcen 2019-2021.....	75
<b>Figure 42</b> : Evolution des taux de SARM au niveau du CHU-Tlemcen 2019-2021. ....	76
<b>Figure 43</b> : Evolution des taux des entérocoques résistant à la vancomycine au niveau du CHU-Tlemcen 2019-2021.....	76
<b>Figure 44</b> : Evolution de la résistance bactérienne à l'AMC au niveau du CHU-Tlemcen 2019-2021.....	77
<b>Figure 45</b> : Evolution de la résistance bactérienne au CTX au niveau du CHU-Tlemcen 2019-2021.....	78
<b>Figure 46</b> : Evolution de la résistance bactérienne à l'IPM au niveau du CHU-Tlemcen 2019-2021.....	78
<b>Figure 47</b> : Evolution de la résistance bactérienne à la CIP au niveau du CHU-Tlemcen 2019-2021.....	79
<b>Figure 48</b> : Evolution de la résistance bactérienne à l'ERY au niveau du CHU-Tlemcen 2019-2021.....	79

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1:</b> Fréquence d'isolement des EBLSE par espèce bactérienne (ALgérie-2017)..	19
<b>Tableau 2:</b> Classement des variants du SARS-CoV-2 au 08 septembre 2021 .....	29
<b>Tableau 3:</b> Les principaux vaccins utilisés contre la Covid 19 .....	37

# ***INTRODUCTION***

## **Introduction**

La découverte des antibiotiques a constitué un progrès majeur dans la médecine. En effet, elle a indéniablement rétrogradé la mortalité liée aux infections bactériennes. Cependant, l'utilisation massive et parfois anarchique des antibiotiques a contribué à l'émergence du phénomène de « la résistance bactérienne aux antibiotiques » en exerçant une pression de sélection sur les bactéries.

L'enjeu de l'antibiorésistance, bien qu'il soit naturel, chaque nouvelle classe innovée d'antibiotiques a vu apparaître de nouveaux mécanismes de résistance caractérisés par l'apparition subite d'une résistance à un ou plusieurs antibiotiques donnant naissance à ce qu'on appelle les bactéries multirésistantes (BMR). Ce fléau est d'autant plus préoccupant qu'il a gangrené le milieu communautaire et concerne l'ensemble des bactéries pathogènes (1).

L'antibiorésistance envahit le monde entier mais avec une prévalence variable selon le niveau de consommation, d'hygiène et de revenu de chaque pays. Aux États-Unis, plus de 2,8 millions d'infections bactériennes multirésistantes surviennent chaque année, causant au moins 35 000 décès (1,2).

La Covid 19, causée par le virus SARS-CoV-2 a été déclarée pandémie par l'organisation mondiale de la santé le 11 mars 2020 (1). Devant la rapidité, l'étendue de la propagation et le manque de connaissances de cette nouvelle maladie infectieuse, un déluge mondial de désinformation sur l'utilisation des antibiotiques est apparu, ce qui peut avoir contribué à l'exacerbation de la résistance bactérienne aux antibiotiques. Selon un rapport britannique 72% des patients hospitalisés pour la Covid 19 ont reçu des antibiotiques, alors que seulement 8% avaient véritablement une co-infection (3).

Avant même le début de la pandémie, le 30 avril 2014, l'organisation mondiale de la santé a publié un premier rapport sur la résistance aux antibiotiques, qui révèle que cette grave menace n'est plus une prévision, mais bien une réalité dans chaque région du monde (1). La propagation rapide des BMR et la sécurité précaire de l'approvisionnement en antibiotiques, l'augmentation des prescriptions anarchiques et l'utilisation excessive des antibiotiques chez les patients Covid 19 font courir un risque d'impasse thérapeutique de plus en plus fréquent.

Afin de préserver la richesse de cet arsenal thérapeutique, pour éviter une future catastrophe et un retour à l'ère pré antibiotique, il a été impératif de réaliser une étude sur l'évolution de l'antibiorésistance au niveau du laboratoire de microbiologie du CHU de Tlemcen et tenter de répondre à la question suivante : ***la résistance bactérienne aux antibiotiques est-elle un contrecoup de la pandémie Covid 19 ?***

Entre 2016 et 2018, une étude sur l'évolution de la résistance bactérienne a été réalisée au niveau du Centre Hospitalo-Universitaire de Tlemcen (CHU-Tlemcen). Ceci nous a convaincu à poursuivre cette étude pendant une période de 3 ans (2019-2021) qui a coïncidé avec l'émergence de la Covid 19, avec objectif d'évaluer l'impact de la pandémie Covid 19 sur la résistance aux antibiotiques.



***REVUE***  
***BIBLIOGRAPHIQUE***

# **CHAPITRE I : Généralités sur les antibiotiques**

---

## **I. Généralités sur les antibiotiques**

### **I.1. Définition**

Un antibiotique (du grec anti : « contre », et bios : « la vie ») est une molécule chimique élaborée soit à partir d'un microorganisme vivant ou de produits de synthèses. Il a le pouvoir d'inhiber la croissance bactérienne (action bactériostatique) ou même de détruire les bactéries (action bactéricide) (4).

### **I.2. Historique : De la découverte des antibiotiques à la haute résistance**

Au début du 20<sup>ème</sup> siècle, la glorieuse découverte des antibiotiques constitue une révolution historique de la médecine :

1897 : Ernest Duchesne fut le premier à établir le pouvoir antibactérien des moisissures (*penicillium glaucum*) (5).

1929 : Sir Alexander Fleming découvre la « pénicilline » en s'apercevant que la reproduction de l'une de ses cultures bactériennes est inhibée suite à une contamination par le champignon *penicillium notatum* (6).

1931 : Gerhard Domagk décèle les premiers antibactériens de synthèses « les sulfamides » à partir des colorants azoïques (6).

1939 : René Dubos isole à partir du *Bacillus brevis* la « tyrothricine » à usage topique.

1944 : Selman Waksman, Albert Schatz et Elizabeth Bugie découvrent la « streptomycine », traitement antituberculeux (7).

1945 : Benjamin Minge Duggar découvre le premier antibiotique à large spectre d'action la « chlortétracycline » (8).

1947 : David Gottlieb isole le « chloramphénicol » qui fut le premier antibactérien synthétisé à l'échelle industrielle (8).

1948-1962 : de nombreux antibiotiques sont découverts tels que « érythromycine, vancomycine et les quinolones » (6).

Tôt après cet âge d'or, l'antibiorésistance est apparue en 1940 (9), mais ce phénomène majeur de santé est mis à l'ombre car la liste des antibiotiques n'a cessé de s'allonger. Une trentaine d'années plus tard la consommation excessive d'antibiotiques accompagnée d'essoufflement de la recherche de nouvelles classes aggravent cet important enjeu de santé publique « la résistance bactérienne aux antibiotiques ».

### **I.3. Critères de classification**

La classification des antibiotiques peut se faire selon :

**L'origine** : un antibiotique peut être naturel, synthétique ou semi-synthétique.

**Le mode d'action** : l'antibiotique inhibe une étape précise du métabolisme bactérien : synthèse de la paroi, de la membrane cytoplasmique, des protéines ou des acides nucléiques.

**Le spectre d'activité :** l'ensemble des espèces bactériennes sur lesquelles les antibiotiques sont actifs, il peut être large ou étroit.

**La nature chimique :** très variable, elle est basée souvent sur une structure de base (exemple : cycle bêta-lactame). Cette classification permet de classer les antibiotiques en familles (bêta-lactamines, aminosides, quinolones...) (10).

## **I.4. Classification des antibiotiques selon leur mode d'action**

### **I.4.1. Antibiotiques inhibant la synthèse de la paroi bactérienne**

Trois classes d'antibiotiques sont concernées : les bêta-lactamines, les glycopeptides et la fosfomycine.

#### **I.4.1.1. Les bêta-lactamines**

Les bêta-lactamines sont une vaste famille d'antibiotiques bactéricides. Toutes les molécules de cette famille présentent un cycle commun, le noyau bêta-lactame, d'où leur nom (11).

- Mode d'action : Les bêta-lactamines agissent sur la synthèse du peptidoglycane en inhibant les protéines liant la pénicilline (PLP) (12).

Selon la nature de l'hétérocycle associé au cycle bêta-lactame, les bêta-lactamines sont classées en cinq groupes : les pénicillines, les céphalosporines, les carbapénèmes, les inhibiteurs des bêta-lactamases et les monobactames (12).

##### **I.4.1.1.1. Les pénicillines (pénames)**

Elles se subdivisent en plusieurs sous-groupes selon leur spectre d'activité antibactérienne :

- Les pénicillines naturelles : elles sont représentées par la pénicilline G et ses dérivés (12).

Spectre d'activité : étroit, les germes sensibles sont :

•Cocci à Gram positif : *Streptococcus sp* dont *S. pyogenes* et *S. pneumoniae* sensible à la pénicilline.

•Cocci à Gram négatif : *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae* (les résistances acquises sont élevées).

•Bacilles à Gram positif : *Corynebacterium diphtheriae*, *Bacillus anthracis*, *Listeria monocytogenes*.

•Bactéries anaérobies à Gram positif, *Treponema pallidum* et *Leptospira*.

•Cette pénicilline est inactive sur les bacilles à Gram négatif (13).

- Les pénicillines du groupe M : représentées par la méticilline (retirée du marché), oxacilline (retirée du marché français), cloxacilline, dicloxacilline... (12,14).

Spectre d'activité : *Staphylococcus* producteurs de pénicillinases, *Staphylococcus méti-S*, *Staphylocoques à coagulase négative* (SCN) méti-S (12,13).

- Les pénicillines du groupe A(aminopénicillines) : l'ampicilline et ses dérivés (bacampicilline, métampicilline et pivampicilline) et son analogue amoxicilline (13).

Spectre d'activité : élargi à certaines bactéries à Gram négatif. Ces molécules sont inactivées par les pénicillinases (12).

- Les carboxypénicillines : ticarcilline et carbénicilline

Spectre d'activité : ces deux molécules sont actives sur les bacilles à Gram négatif résistantes aux aminopénicillines, aux céphalosporines de première et deuxième génération et certaines souches de *Pseudomonas aeruginosa* (12).

- Les uréidopénicillines : azlocilline, mézlocilline, pipéracilline.

Spectre d'activité : élargi à certains bacilles à Gram négatif résistants à l'ampicilline, producteurs de céphalosporinase, en particulier *P. aeruginosa*.

Les bactéries anaérobies strictes : *Bacteroides fragilis*, *Clostridium spp* ... (12).

- Les amidinopénicillines : mécillinam et pivmécillinam.

Spectre d'activité : étroit, limité à certaines entérobactéries (13).

#### **I.4.1.1.2. Les céphèmes**

Selon leurs propriétés antibactériennes et pharmacocinétiques, les céphalosporines sont classées en cinq générations.

- Les céphalosporines de 1ère génération :

Elles sont résistantes aux pénicillinases, sensibles aux céphalosporinases, représentées par : céfalotine, céfacétrile, céfapirine, céfaloridine, céfazoline, céfalexine, céfradine, céfadroxil (13,14).

Spectre d'activité : limité aux cocci à Gram positif (principalement les Streptocoques et les Staphylocoques méti-S) et certaines entérobactéries (*Escherichia coli*, *Klebsiella*...).

Inactifs sur *P. aeruginosa* (13).

- Les céphalosporines de 2ème génération :

Céfoxitine (céphamycine), céfotétan (céphamycine), céfuroxime, céfamandole.

Spectre d'activité :

• Staphylocoques méti-S, Streptocoques du groupe A, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*.

• Bacillus à Gram négatif.

• Inactifs sur *P. aeruginosa* (13).

- Les céphalosporines de 3ème génération :

La plupart d'entre elles sont administrées par voie intraveineuse et intramusculaire, représentées par : céfotaxime, céftizoxime, céftriaxone, latamoxef (oxacephème), céftazidime, céfpirome, cefsulodine et céfopérazone. Cependant, le céfixime et le cefpodoxime sont administrés par voie per os.

Spectre d'activité :

- Cocci à Gram positif : Streptocoques, Staphylocoque méti-S, Pneumocoque.
- Cocci à Gram négatif : *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*.
- Bacilles à Gram négatif : *H. influenzae*, entérobactéries, *P. aeruginosa* (ceftazidime) (13).

- Les céphalosporines de 4ème génération :

Céfépime et cefpirome, ont une meilleure stabilité vis-à-vis des bêta-lactamases.

Spectre d'activité :

- Cocci à Gram positif, bacilles à Gram négatif y compris *P. aeruginosa* (15).

- Les céphalosporines de 5ème génération :

Céftobiprole , céftaroline, deux nouvelles céphalosporines à larges spectre d'activité allant des bactéries à Gram positif (dont les Pneumocoques, *Staphylococcus aureus résistant à la méticilline*) aux bacilles à Gram négatif (BGN) (16).

#### **I.4.1.1.3. Les inhibiteurs de bêta-lactamases (en association)**

Les inhibiteurs de bêta-lactamases possèdent une faible activité antibactérienne intrinsèque, associés à une bêtalactamine, ils en restaurent l'activité antibactérienne qu'elle avait perdu.

Ils sont représentés par :

- L'acide clavulanique (clavâmes ou oxapénames) : inhibe seulement les pénicillines.
- Pénicillines sulfones (sulbactam, tazobactam) : inhibent les pénicillines mais surtout les céphalosporines (17).
- Avibactam : inhibiteur non- $\beta$ -lactame des bêta-lactamases ayant une activité contre les bêta-lactamases de classe A,C et D de la classification d'Amblar (18).

Les associations utilisées et leurs spectres d'activité :

- Amoxicilline + acide clavulanique, Ampicilline + sulbactam :
  - Actives sur les Staphylocoques et les entérobactéries producteurs de bêta-lactamases.
  - Ticarcilline + acide clavulanique, pipéracilline + tazobactam :
- Actives sur les germes multirésistants responsables d'infections nosocomiales sévères (*S. aureus*, *P. aeruginosa*...) (13).
- Ceftolozane + tazobactam, ceftazidime + avibactam :

Actives sur les entérobactéries multirésistantes et *P. aeruginosa* multirésistant (18).

#### **I.4.1.1.4. Les carbapénèmes**

Imipénème, ertapénème, méropénème...ont un spectre d'activité très large, y compris BGN producteurs de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE) (15).

#### **I.4.1.1.5. Les monobactames :**

Aztréonam, actif uniquement sur les bactéries à Gram négatif (13).

#### **I.4.1.2. Les glycopeptides et apparentés**

Vancomycine, teicoplanine, sont actives seulement sur les bactéries à Gram positif.

Les nouveaux dérivés semi-synthétiques de la vancomycine et de la teicoplanine, dits lipoglycopeptides ont été mis sur le marché avec l'objectif de restaurer une activité vis-à-vis des souches d'entérocoques ou de Staphylocoques résistants ou de sensibilité diminuée aux glycopeptides. Ils sont représentés par : la dalbavancine, l'oritavancine et la télavancine (19).

Mode d'action : ils agissent sur la paroi bactérienne en inhibent la polymérisation du peptidoglycane par un mécanisme complexe (12).

#### **I.4.1.3. La fosfomycine**

Un antibiotique non classé, actif sur : *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* et certaines entérobactéries.

Mode d'action : inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne à un stade précoce (12).

### **I.4.2. Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique**

#### **I.4.2.1. Les aminosides**

Ce sont des antibiotiques bactéricides, classés selon leur origine :

- Aminosides naturels : streptomycine, néomycine, kanamycine, gentamicine, tobramycine, sisomicine, spectinomycine.
- Aminosides hémi-synthétiques : dibécacine, amikacine, nétilmicine.

Spectre d'activité :

- Cocci et bacilles à Gram positif, cocci et bacilles à Gram négatif.
- Neisseria gonorrhoeae* (spectinomycine).
- Mycobacterium tuberculosis* (streptomycine, kanamycine).
- Ils sont inactifs sur les bactéries anaérobies strictes.

Mode d'action : ils agissent au niveau de la sous-unité 30S du ribosome et entraînent la production de protéines anormales (12).

#### **I.4.2.2. Les macrolides-lincosamides-streptogramines (groupe MLS)**

Les macrolides sont des bactériostatiques, classés en fonction de la taille de leur monocycle :

- Macrolides à 14 chaînons : érythromycine, oléandomycine, roxithromycine, clarithromycine, dirithromycine, télithromycine (kétolides).
- Macrolides à 15 chaînons : azithromycine (azalides).
- Macrolides à 16 chaînons : josamycine, spiramycine, midécamycine.

Spectre d'activité :

- Cocci et bacilles à Gram positif : Streptocoques, Staphylocoques, *Corynebacterium diphtheriae*.

- Cocci et bacilles à Gram négatif : *N. gonorrhoeae*, *Helicobacter pylori*, *Legionella*.
- Inactifs sur *pseudomonas spp* et *acinetobacter spp* (12,13).

Les lincosamides sont représentés par : lincomycine et clindamycine.

Spectre d'activité : très proche de celui des macrolides mais inactifs sur les entérocoques et *Neisseria* (13).

Les streptogramines : pristinamycine et virginiamycine sont des bactéricides, ils ont un spectre d'activité voisin de celui des macrolides (13).

Mode d'action : les MLS inhibent la synthèse protéique en se fixant à la sous-unité 50S du ribosome (12).

### I.4.2.3. Les phénicolés : chloramphénicol, thiamphénicol

Ces molécules ont un large spectre d'activité : bactéries à Gram positif et négatif.

Mode d'action : ils agissent au niveau de la sous-unité 50S du ribosome et bloquent l'élongation de la chaîne polypeptidique (20).

### I.4.2.4. Les tétracyclines

Les tétracyclines sont des bactériostatiques à large spectre, mais avec un niveau de résistance important. Elles sont représentées par : oxytétracycline, doxycycline, minocycline.

Mode d'action : elles se lient à la sous-unité 30S des ribosomes entraînant l'inhibition de la synthèse protéique (13).

### I.4.2.5. Les glycylicyclines

La tigécycline, dérivée semi-synthétique de la minocycline. C'est le seul représentant commercialisé de la classe des glycylicyclines, ayant une activité sur les bactéries résistantes aux tétracyclines.

Spectre d'activité : c'est un antibiotique bactériostatique, actif sur :

- Cocci à Gram positif : *Enterococcus spp*, *S. aureus* sensibles ou résistants à la méticilline, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus pyogenes*.
- Bacilles à Gram négatif : *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*.
- Activité inconstante sur : *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Proteus spp*, *Providencia spp*, *Serratia mercenscens*
- Inactif sur *P. aeruginosa*.

Mode d'action : la tigécycline inhibe la synthèse protéique en se liant à la sous-unité 30S du ribosome (21).

### I.4.2.6. L'acide fusidique

C'est un antibiotique non classé, bactériostatique, bactéricide à forte dose.

Spectre d'activité : étroit, limité aux bactéries à Gram positif, en particulier les Staphylocoques.



Mode d'action : c'est un inhibiteur de la phase d'élongation de la synthèse protéique (12).

#### **I.4.2.7. Les oxazolidinones**

Les premiers antibiotiques innovants depuis 30 ans, ils comprennent : linézolide et télizolide.

Spectre d'activité : limité aux bactéries à Gram positif, en particulier :

- Les Staphylocoques : *S. aureus* et *Staphylocoques à coagulase négative*, sensibles ou résistants à la méticilline.
- Les Streptocoques : *S. pneumoniae* et les Streptocoques bêta-hémolytiques.
- Les entérocoques, y compris les entérocoques résistants à la vancomycine et certaines bactéries anaérobies (12,22).
- Le linézolide a une activité sur *Mycobacterium tuberculosis* (19).

Mode d'action : bactériostatiques par inhibition de la synthèse protéique suite à sa liaison à la sous-unité 50S du ribosome (22).

### **I.4.3. Antibiotiques inhibiteurs des acides nucléiques**

#### **I.4.3.1. Les rifamycines**

Cette famille est représentée par : rifampicine, rifapentine et rifabutine (23).

Spectre d'activité :

- Actives sur les : Mycobactéries (*M. tuberculosis*) et les Staphylocoques formant le biofilm (24).

Mode d'action : inhibition de la transcription de l'ADN en ARN messager par inhibition de l'ARN polymérase (12).

#### **I.4.3.2. Les quinolones et les fluoroquinolones**

Les quinolones de 1<sup>ère</sup> génération : acide nalidixique, acide pipémidique, fluméquine.

Spectre d'activité : étroit, elles sont actives sur la plupart des entérobactéries.

Les fluoroquinolones : ciprofloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine, norfloxacine, ofloxacine, péfloxacine...

Spectre d'activité : large, actives sur les bactéries à Gram positif (Staphylocoques, Streptocoques) et les bactéries à Gram négatif (entérobactéries, *P. aeruginosa*).

Mode d'action : elles inhibent deux enzymes impliquées dans la réplication et la transcription de l'ADN : l'ADN gyrase et l'ADN topoisomérase IV (12).

#### **I.4.3.3. Les nitrofuranes :**

On distingue les nitrofuranes à visée intestinale : nifuroxazide, nifurzide et ceux à visée urinaire : nitrofurantoïne, l'hydroxyméthyl-nitrofurantoïne (13).

Spectre d'activité : elles sont actives sur les bacilles à Gram négatif, mais inactives sur *P. aeruginosa* et certaines bactéries à Gram négatif (12).

Mode d'action : une fois les nitrofuranes réduites par des enzymes bactériennes, les formes réduites provoquent des lésions de l'ADN (25).

#### **I.4.3.4. Les nitro-imidazolés**

Ils sont représentés par : métronidazole, ornidazole, tinidazole (13).

Spectre d'activité : limité aux bactéries anaérobies strictes.

Mode d'action : coupure des brins d'ADN responsable de la mort de la bactérie (12).

#### **I.4.3.5. La novobiocine**

Cet antibiotique non classé est actif principalement sur les bactéries à Gram positif, en particulier sur les Staphylocoques et les Streptocoques.

Mode d'action : elle inhibe la réplication de l'ADN en empêchant la fixation d'ATP sur l'ADN gyrase (26).

### **I.4.4. Antibiotiques actifs sur les enveloppes membranaires (polypeptides)**

Seuls deux dérivés de cette famille sont utilisés : la polymixine B et la polymixine E (colistine).

Spectre d'activité : étroit, elles sont actives que sur les bactéries à Gram négatif.

Mode d'action : ils agissent comme des agents tensio-actifs au niveau de la membrane cytoplasmique (13).

### **I.4.5. Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse des folates**

#### **I.4.5.1. Les sulfamides antibactériens**

Les sulfamides ont des structures chimiques simples. Actuellement, leurs utilisations sont restreintes.

Spectre d'activité : large, ils sont actifs sur les bactéries à Gram positif et négatif, mais il existe de nombreuses résistances vis-à-vis ces antibiotiques (27).

Mode d'action : ils inhibent la synthèse des folates, des acides puriques et des acides nucléiques en se fixant sur la dihydroptérorate synthase (28).

#### **I.4.5.2. Les diaminopyridines**

Triméthoprime : bactéricide, il est souvent utilisé en association avec les sulfamides (sulfaméthoxazole+triméthoprime).

Iclaprim : est une nouvelle diaminopyridine, utilisé en monothérapie. Son activité est intéressante surtout vis-à-vis des bactéries à Gram positif (19).

Mode d'action : ils inhibent la synthèse des folates, des acides puriques et des acides nucléiques en se fixant sur la dihydrofolate réductase (28).

#### **I.4.6. Les lipopeptides**

La daptomycine est le seul représentant de cette classe, son activité est limitée aux bactéries à Gram positif, y compris *S. aureus* résistants à la méticilline et de sensibilité intermédiaire aux glycopeptides (GISA), *Enterococcus spp* et entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG).

Mode d'action : la daptomycine se lie en présence du cofacteur calcium aux membranes bactériennes des cellules en phase de croissance et en phase stationnaire. Une fois fixées, ces molécules entraînent une dépolarisation rapide de la membrane bactérienne par la fuite des ions potassium intracellulaires, une altération de la synthèse protéique, d'ADN et d'ARN, ce qui conduit à la mort bactérienne (29).

**CHAPITRE II :**  
**La résistance bactérienne**  
**aux antibiotiques**

---

## **II. La résistance bactérienne aux antibiotiques**

### **II.1. Définition**

La résistance aux antibiotiques résulte de l'aptitude de certaines bactéries à supporter une concentration plus élevée que celle qui inhibe le développement de la majorité des souches de la même espèce : c'est la concentration atteignable in vivo.

Ceci conduit la bactérie à échapper l'action de l'antibiotique supposé actif ce qui se manifeste par un échec clinique relatif ou absolu à l'antibiothérapie (30,31).

### **II.2. Types de résistance**

#### **II.2.1. La résistance naturelle (ou intrinsèque)**

La résistance naturelle est un caractère présent chez toutes les souches appartenant à la même espèce. Cette résistance peut être due à l'inaccessibilité de la cible pour l'antibiotique, à une faible affinité de la cible pour l'antibiotique ou encore à l'absence de la cible. Elle est stable : transmission à la descendance (transmission verticale), permanente et d'origine chromosomique, elle n'est généralement pas transférable d'une bactérie à une autre (transmission horizontale) (31).

Ce type de résistance est détecté dès les premières études réalisées sur l'antibiotique afin de définir son activité et d'établir son spectre antibactérien.

#### **II.2.2. La résistance acquise**

C'est un caractère qui ne concerne que quelques souches d'une espèce donnée qui ont développé de la résistance à un antibiotique préalablement sensible, ce qui implique des changements génétiques, ces derniers peuvent être due soit à une mutation chromosomique (spontanée) soit à une acquisition de gènes par un autre micro-organisme.

Cette résistance est moins stable, mais elle se propage de façon importante dans le monde bactérien (32).

#### **II.2.3. La résistance croisée**

C'est un phénomène par lequel une bactérie développe une résistance à des antibiotiques appartenant ou non à la même famille et cela même si elle n'a jamais été exposée à ces molécules (33).

#### **II.2.4. Co-résistance**

C'est la capacité d'une bactérie à associer plusieurs mécanismes de résistance (plusieurs gènes de résistance) qui lui confère un large spectre de résistance (33).

### **II.3. Mécanismes de résistance**

Afin d'inhiber l'action des antibiotiques utilisés en thérapeutique, plusieurs bactéries ont pu développer des mécanismes variés.

### II.3.1. L'inactivation enzymatique

L'inactivation enzymatique de l'antibiotique est parmi les mécanismes les plus répandus et les plus efficaces que peut développer une bactérie par la production d'une enzyme soit par un facteur externe (autre ATB) ou constant (non affectée par stimuli externe) afin d'inhiber ou de détruire l'antibiotique en modifiant sa structure par clivage ou par l'ajout d'un groupement chimique et l'empêchant de se fixer sur sa cible et de ce fait, elle peut lui faire perdre son efficacité (34).

C'est le principal mécanisme de résistance des bêta-lactamines, des aminoglycosides et des phénicolés (35).

#### ➤ Les bêta-lactamines

Les bêta-lactamases sont des enzymes produites par les bactéries, elles inactivent les lactamines en détruisant le lien amide sur le cycle bêta-lactame.

Il existe plusieurs types de bêta-lactamases qui peuvent être naturelles ou acquises :

#### - Pénicillinases :

Sont des enzymes synthétisés par diverses bactéries et capable d'inhiber certains antibiotiques du groupe des pénicillines en hydrolysant le noyau bêta-lactame :

•**Pénicillinase de bas niveau** : Elle provoque une résistance aux aminopénicillines et aux carboxypénicillines (35).

•**Pénicillinase de haut niveau** : Elle induit la résistance aux aminopénicillines, aux carboxypénicillines, aux uréidopénicillines, aux céphalosporines de première génération et aux inhibiteurs de bêta-lactamases (35).

•**La  $\beta$ -lactamase de *Staphylococcus aureus*** : C'est une enzyme inductible et extracellulaire. Elle inactive toutes les pénicillines sauf les pénicillines M (encore appelées, pénicillines antistaphylococciques) et le pivmécillinam. Elle est neutralisée par les inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases, comme l'acide clavulanique, si bien que l'association Amoxicilline + acide clavulanique retrouve son activité contre les *S. aureus* résistants par production de  $\beta$ -lactamases.

-**TRI** : TEM résistante aux inhibiteurs : entraîne une résistance vis-à-vis des aminopénicillines, carboxypénicillines, des inhibiteurs de bêta-lactamases dont l'acide clavulanique, mais reste active vis-à-vis des céphalosporines (35).

-**BLSE** : bêta-lactamases à spectre élargi : provoquent une résistance aux aminopénicillines, aux carboxypénicillines, aux uréidopénicillines, aux céphalosporines de 1ère, 2ème, 3ème et 4ème génération ainsi qu'à l'aztréonam, mais restent sensibles aux céphamycines (céfoxitine) et à l'imipénème (35).

-**Céphalosporinase de bas niveau** : C'est une enzyme péri plasmique, dont l'information génétique est portée par le chromosome, inductible et elle est responsable de la résistance aux aminopénicillines et aux céphalosporines de première génération (31).

**-Céphalosporinase de haut niveau :** médiée par le gène AmpC. Récemment, l'hyperproduction de céphalosporinases chromosomiques de très haut niveau a conféré également une nouvelle sorte de résistance aux C3G. Ces enzymes ne détruisent pas l'antibiotique mais inhibent l'accès à son site d'action. Il s'agit d'un phénotype qualifié de « hyperproduction de céphalosporinases » ou de « céphalosporinases déréprimées » (31).

### **II.3.2. Modification ou remplacement de la cible de l'antibiotique (résistance par substitution)**

Plusieurs bactéries utilisent cette voie pour échapper à l'action de l'antibiotique par modification de la structure de la cible suite d'une mutation ou l'acquisition de matériel génétique mobile codant pour une enzyme modifiant cette dernière, ou carrément par remplacement de la cible, de ce fait la bactérie peut s'adapter en synthétisant des récepteurs modifiés qui ne fixent plus l'antibiotique ce qui conduit à une baisse de l'affinité de ce dernier pour son site (34).

Voici quelques exemples :

- Altération des protéines de liaison aux pénicillines (PLP) aussi appelées PBP (Penicillin Binding Protein) : résistance des cocci à Gram+ aux bêta-lactamines citant :

•*Staphylococcus aureus* : Les souches MRSA (Méthicilline résistant *Staphylococcus aureus*) sont résistantes à l'oxacilline, à la méticilline et à l'ensemble des bêtalactamines par la production d'une nouvelle PLP dite PLP2a (35).

- Altération des précurseurs cibles de la paroi cellulaire bactérienne : résistance de l'entérocoque à la Vancomycine :

La vancomycine forme un complexe avec les résidus peptidyl D-Ala-D-Ala au niveau des précurseurs du peptidoglycane lorsqu'ils émergent de la membrane cytoplasmique et elle inhibe la polymérisation de ce dernier. Cette résistance est codée par le gène VanA (acquis et transposable) et induit une résistance à la vancomycine et la teicoplanine (36).

- Altération des sites des liaisons ribosomales : atténuation des effets antimicrobiens des macrolides, des aminosides ou du chloramphénicol.

#### ➤ **Les macrolides**

La modification de la cible ribosomale des macrolides entraîne une résistance consécutive à la diminution d'affinité des MLS pour leur cible. Les bactéries peuvent modifier le ribosome soit par production de méthylases soit par mutation de l'ARN ou de protéines ribosomales (34).

#### ➤ **Les aminosides**

Ce mécanisme concerne essentiellement la streptomycine qui par fixation sur une protéine ribosomale unique, permet la sélection de mutants présentant un haut niveau de résistance (34).

- Altération de l'ADN-gyrase (enzyme à l'activité des quinolones) et la topoisomérase.

- Modification de l'ADN polymérase : résistance à la rifampicine.

- Modification des enzymes impliquées dans la synthèse de folates : résistance aux sulfamides et au triméthoprim.

- Modification du facteur d'élongation G : résistance à l'acide fusidique.

### **II.3.3. Pompes à efflux**

Les pompes à efflux sont des pompes métaboliques que peut développer une bactérie pour assurer l'expulsion active des produits toxiques étrangers dont les antibiotiques.

Il s'agit de protéines transmembranaires ou transporteurs actifs apportant de la résistance via la réduction de la concentration de l'antibactérien dans le cytoplasme de la bactérie ce qui limite son accès à sa cible (32).

Ces systèmes d'efflux peuvent être spécifiques d'un antibiotique ou d'une classe thérapeutique ou se comporter comme des systèmes de résistance multiple et commun à plusieurs classes d'ATB.

Cette résistance peut atteindre un niveau élevé si plusieurs pompes sont coexprimées ou en cas d'hyper expression des gènes en codant des transporteurs.

L'efflux peut s'associer ou non à la modification d'une ou de plusieurs cibles contribuant à l'élévation du niveau de résistance (32).

### **II.3.4. Perméabilité réduite**

Ce mécanisme concerne les bactéries à Gram- vu la complexité de leur enveloppe externe qui est très difficilement franchissable.

Les antibiotiques doivent traverser cette enveloppe pour pénétrer dans la bactérie et ceci se fait par une diffusion passive via des canaux formés par des protéines canaliculaires : c'est les porines.

Toute mutation au niveau des gènes qui codent pour ces porines conduit à leur perte, ou à la réduction de leurs tailles ou encore à une diminution de leur expression se traduisant par un freinage de la pénétration intracellulaire des agents antibactériens et l'acquisition d'un bas niveau de résistance à plusieurs familles d'ATB (32,34).

### **II.3.5. Protection de la cible de l'antibiotique**

C'est un mécanisme différent par lequel une bactérie peut produire une protéine susceptible de protéger la cible de l'interaction avec l'agent inhibiteur afin de neutraliser les effets (34).

### **II.3.6. Piégeage de l'antibiotique**

Les bactéries sont capables de piéger un ATB en augmentant la production de sa cible ou en produisant une autre molécule possédant une affinité pour ce dernier, par la suite il en résulte une diminution de la concentration de l'antibiotique à l'état libre au niveau de la cible (34).

## **II.4. Les bactéries multirésistantes (BMR)**

### **II.4.1. Définition**

Une bactérie est dite multirésistante aux antibiotiques lorsqu'elle n'est sensible qu'à un petit nombre d'antibiotiques, du fait de l'accumulation de plusieurs résistances naturelles et/ou acquises à au moins trois différentes familles d'ATB habituellement actives en thérapeutique.



Leur émergence est préoccupante d'autant plus que cette multirésistance concerne les bactéries impliquées dans les infections nosocomiales (IN) et celles impliquées dans les infections communautaires (37).

Ces BMR sont responsables d'infections graves associées à un risque de mortalité et de morbidité élevé mais également à une prise en charge plus coûteuse en raison d'hospitalisation plus longues, et le recours à des traitements plus chers (38,39).

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et le centre for Disease Control and prevention (CDC) ont récemment établi une liste des BMR les plus menaçantes (40,41) .

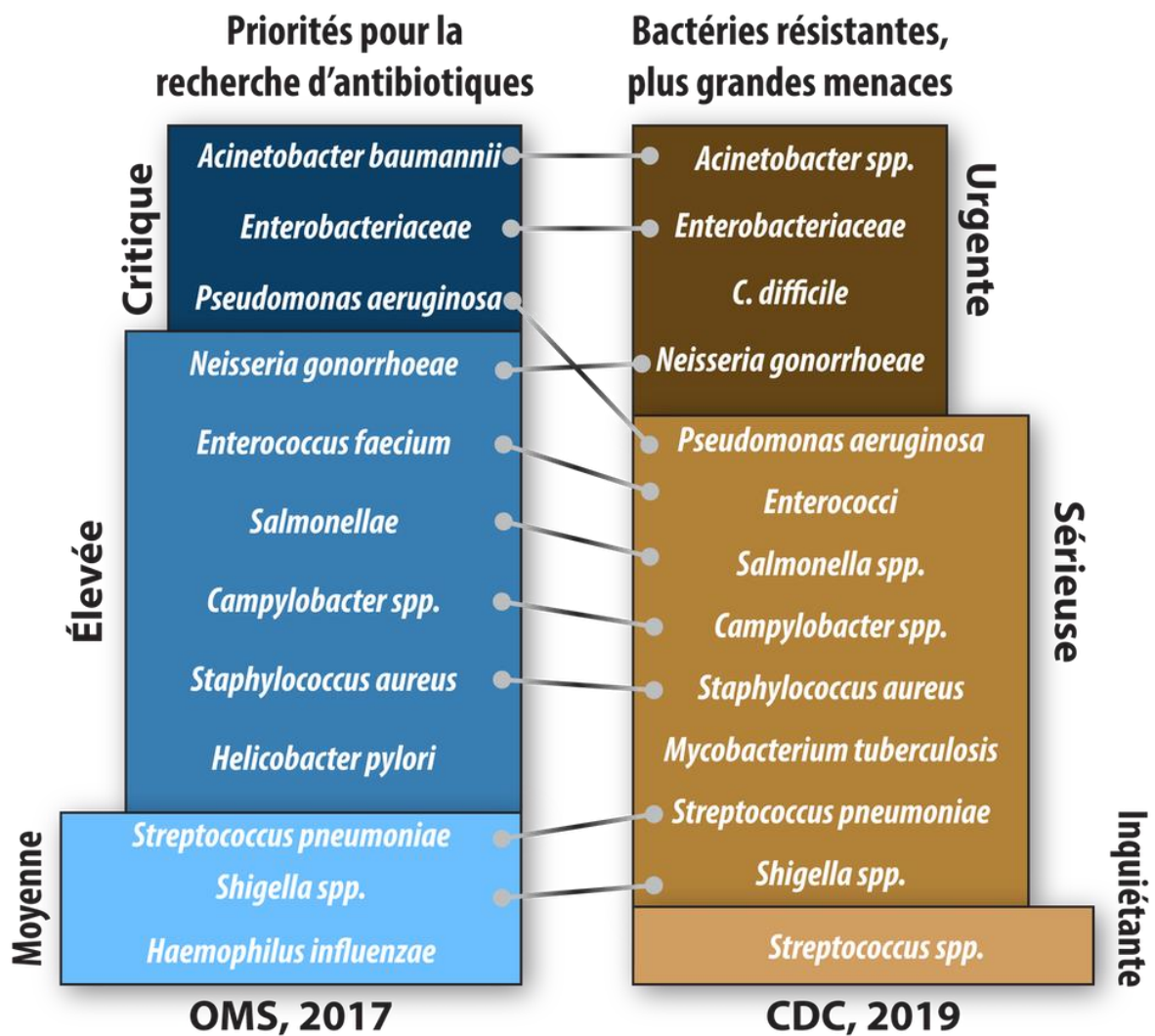


Figure 1 : Bactéries menaçantes selon le CDC et prioritaires à la recherche et au développement de nouveaux antibiotiques selon l'OMS (41).

## II.4.2. Les principales BMR

### II.4.2.1. Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (EBLSE)

Les entérobactéries sont des bacilles à Gram négatif qui constituent une vaste famille de bactéries. La plupart d'entre elles sont commensales de l'homme et des animaux principalement

au niveau de l'intestin (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Proteus spp...*), d'autres sont saprophytes de l'environnement (42).

Les entérobactéries possèdent des bêta-lactamases naturelles et/ou acquises engendrant une résistance aux bêta-lactamines (43). La classification d'Ambler divise ces bêta-lactamases en quatre groupes (A à D) :

**Classe A** : correspond aux « pénicillines » inhibées par l'acide clavulanique.

**Classe B** : correspond aux « métallo-bêta-lactamases ».

**Classe C** : correspond aux « céphalosporinases » non inhibées par l'acide clavulanique.

**Classe D** : correspond aux « oxacillines » de sensibilité variable à l'acide clavulanique (44).

Les bêta-lactamases naturelles des entérobactéries sont des enzymes à sérine active appartenant soit à la classe A, soit à la classe C de la classification d'Ambler (43).

Les bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE) ont été décrites pour la première fois dans les années 1980 (45). Les bactéries produisant ces enzymes sont résistantes aux pénicillines, aux céphalosporines de première (C1G) deuxième (C2G) et troisième (C3G) génération, et aux monobactames mais elles restent sensibles aux céphamycines (céfoxitine) et aux carbapénèmes (44).

Les BLSE prédominantes sont de types : TEM (Temoneira-nom du patient), SHV (Sulfhydryl variable), et CTX-M (Cefotaxime-Munich). Elles appartiennent en majorité à la classe A (TEM, SHV), certaines à la classe D (type OXA) de la classification d'Ambler. La plupart de ces enzymes résultent des mutations génétiques naturelles (44,45).

### II.4.2.2. *Pseudomonas aeruginosa* multirésistant (PAR)

*Pseudomonas aeruginosa* est un bacille à Gram négatif, aérobic strict ubiquitaire, saprophyte de l'environnement vivant dans les sols et en milieu humide (46,47).

C'est un germe opportuniste peu ou pas pathogène chez les immunocompétents, responsable d'infections nosocomiales redoutables chez les sujets immunodéprimés (VIH, diabète, fibrose kystique...) et ceux atteints de la mucoviscidose. Sa virulence est liée à l'impressionnante production de facteurs solubles (toxines, enzymes) et d'attributs cellulaires (pili, systèmes de sécrétion...) (48–50).

*P. aeruginosa* est naturellement résistant à de nombreux antibiotiques (pénicilline G, A et M, les céphalosporines, kanamycine, cotrimoxazole) par l'action combinée de plusieurs mécanismes :

- La présence d'une céphalosporinase naturelle AmpC (bêta-lactamase de la classe C d'Ambler) faiblement exprimée chez les souches sauvages, cette enzyme hydrolyse les aminopénicillines, les céphalosporines de première et de deuxième génération, mais affecte peu les carboxypénicillines, les uréidopénicillines et les C3G (51).
- Production d'un système d'efflux actif et la présence d'une membrane externe peu perméable (51).

Cependant, les résistances acquises de *P. aeruginosa* sont assurées par :

- Une surexpression de l'AmpC induite par diverses mutations entraîne une résistance à toute la famille des bêta-lactamines excepte les carbapénèmes (49).
- Une imperméabilité réduite par mutation du gène codant la porine D2 de la membrane externe, confère une résistance aux carbapénèmes (49).

### II.4.2.3. *Acinetobacter baumannii* multirésistant (ABR)

Les *Acinetobacter* sont des bactéries à Gram négatif, aérobies strictes, de morphologie caractéristique en diplobacilles aux extrémités arrondies. Ces germes sont omniprésents dans l'environnement, et chez l'homme ils font partie de la flore saprophyte cutanée de 20 à 25% des sujets sains (52).

Le genre *Acinetobacter* est principalement représenté par l'espèce *Acinetobacter baumannii*, agent pathogène opportuniste responsable d'infections nosocomiales sévères (pneumopathies, septicémies, infections urinaires) mais aussi d'infections communautaires (52,53).

L'accumulation de différents mécanismes impliquant l'imperméabilité, pompe à efflux, et la production de deux types de bêta-lactamases (bêta-lactamase de classe C d'Amber ou AmpC et une oxacillinase ou bêta-lactamase de classe D d'Amber) attribuée à *A. baumannii* une résistance naturelle à la majorité des bêta-lactamines, à la fosfomycine, au triméthoprime et à la norfloxacine (54).

Cette bactérie a la capacité d'acquérir rapidement de nouveaux mécanismes de résistance vis-à-vis de nombreux antibiotiques notamment les C3G, l'imipénème, les aminosides et les fluoroquinolones (52).

### II.4.2.4. *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM)

Les bactéries *Staphylococcus aureus* sont des cocci à Gram positif. Ils peuvent-être isolés ou groupés en amas sous forme de grappe de raisin (les plus caractéristiques du genre *Staphylocoque*), catalase positive et coagulase positive (55).

*S. aureus* est un commensal de la peau et des muqueuses de l'homme et des animaux. C'est un germe virulent qui peut provoquer diverses pathologies suppuratives, nécrotiques et même des toxi-infections alimentaires par production des toxines et des enzymes (56,57).

Actuellement, la plupart des souches de *S. aureus* sont résistantes à la pénicilline G et aux aminopénicillines (ampicilline, amoxicilline...). Cette résistance est due à l'acquisition d'un plasmide producteur de pénicillinase (56,58).

En 1960, il y'a eu l'apparition des premières souches SARM, leur résistance à la méticilline est liée à l'acquisition d'un gène chromosomique *mecA* codant pour une « protéine liant la pénicilline additionnelle » dite (PLP2a) qui a une faible affinité pour les bêta-lactamines. Ce qui confère à ces souches une résistance à toute la classe des bêta-lactamines, particulièrement à la méticilline ou à l'oxacilline (59,60).

Au niveau d'un site spécifique du chromosome, le gène *mecA* est porté par un élément génétique mobile appelé : la cassette staphylococcique SCCmec (staphylococcal cassette

chromosome *mec*) (59). Certaines SCC*mec* comprennent aussi des gènes codant pour des résistances aux aminosides, macrolides et cyclines (61).

### II.4.2.5. Entérocoque résistant à la vancomycine (ERV)

Les entérocoques sont des cocci à Gram positif qui font partie de la flore commensale de l'homme, retrouvés dans le tractus digestif et génito-urinaire (36). Ce genre comprend une cinquantaine d'espèces mais les plus incriminées en pathologie humaine sont : *Enterococcus faecalis* (75-85%) et *Enterococcus faecium* (15-25%) (61).

Ce sont des bactéries pathogènes opportunistes à l'origine de diverses infections chez les patients hospitalisés et fragilisés (61).

Les entérocoques possèdent naturellement une « protéine liant la pénicilline » particulière (PLP5) de faible affinité aux bêta-lactamines (36). Ils présentent aussi une résistance naturelle de bas niveau aux aminosides en raison d'une faible perméabilité (62).

Habituellement, ces germes sont sensibles à la vancomycine à l'exception d'*Enterococcus gallinarum*, *Enterococcus casseliflavus* et *Enterococcus flavescens* dont le support de résistance est le *vanC* (60).

En 1988, des résistances acquises à la vancomycine ont été décrites principalement chez *E. faecium* et *E. faecalis*. Cette résistance est due à l'élimination des précurseurs naturels des peptidoglycanes à extrémité « D-Alanine-D-Alanine » et la production de précurseurs modifiés avec une extrémité « D-Alanine-D-Lactate ou D-Alanine-D-Sérine » (63).

La modification de la cible moléculaire des glycopeptides est assurée par l'acquisition d'opérons de résistance (*vanA*, *vanB*, *vanD*, *vanM*, *vanE*, *vanG*, *vanL* et *vanN*) (61).

Le principal risque lié aux ERV est le transfert du gène de résistance à la vancomycine à un SARM (64).

## II.5. Épidémiologie des principales BMR

### II.5.1. Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (EBLSE)

#### II.5.1.1. La situation épidémiologique dans le monde

Les données issues des réseaux internationaux de surveillance de la résistance des bactéries aux ATB montrent une répartition inhomogène des EBLSE au monde, avec une prévalence en ordre décroissant : l'Amérique du sud, l'Asie, l'Europe et les États-Unis (44).

Jusqu'à 1990, les principales BLSE isolées étaient de type TEM et SHV et diffusaient majoritairement au sein des clones hospitaliers de *Klebsiella pneumoniae* et *Enterobacter sp.* Peu après, les CTX-M ont diffusé et ont été isolées dans l'ensemble des continents à des fréquences variables en fonction de la région, la durée et la population de l'étude (65).

Aux États-Unis, une étude dans un centre hospitalier du nord-est américain a montré une prévalence de BLSE chez *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae* de 5,7% et de 11,6% respectivement en 2010 (66).

Au Canada, la prévalence nationale des BLSE parmi les souches de *K. pneumoniae* et *E. coli* est de 3,6% et de 7,6% respectivement en 2012 (66).

Dans la région de l’Afrique de l’ouest, certaines études sur les souches isolées au cours des processus infectieux rapportent :

Au Ghana, 49,4% des souches d’entérobactéries isolées à l’hôpital Korle-Bu étaient productrices de BLSE en 2010. Au Benin (de septembre 2012 à avril 2013), la proportion des souches d’*E. coli* productrices de BLSE responsables d’IN est de 35%. Au Togo, la prévalence des souches d’*E. coli* productrices de BLSE au cours des infections urinaires est de 66% en 2011 (67).

Au Maroc, une étude réalisée au laboratoire de microbiologie de l’hôpital Avicenne de Marrakech sur une période de cinq ans (du 1<sup>er</sup> janvier 2008 au 31 décembre 2012), a montré que parmi 2237 souches d’entérobactéries isolées des échantillons urinaires, 226 (10%) étaient productrices de BLSE (68).

### II.5.1.2. La situation épidémiologique en Algérie

Les EBLSE représentaient 23,39% (2003/8560) des isolats d’entérobactéries en milieu hospitalier, les données retenues étant celle de 18 laboratoires.

A l’hôpital, la fréquence d’isolement des souches BLSE pour chaque espèce bactérienne figure dans le tableau ci-dessous (18ème rapport d’évaluation du réseau algérien de surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques (AARN), année 2017) (69).

**Tableau 1:** Fréquence d’isolement des EBLSE par espèce bactérienne (ALgérie-2017).

Espèce bactérienne	% de souches EBLSE
<i>E. coli</i>	15,82%
<i>K. pneumoniae</i>	48,53%
<i>Enterobacter spp.</i>	38,50%
<i>S. marcescens</i>	14,15%
<i>Proteus spp.</i>	7,40%
<i>Salmonella spp</i> digestive	59,80%
<i>Salmonella spp</i> extra-digestive	40,79%
Autres bactéries	21,25%

### II.5.2. *Pseudomonas aeruginosa* multirésistant (PAR)

#### II.5.2.1. La situation épidémiologique dans le monde

La résistance aux ATB chez *P. aeruginosa* est intégrée au protocole du réseau européen de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (EARS-Net) depuis 2005. Cette surveillance concerne les cinq principales molécules d’antibiotiques actives sur cette bactérie : pipéracilline +/- tazobactam, ceftazidime, carbapénèmes, aminosides et fluoroquinolones (70).

Sur l'ensemble des pays participants, le pourcentage moyen d'isolats de *P. aeruginosa* résistants à au moins trois classes d'ATB en fonction de la population dans l'Union européenne/Espace économique européen (UE/EEA) a diminué de façon significative de 14,6% en 2015 à 12,1% en 2019 (71).

En 2019, au sein des pays participants, la proportion moyenne européenne de résistance aux carbapénèmes (imipénème ou méropénème) chez *P. aeruginosa* est de 16,5% (moyenne pondérée par la population de chaque pays participant) (71).

En 2013, parmi les 51000 infections à *P. aeruginosa* rapportées aux États-Unis, 6700 (13%) étaient dues à des souches de PAR (66).

### II.5.2.2. La situation épidémiologique en Algérie

Selon l'AARN, année 2017, les taux de résistance globale de *P. aeruginosa* chez les patients hospitalisés sont les suivants :

- *P. aeruginosa* résistant à l'imipénème : 16,46%.
- *P. aeruginosa* résistant à la ceftazidime : 12,16%.
- *P. aeruginosa* résistant à la ciprofloxacine : 10,67% (69).

### II.5.3. *Acinetobacter baumannii* multirésistant (ABR)

#### II.5.3.1. La situation épidémiologique dans le monde

Entre 2015 et 2019, une augmentation de 27,6% à 29,7% d'isolats d'*Acinetobacter baumannii* résistants aux fluoroquinolones, aux aminosides et aux carbapénèmes a été signalée dans plusieurs pays en particulier dans le sud et l'est de l'Europe (71).

En 2019, l'Espagne, l'Italie, la Pologne et la Roumanie enregistrent les taux les plus élevés des souches d'*A. Baumannii* résistantes aux carbapénèmes (71).

En France, l'analyse rétrospective des signalements reçus à l'institut de veille sanitaire (InVS) entre 2001 et 2011 montre une nette augmentation du nombre annuel de signalements pour *Acinetobacter baumannii* résistant à l'imipénème (ABRI) (72).

Aux Etats-Unis en 2013, parmi 12000 infections nosocomiales attribuées à *A. baumannii*, 7300 (63%) étaient dues à des souches d'ABR (66).

#### II.5.3.2. La situation épidémiologique en Algérie

Selon l'AARN, année 2017, les taux de résistance globale d'*A. baumannii* chez les patients hospitalisés sont les suivants :

- *A. baumannii* résistant à l'imipénème : 77%.
- *A. baumannii* résistant à la ciprofloxacine : 76,27% (69).

## **II.5.4. *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM)**

### **II.5.4.1. La situation épidémiologique dans le monde**

La prévalence des SARM dans le monde est hétérogène, elle varie selon : les régions, la période d'étude, les structures de soins et les conditions de vie des populations concernées (73,74). Les taux les plus élevés de SARM sont signalés en Amérique du nord et du sud (75).

En Afrique, la prévalence de SARM varie selon la localisation géographique, avec une forte fréquence en Afrique noire et une fréquence plus faible dans les pays du Maghreb. En 2007, la prévalence des SARM était de 31% en Lybie, tandis qu'en Ethiopie et en Côte-d'Ivoire, elle était respectivement de 55% et 39% (74,76).

Le réseau européen EARS-Net a rapporté une baisse du pourcentage de SARM de 16,8% en 2015 à 15,5% en 2019 (71).

### **II.5.4.2. La situation épidémiologique en Algérie**

Selon le 18<sup>ème</sup> rapport d'évaluation du réseau algérien de surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques année 2017, le pourcentage de *Staphylococcus aureus* résistant à l'oxacilline en milieu hospitalier est de 40,95%.

A Annaba, le taux de SARM représentait 52,10% de l'ensemble des souches de *S. aureus* identifiés, en 2017 chez les patients hospitalisés au niveau du CHU-Annaba (69).

## **II.5.5. Entérocoque résistant à la vancomycine (ERV)**

### **II.5.5.1. La situation épidémiologique dans le monde**

Décrites en 1988, les souches d'ERV sont rapidement devenues endémo-épidémiques dans certains hôpitaux américains (77). Entre 2009 et 2010 aux Etats-Unis, 82,6% des infections nosocomiales attribuées à *E. faecium* étaient causées par un ERV (78).

Dans l'UE/EEA, une augmentation significative du taux d'*E. faecium* résistant à la vancomycine, de 10,5% en 2015 à 18,3% en 2019 a été rapportée par EARS-Net (71).

### **II.5.5.2. La situation épidémiologique en Algérie**

En 2017, 60 souches d'entérocoques résistant à la vancomycine ont été identifiées par certains laboratoires du réseau algérien de surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques (69).

## **II.6. L'importance de la surveillance épidémiologique**

Les antibiotiques ont considérablement réduit la mortalité associée aux maladies infectieuses, malheureusement, leurs utilisation massive et répétée a conduit à l'émergence de bactéries multirésistantes (MDR) à ces médicaments, alors que les antimicrobiens sont utilisées pour cibler les organismes pathogènes (79).

La surveillance épidémiologique de la résistance bactérienne est indispensable : c'est une partie intégrante des activités des professionnels de la santé et un indice clé pour la réussite de tout programme d'intervention (80). Elle est réglementaire et a besoin d'une veille attentive, reposant sur des réseaux pertinents et des sources d'informations bien coordonnés pour plus

d'efficacité et d'efficience. Son objectif doit être fixé et clair dès la première phase de planification (80).

Elle nécessite un système continu, éprouvé, réadapté, bien organisé et répondant à des critères de représentativité (81).

### ➤ **Etapas**

La surveillance de la résistance bactérienne comprend :

- Le recueil systématique des données ;
- L'analyse des données ;
- L'interprétation des résultats ;
- La diffusion des résultats pour mettre en place une politique de santé qui peut être locale, régionale ou nationale (82).

### ➤ **But**

Les principaux buts de la surveillance sont :

- Aider des Autorités Sanitaires à établir une politique raisonnée de l'utilisation des antibiotiques ;
- Aider les cliniciens à prendre en charge les infections ;
- Mettre en place des mesures de contrôle de la résistance ;
- Participer à la recherche sur les mécanismes de résistance et les cibles d'actions des antibiotiques.

### ➤ **Missions**

Les principales missions d'un système de surveillance sont :

- Décrire la dynamique du phénomène de santé : la résistance bactérienne aux antimicrobiens ;
- D'alerter sur les problèmes nécessitant une action rapide ;
- D'évaluer l'efficacité des mesures de contrôle pour pouvoir agir (83).

## **II.6.1. Surveillance passive et active**

### **II.6.1.1. Surveillance passive**

La surveillance passive est la plus simple à mettre en place, elle est peu coûteuse, attractive et doit être régulière et pérenne.

Le nombre d'espèces bactériennes et d'antibiotiques inclus dans ce type de surveillance est assez important (83,84).

Inconvénients : Les possibilités de la surveillance passive sont limitées puisque l'on ne peut surveiller que ce qui est recueilli en routine (elle est menée de manière rétrospective) (84).



### **II.6.1.2. Surveillance active**

La surveillance active est mise en œuvre lorsque l'on veut suivre, non seulement l'évolution de la résistance d'une espèce mais aussi la diffusion d'un mécanisme de résistance, voire d'un gène de résistance ou d'un clone bactérien.

Elle s'appuie sur un recueil prospectif des données et elle a l'avantage d'assurer une analyse standardisée (83,84).

Inconvénients :

- Elle nécessite des moyens en personnel et financiers très importants.
- Elle est limitée dans le temps (84).

Seule la surveillance active et prospective peut permettre de fournir un taux non biaisé de résistance tandis que la surveillance passive surestime ce taux de résistance (dans ce cas, les données remontent à l'organisme de collecte sans son intervention directe) (84).

### **II.6.2. Evaluation d'un système de surveillance**

Elle repose sur une question essentielle : c'est de savoir si le système de surveillance mis en place remplit l'objectif qu'il s'était fixé.

Un système de surveillance est performant lorsqu'il est :

- Simple ;
- Flexible ;
- Sensible et spécifique ;
- Représentatif ;
- Opportuniste (L'opportunité d'un système de surveillance se mesure par le temps écoulé entre la survenue d'un événement et l'identification de ce dernier) (84).

### **II.6.3. Réseaux de surveillance**

Plusieurs réseaux et organisations régionaux, nationaux ou internationaux ont été chargés de lutte contre l'émergence de ce phénomène :

#### **II.6.3.1. Le comité de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN)**

Un CLIN est constitué dans chaque établissement de santé. C'est une instance de proposition et de programmation, elle est chargée de définir les actions à mener pour prévenir les infections nosocomiales (85).

Le programme d'actions défini par le CLIN est mis en œuvre par l'Equipe Opérationnelle d'Hygiène (EOH), qui travaille en étroite collaboration avec les services de microbiologie et virologie(86).

Ce réseau est composé de diverses catégories de personnels (22 membres au maximum) répartis ainsi :

- Le président de la commission médicale d'établissement ;
- Le représentant légal de l'établissement de santé ;

- Le médecin responsable de la médecine du travail dans l'établissement ;
- Le directeur du service de soins infirmiers ou son représentant dans les établissements de santé publics ou privés ;
- Un pharmacien de la ou des pharmacies à usage intérieur ou, le pharmacien titulaire d'officine conventionné avec l'établissement de santé ;
- Un biologiste de l'établissement ;
- Deux membres proposés par la commission médicale parmi les médecins et chirurgiens de l'établissement ;
- Le responsable de l'équipe opérationnelle d'hygiène ;
- Le médecin responsable de l'information médicale ;
- Un infirmier exerçant une activité de soins dans les établissements publics de santé, désigné par la commission du service de soins infirmiers ;
- Cinq professionnels paramédicaux ou médico technique ;
- Cinq membres choisis parmi les médecins, pharmaciens, sage-femmes, odontologistes, dont un épidémiologiste, un infectiologue et une sage-femme. Ils sont proposés par la commission médicale d'établissement (86).

L'EOH est composée de praticiens ; d'infirmier (ères) ; d'une bio hygiéniste et d'un laboratoire d'analyse pour la surveillance microbiologique de l'environnement.

C'est le représentant légal de l'établissement, à savoir le directeur, qui arrête la liste nominative des membres du CLIN.

Le CLIN doit se réunir au moins 3 fois par an.

Il s'agit d'un programme annuel d'actions avec l'EOH pour assurer :

- La prévention des infections nosocomiales, notamment par l'élaboration et la mise en œuvre de recommandations de bonnes pratiques d'hygiène.
- La surveillance des infections nosocomiales.
- La définition d'action d'information et de formation de l'ensemble des professionnels de l'établissement.
- L'évaluation périodique des actions de lutte contre les infections nosocomiales.
- La préparation annuelle avec l'équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière du programme d'actions de lutte contre les infections nosocomiales.
- L'élaboration d'un rapport annuel d'activité de la lutte contre les infections nosocomiales, il comporte un bilan des activités, ce dernier est transmis annuellement par le représentant légal de l'établissement de santé à la direction départementale des affaires sanitaires et sociales et au centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales (86).

Le Comité est notamment chargé de définir, en relation avec d'autres professionnels de soins, les méthodes et indicateurs adaptés aux activités de l'établissement de santé permettant l'identification, l'analyse et le suivi des risques infectieux nosocomiaux.

#### **II.6.3.2. Système mondial de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (GLASS)**

Le système mondial de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (GLASS) a été créé pour renforcer une approche standardisée de la collecte, de l'analyse et de la communication des données sur la résistance aux antimicrobiens au niveau mondial.

Ces principaux objectifs sont :

- Regrouper les données cliniques, épidémiologiques et de laboratoire sur les agents pathogènes représentant les plus grandes menaces pour la santé dans le monde.
- Détecter les résistances émergentes et leur propagation pour pouvoir estimer l'étendue et le fardeau de ces résistances antimicrobiennes à l'échelle mondiale.
- Soutenir la prise de décisions, de motiver les actions locales, nationales et régionales, et d'établir la base factuelle sur laquelle fonder les activités d'intervention et de sensibilisation ;
- La mise en œuvre de programmes ciblés de prévention et de contrôle (87,88).

#### **II.6.3.3. Réseau européen de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (EARS-Net)**

Il s'agit d'un pilier central du plan d'action mondial sur la résistance aux antimicrobiens et du plan d'action stratégique européen sur la résistance aux antibiotiques.

Il a pour but d'historier la résistance antimicrobienne pour offrir un outil objectif afin d'évaluer la politique antibiotique et faire des corrections si nécessaire (89).

#### **II.6.3.4. Algerian Antimicrobial Resistance Network (AARN)**

Il a pour objectif de :

- Promouvoir l'interconnexion des laboratoires nationaux dans la surveillance de la résistance aux antimicrobiens.
- Assurer le contrôle de qualité externe et interne du processus de surveillance de la résistance aux antimicrobiens.
- Renforcer le système national de veille épidémiologique et d'alerte rapide.
- Recueillir les données épidémiologiques et en assurer l'exploitation, l'analyse et la diffusion des résultats.
- Améliorer la formation du personnel du réseau des laboratoires nationaux (90).

#### **II.6.3.5. Exemple d'autres réseaux internationaux de surveillance et de lutte contre la résistance bactérienne aux antibiotiques**

- Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotique (ONERBA) en France (91).
- Réseau de surveillance de la résistance aux antimicrobiens en Asie centrale et en Europe orientale (CAESAR) (92).

- Réseau de surveillance de la résistance aux antimicrobiens en Amérique latine (ReLAVRA).
- LART : Réseau Tunisien de Surveillance de la Résistance bactérienne aux Antibiotiques.

### ➤ **Rôle du microbiologiste**

Le laboratoire de microbiologie, de par sa position centrale et grâce à l'outil informatique, fait partie intégrante du système de surveillance et de prévention des infections. De ce fait, le microbiologiste sert à :

- Effectuer les tests de sensibilité aux anti-infectieux suivant des méthodes reconnues au plan international.
- Produire des rapports de synthèse sur la prévalence de la résistance.
- Fournir les savoirs et les instruments qui cherchent à tracer et contrôler les flux de la résistance bactérienne aux antimicrobiens.
- Déterminer les paramètres à respecter pour permettre une utilisation sécuritaire et efficace des antimicrobiens.

# **CHAPITRE III :**

## **La Covid 19**

---

### **III. La Covid 19**

La Covid 19 est une maladie infectieuse zoonotique, causée par un nouveau virus : coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2).

En décembre 2019, cette maladie a été identifiée pour la première fois à Wuhan en chine et s'est rapidement transformée en pandémie mondiale (93).

#### **III.1. Virologie du SARS-CoV-2**

##### **III.1.1. Taxonomie**

Les coronavirus appartiennent à la famille des Coronaviridae, qui se divise en quatre genres : alphacoronavirus, betacoronavirus, gammacoronavirus et deltacoronavirus. Seuls deux alphacoronavirus et cinq betacoronavirus sont impliqués dans des infections humaines dont le nouveau betacoronavirus : le SARS-CoV-2 (94).

##### **III.1.2. Structure**

Le virus SARS-CoV-2 a une forme sphérique de 100 à 160 nm de diamètre (95). Il est constitué de l'intérieur vers l'extérieur d' :

**Un génome :** composé d'un ARN simple brin de polarité positive de 29,9kb (95). À l'extrémité 5' : les deux tiers du génome sont occupés par deux cadres de lecture ouverts (ORF ; ORF1a, ORF1b) codant des protéines non structurales indispensables à la réplication virale dont l'ARN polymérase-ARN dépendante (95,96). A son extrémité 3' sont placés les gènes qui codent les protéines structurales et accessoires, dont quatre glycoprotéines membranaires :

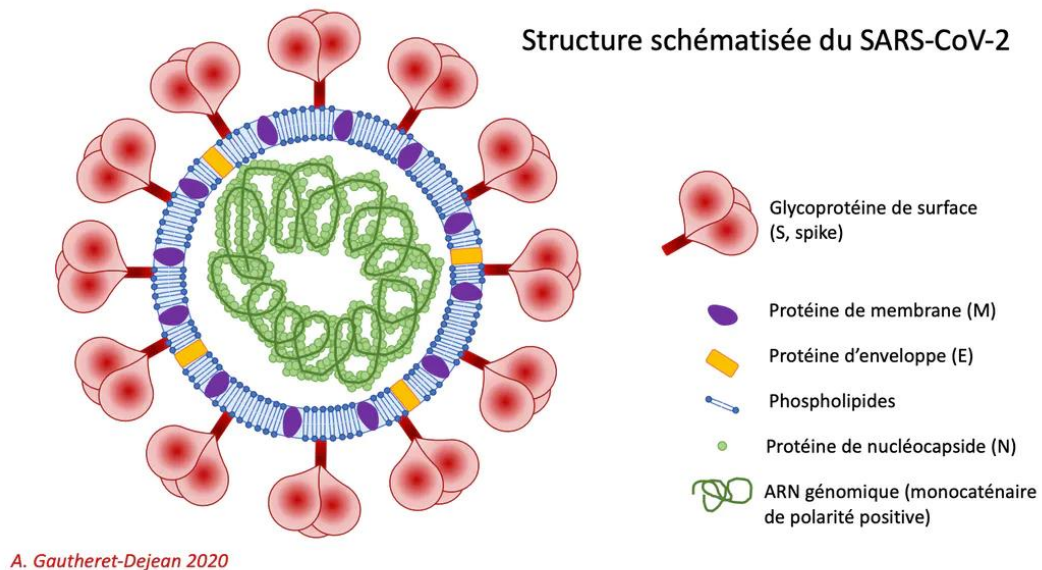
- La protéine E (enveloppe) : est la plus petite des protéines structurales, elle assure un rôle important dans la maturation des particules virales (97).
- La protéine M (membrane) : est la plus abondante des protéines structurales, elle joue un rôle dans l'assemblage des particules virales, et sa liaison avec la protéine N stabilise la nucléocapside (97).
- La protéine N (nucléocapside) : est un constituant de la capsid (97).
- La protéine S (spike) : forme des spicules à la surface externe du virus, lui conférant sa structure caractéristique de couronne en microscopie électronique (94,97). Cette glycoprotéine comprend deux sous unités fonctionnelles :

La sous unité S1 : assure la liaison de l'enveloppe virale aux récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2(ACE2) exprimés à la surface de la cellule hôte via le domaine de liaison au récepteur (RBD) (98).

La sous unité S2 : responsable de la fusion des membranes virales et cellulaires (98).

**Une nucléocapside** : hélicoïdale, formée de la protéine N complexée à l'ARN viral (95).

**Une enveloppe** : de nature phospholipidique dans laquelle sont insérées les protéines M, E, S (95).



**Figure 2** : Structure schématisée du SARS-CoV-2 (99).

### III.1.3. Origine

L'origine du SARS-CoV-2 n'est pas complètement élucidée. Cependant, les virus les plus proches phylogénétiquement sont des coronavirus de la chauve-souris (96% d'homologie), mais aucune transmission virale directe n'a été décrite entre cette espèce et l'homme. Les chercheurs supposent l'existence d'un hôte intermédiaire qui est probablement le pangolin (95).

### III.1.4. Cycle de réplication

Le cycle de réplication du SARS-CoV-2 se traduit par :

- Fixation du SARS-CoV-2 via la protéine S sur les récepteurs ACE2 exprimés à la surface des cellules cibles, suivie de l'activation de la protéine S par clivage par la protéase sérine 2 transmembranaire (TMPRSS2) (95) ;
- Pénétration du virus par endocytose ou par fusion directe entre la membrane cytoplasmique et l'enveloppe virale (100) ;
- Libération de l'ARN génomique dans le cytoplasme où les gènes ORF1a et ORF1b sont traduits en polypeptide pp1ab, qui clivé par la protéase virale génère 16 protéines non structurales qui forment le complexe de réplication/transcription (100) ;
- Transcription de l'ARN à polarité positive en ARN complémentaire de réplication à polarité négative grâce à l'ARN polymérase-ARN dépendante (RdRP) virale. Cet ARN complémentaire sert de matrice pour la synthèse de nouveaux ARN de polarité positive et d'ARN subgénomiques messagers, qui sont traduits en protéines structurales (100) ;

- Maturation et assemblage des nouveaux virions à partir des génomes et des protéines néoformées dans le réticulum endoplasmique. Ces virions sont alors transportés vers l'appareil de golgi puis vers la surface cellulaire où ils sont relargués par exocytose (100).

### III.1.5. Les variants du SARS-CoV-2

Comme tout virus à ARN, le SARS-CoV-2 mute plus facilement que les virus à ADN. Cependant, celui-ci est plutôt stable car il produit une enzyme correctrice des erreurs liées à la réplication, dite « exoribonucléase » (101).

Fin 2020, de nombreux variants du SARS-CoV-2 ont émergé. Selon leur impact sur la santé publique ils ont été classés en trois catégories :

• **Variant préoccupant (VOC)** : variant pour lequel il existe des preuves d'une :

- Augmentation de la transmissibilité ou un impact défavorable sur l'épidémiologie de la Covid 19 ;
- Augmentation de la gravité ou modification du tableau clinique ;
- Diminution de l'efficacité des mesures de santé publique et de prévention mises en place.

• **Variant à suivre ou variant d'intérêt (VOI)** : variant qui présente des modifications génétiques ayant un impact démontré ou suspecté sur les caractéristiques du virus et :

- Responsable d'une transmission communautaire ou a été détecté dans plusieurs pays.

• **Variant en cours d'évaluation (VUM)** : variant caractérisé par l'absence des éléments virologiques et épidémiologiques en faveur d'un impact en santé publique, malgré qu'il présente des mutations partagées avec un ou plusieurs variants préoccupants et/ou à suivre (102).

**Tableau 2:** Classement des variants du SARS-CoV-2 au 08 septembre 2021(102–106).

Classes	Dénomination de l'OMS/ Nextstrain	Date et lieu de première identification	Impact de la mutation
VOC	Alpha /20I	Septembre 2020 Royaume-Uni	Augmentation de la transmissibilité : 43-90%. Augmentation du risque d'hospitalisation et de décès. Pas d'impact significatif sur l'échappement immunitaire.
	Beta /20H	Août 2020 Afrique du Sud	Augmentation de la transmissibilité : environ 50%. Augmentation du risque de la mortalité hospitalière : 20%. Impact significatif sur l'échappement immunitaire post-infection et post-vaccinal.
	Gamma /20J	Décembre 2020 Brésil / Japon	Augmentation de la transmissibilité : 40-120%. Augmentation probable du risque de mortalité. Impact sur l'échappement immunitaire post-infectieux et post-vaccinal.



	Delta /21A	Octobre 2020 Inde	Transmissibilité accrue. Augmentation du risque d'hospitalisation et de décès. Impact sur l'échappement immunitaire.
VOI	Lambda /21G	Décembre 2020 Pérou	Augmentation accrue de la transmissibilité. Impact sur l'échappement immunitaire post-infectieux et post-vaccinal. Impact sur le risque décès en cours d'évaluation.
	MU / 21H	Mars 2021 Colombie	Augmentation de la transmissibilité : 43-90%. Diminution de l'efficacité vaccinale à 77% (Pfizer et Moderna).
VUM	/20A	Février 2021 Afrique	Les données virologiques et épidémiologiques manquent encore pour évaluer l'impact de ces variants.
	/20B	Janvier 2021 Afrique	
	/20D	Janvier 2021 Asie	

### III.2. Mode de transmission

La Covid 19 est extrêmement contagieuse, et se transmet facilement par contact interhumain via les gouttelettes aériennes. Ces gouttelettes émises lorsque les personnes infectées parlent, toussent ou éternuent pourraient infecter un sujet susceptible soit par contact direct avec une muqueuse soit par contact avec une surface infectée par les muqueuses chargées de particules virales (transmission indirecte) (95).

### III.3. Physiopathologie

Le virus SARS-CoV-2 pénètre dans l'organisme par le nez et la bouche, et se fixe via sa protéine S aux récepteurs ACE2 présents à la surface des cellules épithéliales respiratoires et des cellules épithéliales alvéolaires de type 2. Une fois à l'intérieur, le virus utilise la machinerie cellulaire de l'hôte pour s'y multiplier. Les virions néoformés infectent d'autres cellules qui expriment le récepteur ACE2 telles que les cellules myocardiques, digestives, épithéliales iléales, œsophagiennes et rénales...ceci explique l'existence des symptômes extrapulmonaires de la Covid 19. Ce virus pourrait également pénétrer dans le cerveau à partir de la circulation systémique via la barrière hémato-encéphalique (93) .

### III.4. Clinique

Les signes cliniques de la Covid 19 sont très hétérogènes, allant d'une maladie légère à sévère (93). Cette infection semble évoluer en trois phases :

- Une phase d'incubation : d'une durée de 4 à 14 jours, qui dépend du système immunitaire et l'âge de l'individu infecté (93,98).
- Une phase symptomatique : caractérisée essentiellement par une atteinte respiratoire, elle apparait chez 70% des patients infectés (107). Les symptômes les plus fréquents sont la fièvre

(plus de 80% des cas), la toux (plus de 60% des cas), la fatigue (plus de 35% des cas), les céphalées et les expectorations (94). À une fréquence moindre la faiblesse musculaire, l'essoufflement, les maux de gorge, l'anosmie et la dysgueusie sont considérés comme caractéristiques de la covid 19, mais non exclusifs. Les signes gastro-intestinaux tels que la diarrhée et les douleurs abdominales observés peuvent même précéder les symptômes respiratoires chez certains patients (93). Enfin des lésions cutanées à type d'engelures et des érythèmes faciaux sont signalés, particulièrement chez des enfants et des jeunes adultes (108).

- Une phase d'aggravation des symptômes : est signalée chez 15% des individus infectés, elle dépend des facteurs de risque tels que l'âge (> 65 ans), le diabète, l'hypertension, les maladies cardiovasculaires, les maladies pulmonaires chroniques, les tumeurs malignes et le statut immunodéprimé (93,109).

Les complications sont multiples, les majoritaires sont : la pneumonie virale, le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) observé vers J7-J10 lié à une hypersécrétion des cytokines pro-inflammatoires et l'insuffisance rénale aiguë (94,108,110). Des complications cardiovasculaires de type arythmies, cardiomyopathie et lésions cardiaques aiguës sont signalées surtout chez des patients en unité de soins intensifs (USI). Des thromboses veineuses profondes, des embolies pulmonaires, et des manifestations neurologiques (les étourdissement, les confusions et les accidents vasculaires cérébraux) ont été associés à des infections au covid 19 (93).

L'infection au SARS-CoV-2 peut évoluer vers le décès dont les chercheurs estiment une cause cardiovasculaire plutôt que respiratoire (111).

### **III.5. Diagnostic**

Actuellement, le diagnostic de la Covid 19 repose sur la réalisation d'un test PCR (Réaction en chaîne par Polymérase) ou antigénique. Cependant, devant l'accessibilité limitée à ces techniques, ce diagnostic peut être porté par l'association d'une symptomatologie clinique évocatrice (fièvre, toux, asthénie, céphalées...) et de signes radiologiques caractéristiques de l'infection à SARS-CoV-2 qui sont des opacités en verre dépoli multiples, bilatérales, de localisation postérieure et/ou périphérique évoluant vers des ombres infiltrantes et des condensations pulmonaires dans les cas graves (98,107). En revanche, les résultats de la tomodensitométrie ne sont pas spécifiques à la Covid 19, ils sont similaires à ceux d'autres pneumonies virales (112).

#### **III.5.1. Tests d'antigènes**

Ces tests diagnostiques antigéniques, d'utilisation facile, rapide et moins coûteuse, se présentent sous forme de dispositifs à flux latéral et sont basés sur une méthode d'immunodétection de type « sandwich ». Ils sont constitués d'une cassette en plastique avec des puits pour l'échantillon et le tampon, une membrane de nitrocellulose, une ligne de test à laquelle sont fixés des anticorps spécifiques pour la détection des complexes anticorps-antigènes cibles conjugués et une ligne témoin à laquelle sont fixés des anticorps spécifiques pour la détection des anticorps conjugués (113).

Dans le cas du SARS-CoV-2, la plupart des tests d'antigènes nécessitent des échantillons prélevés pendant la phase symptomatique précoce par écouvillonnage nasal ou nasopharyngé, et la protéine du virus la plus souvent ciblée est la nucléocapside en raison de son abondance (113).

### **III.5.2. Réaction en chaîne par polymérase à transcription inverse (RT-PCR) en temps réel**

La RT-PCR en temps réel est une technique d'amplification d'ADN basée sur une détection et une quantification d'ADN amplifié en mesurant l'intensité de fluorescence d'une sonde fluorogénique. L'augmentation du signal fluorescent est directement proportionnelle à la quantité d'amplicons générés durant chaque cycle (114).

Dans le cas du SARS-CoV-2 ce processus débute par l'extraction de l'ARN des échantillons prélevés des voies respiratoires supérieures ou inférieures. L'ARN extrait est ensuite placé dans un thermocycleur avec un mélange contenant les tampons, les enzymes, les amorces, les sondes, la transcriptase inverse, la polymérase, la sonde fluorophore-quencher, et les nucléotides. L'ARN du SARS-CoV-2 est ensuite transcrit en un ADN complémentaire (ADNc) avant de s'exposer à une succession de cycles (112). Chaque cycle comprend trois étapes :

- Dénaturation : est une séparation des deux brins de la molécule d'ADNc.
- Hybridation des amorces : des amorces d'une grande spécificité se fixent sur le gène RdRP à l'intérieur de l'ADNc du virus à ARN SARS-CoV-2.
- Elongation des amorces : le produit de cette étape est une copie d'ADN identique à l'ADN cible (115).

### **III.5.3. Amplification isotherme à médiation par boucle à transcription inverse (RT-LAMP)**

La RT-LAMP est une nouvelle technique d'amplification des acides nucléiques isotherme d'une grande efficacité et avec des équipements moins coûteux. La première étape RT-LAMP est la transcription de l'ARN du SARS-CoV-2 en un ADNc, suivie par une amplification du site SARS-CoV-2 ORF1b en présence de quatre ou six amorces. Cette dernière étape se traduit par l'accumulation de différentes structures d'ADN, ayant la même séquence d'ADN cible qui, peuvent être détectées en temps réel en surveillant la turbidité ou après amplification par électrophorèse sur gel d'agarose (98,112).

### **III.5.4. Technique basée sur les puces à ADN**

La puce à ADN est une méthode rapide pour le diagnostic de la Covid 19. En pratique, les ARN du SARS-CoV-2 extraits des prélèvements sont transcrits en ADNc marqué avec des sondes spécifiques. Les cibles marquées (en particulier les protéines S1 et N) sont hybridées aux sondes et les ADN libres sont éliminés par lavage des puces. Enfin, l'ARN cible est identifié par un scanner à très haute résolution (98,116).

### **III.5.5. Technique SHERLOCK**

SHERLOCK est une technique moléculaire hautement spécifique et sensible pour diagnostiquer le SARS-CoV-2. Elle est basée sur une amplification d'acide nucléique avec enzymologie de répétitions palindromiques courtes régulièrement espacées (CRISPR) / associé à CRISPR-Cas 13 (112).

SHERLOCK utilise une amplification isotherme par recombinaise polymérase. Cette amplification est suivie par l'ajout d'un ARN guide qui, attache la séquence cible, une courte sonde nucléotidique fluorophore-quencher et la ribonucléase Cas13a. Cette ribonucléase clive son ARN cible, puis la sonde fluorophore-quencher pour générer un signal fluorescent. Les résultats de cette méthode sont obtenus en moins d'une heure (98,112).

### **III.5.6. Tests sérologiques**

Les tests sérologiques reposent sur la mesure des anticorps produits par le système immunitaire et dirigés contre le virus à l'origine de la covid 19 dans le sang. Il existe deux catégories d'anticorps : les IgM qui apparaissent après 7 à 10 jours de l'infection initiale et représentent un signe d'infection récente ou active. Tandis que le développement des anticorps spécifiques IgG peut aller jusqu'à trois semaines. Plusieurs méthodes immunologiques ont été développées pour la détection de ces anticorps telles que : le test immuno-enzymatique (ELISA) et le test de diagnostic rapide (TDR). (98,112).

## **III.6. Traitement**

En absence de thérapie spécifique, la stratégie de traitement de la Covid 19 est basée sur les soins de soutien, qui sont complétés par la combinaison d'antibiotiques à large spectre, d'antiviraux, d'agents immunomodulateurs, de corticostéroïdes et de plasma de convalescence (117).

### **III.6.1. Traitement symptomatique (les soins de soutien)**

Les soins de soutien comprennent l'oxygénothérapie, l'hydratation et le soulagement des symptômes par des antipyrétiques, des analgésiques ainsi que d'autres médicaments en fonction de l'évolution de chaque patient (118).

### **III.6.2. Antiviraux**

- Le lopinavir et le ritonavir : sont des antiviraux qui inhibent la 3-chymotrypsine-like protéase (3CLpro), qui joue un rôle vital dans la réplication et la synthèse de protéines structurelles du SARS-CoV-2. Cependant aucune étude n' a montré une efficacité significative de ces molécules contre la Covid 19 (94,119).

- Le remdesivir : est un analogue nucléosidique de l'adénosine interférant avec la RdRP indispensable à la réplication du SARS-CoV-2. Une enquête préliminaire sur ce médicament a montré une amélioration dans 64% des cas et une réduction du taux de mortalité (94,120).

- Le favipiravir : est un analogue nucléosidique de la purine, qui inhibe la RdRP du virus cible. Son utilisation a été approuvé pour le traitement de la Covid 19 en Chine, en Russie et en Inde (100,119).

- La ribavirine : est un analogue de la guanine, qui inhibe la RdRP du SARS-CoV-2 avec une efficacité limitée in vitro (95) .

- Umifenovir (Arbidol) : est une molécule inhibitrice de la fusion du virus avec la membrane cellulaire. Elle est utilisée en Chine et en Russie pour le traitement de maladies pulmonaires humaines (95,100).

- Le Camostat : réduit significativement l'infection des cellules par le SARS-CoV-2 en inhibant la TMPRSS2, qui joue un rôle de cofacteur d'entrée virale (100).

### **III.6.3. Antibiotiques**

L'utilisation étendue des antibiotiques doit être découragée pour éviter les effets indésirables à court terme et les conséquences néfastes à long terme d'une hausse de la résistance aux antimicrobiens d'où l'intérêt d'introduction de programmes de gestion de ces derniers chez les patients atteints de la Covid 19 (121).

Actuellement, les surinfections bactériennes sont peu fréquentes mais elles sont responsable d'une péjoration de l'état respiratoire (122,123).

En effet, le diagnostic de co-infection doit être posé avant toute instauration d'une antibiothérapie, afin d'échapper une éventuelle pression d'antimicrobien potentiellement inutile chez ceux qui n'ont pas d'autre infection que l'atteinte virale proprement dite, avec le risque de développement d'infections ultérieures à germes résistants (123).

Malgré les nombreux essais cliniques lancés, aucun traitement spécifique n'a prouvé son efficacité sur une diminution de la mortalité. La prise en charge reste actuellement non spécifique (124).

Les antibiotiques utilisés :

- **A l'hôpital :** Tienam, Vancomycine, Amikacine, Ciprofloxacine, Céfotaxime, Gentamicine.
- **En dehors :** Augmentin, Céfazoline, Céfixime, Gentamicine, Ofloxacine par voie orale.
- **Ailleurs :** Augmentin et Azithromycine.

Les antibiotiques ont des indications très larges, seules leurs indications des infections respiratoires hautes et basses sont citées ci-dessous :

- L'Azithromycine est un antibiotique connu pour ses effets immunomodulateurs. Il est parfois utilisé, pour ces propriétés, en traitement au long cours dans certaines affections respiratoires (124). Il est indiqué en générale pour les otites ou angines en cas d'allergie à la pénicilline (125)

- La co-administration de l'Azithromycine et de l'Hydroxychloroquine est largement utilisée en cette pandémie.

- La Clarithromycine comme l'Azithromycine, appartient à la classe des macrolides. Elle a une activité supérieure à celle de l'Azithromycine, elle est active contre les pathogènes respiratoires typiques et atypiques, car elle a une meilleure concentration dans la muqueuse nasale, les amygdales et le tissu pulmonaire (126).

- L'association amoxicilline + acide clavulanique (Augmentin) : Il est indiqué chez l'adulte et l'enfant pour le traitement de sinusite bactérienne aiguë, d'otite moyenne, d'épiglottite et de pneumonie aiguë communautaire (127).

- L'association imipénème + cilastatine : Il est indiqué surtout en cas de pneumonies.

- Céfazoline : Il est limité aux infections broncho-pulmonaires et aux infections de la sphère ORL, notamment dans le traitement de sinusite moyenne chronique et de pneumopathies à Klebsielles (127,128).

- Céfotazidime : Il est utilisé dans le traitement des infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose, d'otite moyenne chronique et d'otite externe (129).

- Céfixime : Il est indiqué pour le traitement des surinfections bactériennes, des bronchites aiguës et exacerbations des bronchites chroniques, des pneumopathies et de sinusites.

- Céfotaxime : Il est réservé pour le traitement des infections sévères sauf méningite à *Listeria monocytogenes*, des endocardites et des septicémies.

- Amikacine : Il est utilisé en cas d'infections respiratoires pour le traitement de pneumopathies et de staphylococcie pleuropulmonaire.

- Gentamicine : Par voie injectable, la gentamicine est utilisée pour le traitement de pneumonie (abcès du poumon), d'otite moyenne chronique et d'épiglottite.

- Vancomycine : Par voie intraveineuse, la vancomycine est utilisée dans toutes les tranches d'âges pour le traitement des pneumonies, des méningites et des septicémies.

- Ciprofloxacine : Il est indiqué en cas d'exacerbation de broncho-pneumopathie chronique obstructive, d'infection broncho-pulmonaire en cas de mucoviscidose et de bronchectasie dues à des bacilles à Gram négatif, d'otite moyenne chronique et otite maligne externe, d'exacerbation aiguë de sinusite chronique, et notamment, en cas de pneumonie.

- Ofloxacine : Par voie orale, il est indiqué pour le traitement de certaines infections des voies respiratoires.

#### **III.6.4. Agents immunomodulateurs**

Les immunomodulateurs inhibent la réponse inflammatoire excessive induite par le SARS-CoV-2. Ils sont représentés par :

- Le tocilizumab et le sarilumab, deux types d'anticorps monoclonaux, dirigés contre le récepteur de l'IL6, qui ont montré une efficacité contre la Covid 19 sévère.

- Le bevacizumab est également un anticorps monoclonal qui bloque le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) réduisant ainsi l'œdème pulmonaire chez les patients atteints de covid 19 sévère (94,119).

#### **III.6.5. Autres**

- La chloroquine et l'hydroxychloroquine : ces deux molécules antipaludiques avaient une activité prometteuse pour inhiber l'infection par le SARS-CoV-2. Selon certaines études, ces médicaments interfèrent avec les étapes de la réplication virale dépendant du PH en augmentant

le PH lysosomal et endosomal, ils bloquent également la glycosylation du récepteur ACE2 empêchant ainsi la liaison du virus à la protéine S. De plus, l'hydroxychloroquine a des effets immunomodulateurs (118).

- Les corticostéroïdes inhibent la réponse inflammatoire responsable des lésions pulmonaires dans l'infection par le SRAS-CoV-2. D'autre part, ils peuvent supprimer la réponse immunitaire et retarder la clairance virale par leur effet immunosuppresseur. Actuellement, le rôle des corticostéroïdes dans la prise charge de la Covid 19 reste controversé (118).

- Le plasma convalescent est issu de patients guéris de la Covid 19 et son utilisation a montré une amélioration des symptômes (120).

### **III.7. Prévention**

La prévention de la propagation de la Covid 19 est un élément clé pour lutter contre cette pandémie. Les mesures barrières conseillées par l'OMS comprennent :

- Distanciation sociale d'au moins 2 mètres avec autrui ;
- Eviction des rassemblements de masse ;
- Lavage régulier des mains à l'eau et au savon ou avec une solution hydroalcoolique ;
- Port du masque en s'assurant qu'il couvre à la fois le nez, la bouche et le menton ;
- Evitez de se toucher les yeux, le nez et la bouche ;
- En cas de toux ou d'éternuements, se couvrir systématiquement la bouche et le nez avec le pli du coude ou avec un mouchoir à usage unique ;
- Désinfection des surfaces, en particulier celle qui sont régulièrement touchées comme les poignées de porte, les robinets et les écrans de téléphone ;
- Aération des espaces clos où le virus se propage le plus efficacement ;
- S'isoler en cas d'apparition des symptômes (130).

Cependant, la vaccination est le moyen le plus efficace pour une stratégie de prévention et de contrôle à long terme de cette maladie. Selon l'OMS, plus de 200 vaccins candidats sont en cours de développement dont l'utilisation de certains a été autorisée dans divers pays (131).

**Tableau 3:** Les principaux vaccins utilisés contre la Covid 19 (132).

Laboratoire	Type	Nombre de doses	Efficacité	Lieu de vaccination
<b>Pfizer/BioNTech</b>	ARN messenger	2 doses à 21 jours d'intervalle	95%	Europe, Etats-Unis, Rwanda.
<b>Moderna</b>	ARN messenger	2 doses à 4 semaines d'intervalle	94,50%	Europe, Etats-Unis, Australie.
<b>Gamelaya (Spoutnik V)</b>	Vecteur viral	2 doses à 21 jours d'intervalle	91,60%	Russie, Amérique latine, Algérie, Hongrie, Slovaquie, Tunisie.
<b>Oxford/AstraZeneca</b>	Vecteur viral	2 doses à 4 semaines d'intervalle	62-82,4%	Europe, Seychelles, Algérie, Maurice, Maroc
<b>Johnson &amp; Johnson</b>	Vecteur viral	1 dose	66,1-85,4%	Afrique du sud, Etats-Unis, France, Inde.
<b>CoronaVac (Sinovac)</b>	Virus inactivé	2 doses	50-90%	Asie, Algérie, Amérique du sud, Bosnie, Ukraine, Turquie

### **III.8. Impact de la pandémie COVID-19 sur la résistance aux antibiotiques**

La pandémie actuelle causée par le nouveau coronavirus SARS-CoV-2 a profondément agité nos sociétés sur le plan sanitaire, économique, politique et social (133).

#### **➤ Infection virale et antibiotiques**

Les antibiotiques ne peuvent pas traiter ou prévenir la Covid 19, ni aucune infection d'origine virale, pourtant la consommation de ces médicaments a très fortement augmenté pendant la pandémie (134).

Cependant, plusieurs données montrent qu'une petite proportion seulement de patients atteints de la Covid 19 a besoin d'antibiotiques pour des surinfections bactériennes. Par contre, l'utilisation incorrecte des antimicrobiens chez les patients atteints d'une forme bénigne de la Covid 19 ou pour ceux chez qui la maladie est suspectée ou confirmée et qui présentent des symptômes modérés a favorisé l'émergence de souches multi résistantes et a entraîné une hausse de la résistance bactérienne. Pour cela, l'OMS a publié des orientations déconseillant, à moins d'une indication clinique, un traitement ou une prophylaxie antibiotique pour ces derniers (135), car plus on exerce une action qui amène une population virale près de l'extinction, plus la pression de sélection est forte (136).



De ce fait, la Covid 19 a attiré une nouvelle attention sur la résistance aux antimicrobiens où les patients, les soignants et les défenseurs des patients sont des alliés importants dans la lutte contre cette résistance (137).

➤ **La désinformation**

Le manque de connaissances de base sur les infections et leur traitement a conduit à une mauvaise compréhension de cette pandémie virale et de son étiologie par les populations générales du monde entier et, dans certains contextes, par les professionnels de la santé. Dans les pays à revenu faible et intermédiaire, dont beaucoup ont déjà une charge élevée d'organismes multirésistants, la désinformation implique une insistance excessive sur le rôle des antimicrobiens (138).

Pour cela, des stratégies doivent être développées dès maintenant pour éviter l'effet néfaste de la désinformation sur l'utilisation des antimicrobiens et empêcher un nouveau déclin de la crise mondiale de la résistance aux antimicrobiens (138).

La pandémie Covid 19 a modifié le profil épidémiologique des activités médicales et a entraîné une augmentation majeure de patients hospitalisés en réanimation pour une détresse respiratoire aiguë, où la consommation de certains antibiotiques a considérablement augmenté au point d'arriver à une situation de rupture d'approvisionnement (139). Le problème de cette surconsommation et des usages inappropriés de ces substances est qu'elle entraîne une résistance aux antimicrobiens, qui finissent par ne plus agir sur les pathologies et les pathogènes qui sont normalement sensibles (134), ce qui continue à nuire notre capacité à traiter des maladies infectieuses courantes. Particulièrement inquiétante est la propagation mondiale rapide des bactéries multi résistantes qui provoquent des infections ne pouvant pas être traitées avec les antimicrobiens disponibles (140).

En outre, le manque d'accès à des antimicrobiens de qualité reste un grave sujet de préoccupation. Les pénuries d'antibiotiques touchent des pays à tout niveau de développement et en particulier leurs systèmes de soins (140).

➤ **L'économie et la Covid 19**

La pandémie Covid 19 a secoué également d'une façon aussi importante le secteur économique par le biais de la résistance bactérienne aux antibiotiques. Le coût de cette résistance pour les économies nationales et les systèmes de santé est considérable puisqu'elle a une incidence sur la productivité des patients et de leurs soignants par augmentation de la durée des séjours en hôpital en imposant des soins plus intensifs et plus coûteux, car les traitements de deuxième et de troisième intention étant beaucoup plus chers que ceux de première intention (140).

En revanche, la mise au point de nouvelles molécules se fait de plus en plus lentement, l'acquisition de résistances par les bactéries est au contraire de plus en plus rapide (141). Raison pour laquelle L'OMS s'inquiète toujours de la baisse des investissements et du manque d'innovation dans la mise au point de nouveaux traitements antimicrobiens. Pour cela, de nombreux pays surveillent et signalent la résistance aux antimicrobiens et font ainsi un pas important dans la lutte contre la pharmacorésistance (135).

Alors, les antibiotiques perdent de plus en plus leur efficacité au fur et à mesure de la propagation de la résistance aux médicaments (140), ce problème pourrait nous faire tomber dans une crise post-antibiotique, où la moindre blessure ou chirurgie constituerait un risque important d'infection (141). L'usage d'antibiotiques est donc un facteur majeur de propagation de résistantes à ces derniers. C'est exactement pourquoi il est important de limiter leur utilisation au maximum, mais aussi de s'en servir correctement (141).

À long terme, les impacts économiques et en santé publique de cette résistance bactérienne risquent d'être bien pires que la crise sanitaire actuelle (134).

# ***PARTIE PRATIQUE***

# **Matériel et méthodes**

---



- Imipénème (IPM).
- Ertapénème (ERT).
- Gentamicine (GEN).
- Amikacine (AMK).
- Kanamycine (KAN).
- Ciprofloxacine (CIP).
- Ofloxacine (OFX).
- Levofloxacine (LVX).
- Erythromycine (ERY).
- Vancomycine (VAN).
- Teicoplanine (TEC).

#### **I.1.4.2. Critères de non inclusion**

- Les BGN non fermentant autres que *P. aeruginosa* et *A. Baumannii*.

#### **I.1.4.3. Critères d'exclusion**

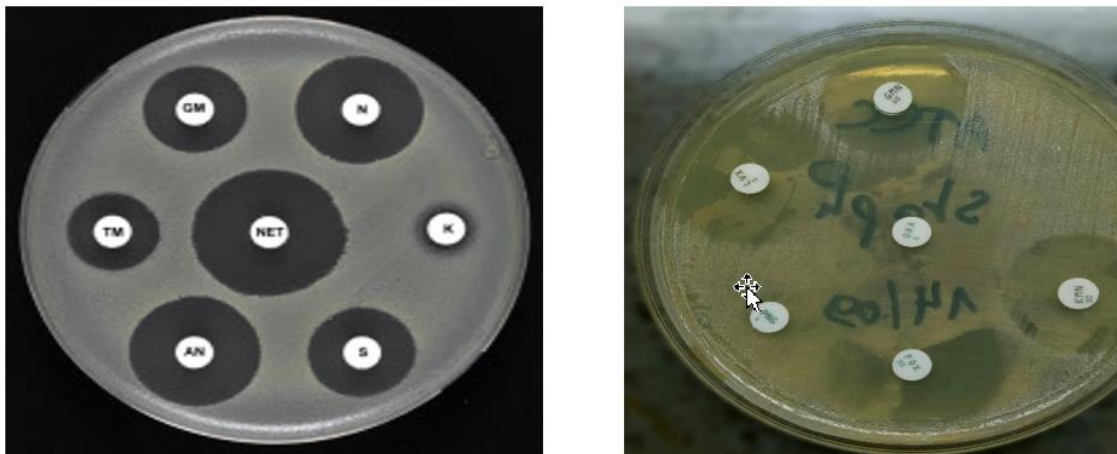
- Les fiches incomplètes des antibiogrammes.

### **I.2. Méthodologie**

#### **I.2.1. Déroulement de l'étude**

Les données ont été recueillies à partir des fiches d'antibiogrammes effectués durant la période de notre étude.

Les antibiogrammes ont été réalisés par la méthode standard de diffusion des disques d'antibiotiques sur milieu gélosé.



**Figure 3** : Antibiogrammes par diffusion des disques.

#### ➤ **Préparation du milieu d'ensemencement**

Le milieu utilisé varie en fonction de l'espèce bactérienne identifiée par exemple :

- Milieu Muller Hinton pour les bactéries non exigeantes.
- Milieu Muller Hinton + sang de mouton (MHS) pour les streptocoques.

Le milieu adéquat doit être coulé en boîtes de Pétri sur une épaisseur de 4 mm et séché avant l'emploi.

➤ **Préparation de la suspension bactérienne**

- Racler à l'aide d'une anse de platine quelques colonies bien isolées et parfaitement identiques à partir d'une culture pure de 18 à 24h.
- Décharger l'anse dans un tube contenant de l'eau physiologique stérile à 0,9%.
- Homogénéiser la suspension bactérienne jusqu'à l'obtention d'une opacité équivalente à 0,5 MF.

➤ **Ensemencement**

- Tremper un écouvillon stérile dans l'inoculum.
- Ensemencer par écouvillonnage la totalité de la surface gélosée, de haut en bas, en stries serrées dans trois directions en tournant la boîte de 60° à chaque fois. Finir l'ensemencement en passant l'écouvillon sur la périphérie de la gélose.

➤ **Application des disques d'antibiotiques**

- Chaque bactérie isolée a son propre panel d'antibiotiques à tester (voir annexe I).
- A l'aide d'un distributeur ou d'une pince stérile, appliquer les disques d'antibiotique et ne pas les déplacer après application.
- Il est préférable de ne pas appliquer plus de 6 disques d'antibiotique sur une boîte de 90mm.

➤ **Incubation**

- incuber les boîtes dans une étuve à 37°C pendant 24 heures.

➤ **Lecture**

- A l'aide d'un pied à coulisse, mesurer avec précision les diamètres des zones d'inhibition.
- Comparer les résultats obtenus, aux valeurs critiques figurant dans les tables de lecture correspondantes selon les recommandations du CLSI (Clinical and laboratory standards Institute) (voir annexe I).
- Classer la bactérie dans l'une des catégories : Résistant (R), Intermédiaire (I) ou Sensible (S).
- Report des résultats sur les fiches de l'antibiogramme (2 copies dont l'une est rendue au patient) (voir annexe II).

## **I.2.2. Saisie et analyse des données**

Les propres données des souches ont été saisies manuellement et analysées par le logiciel Whonet® 5.6 (voir annexe III).

Entrée de données: C:\Users\houria\Desktop\W18DZA.TLM

Origine Humain ▾

Origine

Numéro d'identification  Sexe

Nom de famille  Age

Prénom

---

Service

Service  Type de service

Spécialité

---

Prélèvement

Numéro de prélèvement  Type de prélèvement

Date de prélèvement  Indication

---

Microbiologie

Micro-organisme

Sérotype

Bêta-lactamase

BLSE

Carbapenemase

MRSA screening test

Inducible clindamycin

Antibiotic panel Tous les antibiotiques ▾

Disque  QMI  Etest

AMK <input type="text"/>	AMX <input type="text"/>	AMC <input type="text"/>	AMP <input type="text"/>
ATM <input type="text"/>	CZO <input type="text"/>	FEP <input type="text"/>	CFM <input type="text"/>
CTX <input type="text"/>	FDX <input type="text"/>	CAZ <input type="text"/>	CIP <input type="text"/>
CLI <input type="text"/>	CDL <input type="text"/>	ETP <input type="text"/>	ERY <input type="text"/>
FOS <input type="text"/>	FUS <input type="text"/>	GEN <input type="text"/>	IPM <input type="text"/>
KAN <input type="text"/>	LVX <input type="text"/>	NAL <input type="text"/>	NIT <input type="text"/>
NOR <input type="text"/>	OFX <input type="text"/>	OXA <input type="text"/>	PEN <input type="text"/>
PRI <input type="text"/>	TEC <input type="text"/>	TCY <input type="text"/>	TIC <input type="text"/>
TOB <input type="text"/>	SXT <input type="text"/>	VAN <input type="text"/>	

---

Autre

Commentaire

Sauvegarder la souche

Voir la base de données

BackTrack summary

Imprimer

Quitter

Pied à coulisse  Effacer

---

Chercher

TESSy name = PatientCounter

Numéro d'identification

PATIENT\_ID

Maximum: 12 caractères

Figure 4 : Fiche de remplissage des données sur Whonet®.

Nous avons ensuite établi une base de données sur le logiciel Microsoft Excel 2016 où les nombres de souches isolées et les pourcentages de résistance ont été reportés pour faire l'analyse statistique et établir les graphiques.

43



# Résultats

---

## II. Résultats

### II.1. Répartition des souches isolées par année

Parmi les 2616 souches isolées, 1527 souches ont été isolées en 2019 soit 58,41%, 703 en 2020 soit 26,89% et 386 en 2021 soit 14,76%.

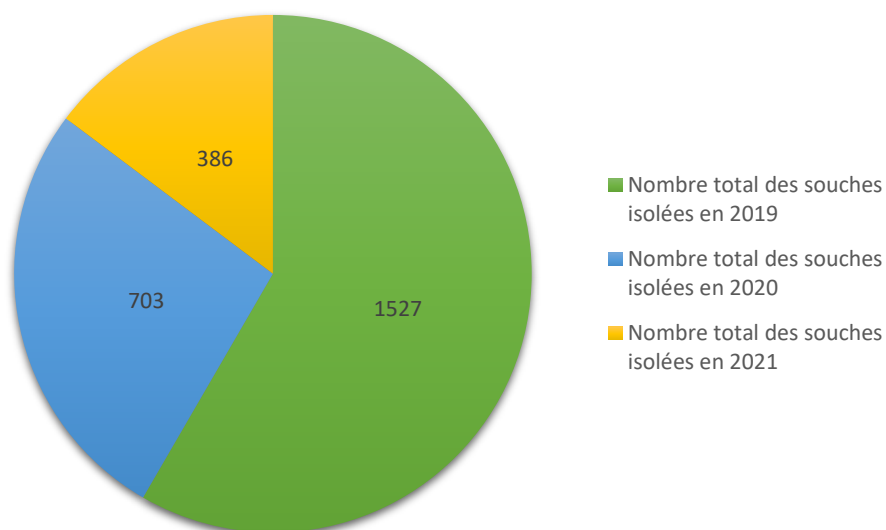
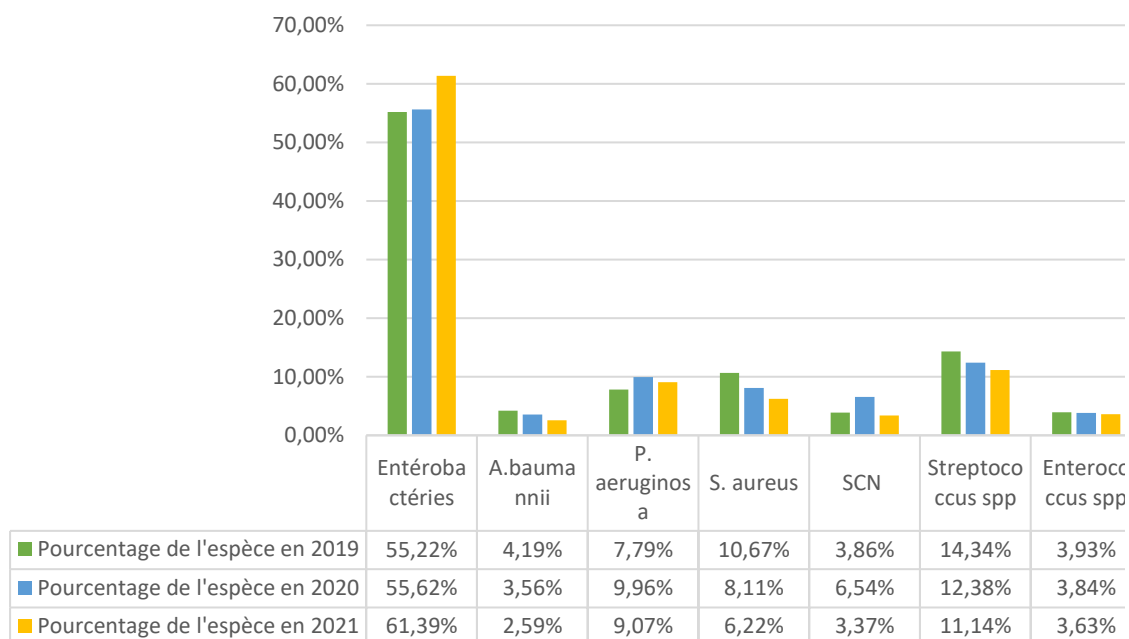


Figure 5 : Répartition des souches isolées par année.

## II.2. Les principales espèces bactériennes isolées au niveau du CHU-Tlemcen (2019-2021)



**Figure 6 :** Principales espèces bactériennes isolées au niveau du CHU-Tlemcen durant la période de notre étude.

- Les entérobactéries ont toujours occupé la première place avec un taux de 55,22% (n=843) en 2019, 55,62% (n=391) en 2020 et 61,39% (n=247) en 2021.

- Le taux d'*A. baumannii* a connu une légère diminution, il est passé de 4,19% (n=64) en 2019 à 3,56% (n=25) en 2020 et à 2,59% (n=10) en 2021.

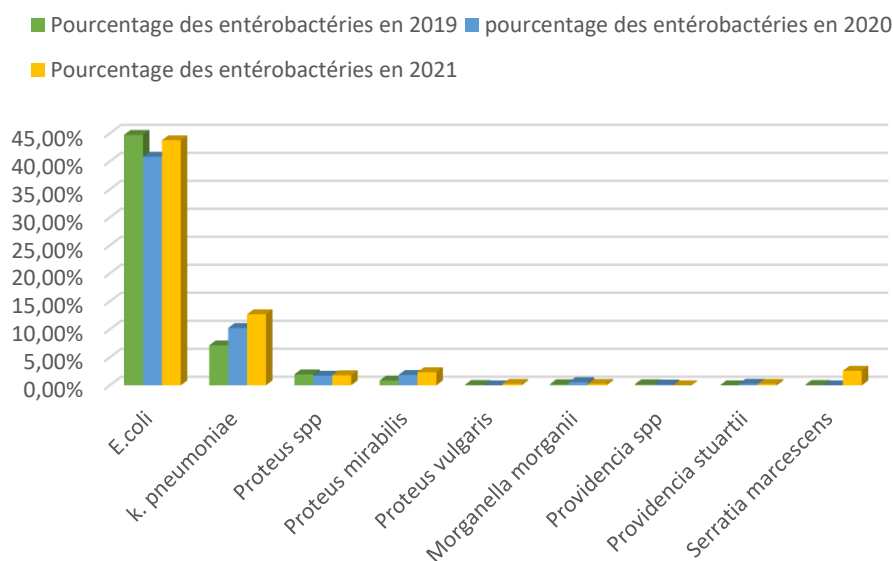
- Le taux de *P. aeruginosa* est passé de 7,79% (n=119) en 2019 à 9,96% (n=70) en 2020 et à 9,07% (n=35) en 2021.

- Le taux de *S. aureus* a légèrement diminué, il est passé de 10,67% (n=163) en 2019 à 8,11% (n=57) en 2020 et à 6,22% (n=24) en 2021. D'autre part, celui de SCN a connu une augmentation allant de 3,86% (n=59) en 2019 jusqu'à 6,54% (n=46) en 2020 puis une diminution en 2021 à 3,37% (n=13).

- Le pourcentage de *Streptococcus spp* a connu une diminution, il est passé de 14,34% (n=219) en 2019 à 12,38% (n=87) en 2020 et à 11,14% (n=43) en 2021.

- Le pourcentage d'*Enterococcus spp* était presque constant : 3,93% (n=60) en 2019, 3,84% (n=27) en 2020 et 3,63% (n=14) en 2021.

## II.2.1. Entérobactéries



**Figure 7** : Principales espèces d'Enterobactériaceae isolées au niveau du CHU-Tlemcen de 2019 à 2021.

- Parmi les 9 germes étudiés, *E. coli* et les BGN non identifiés ont occupé le premier rang avec 44,73% (n=683) en 2019, 40,83% (n=287) en 2020 et 43,78% (n=169) en 2021.

- Une augmentation du taux de *K. pneumoniae* a été observée : 7,14% (n=109) en 2019, 10,24% (n=72) en 2020 et 12,69% (n=49) en 2021.

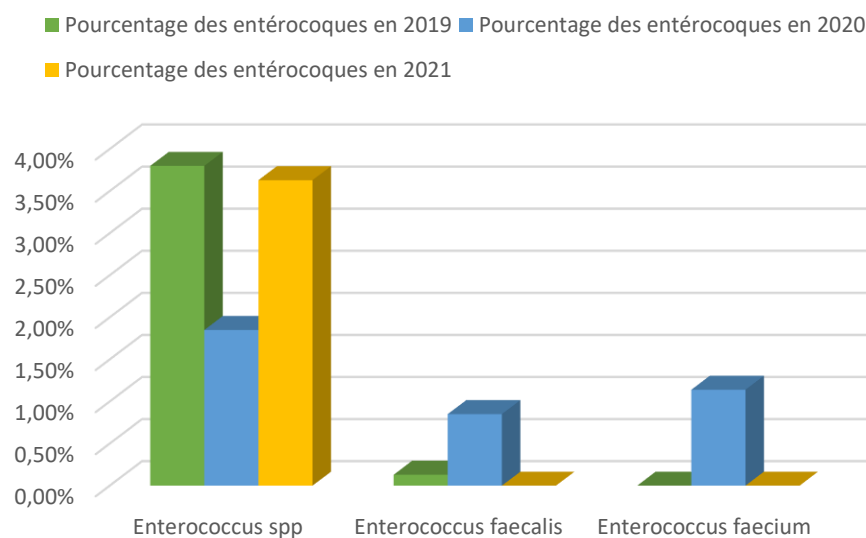
- Le pourcentage de *Proteus spp* était presque constant : 1,96% (n=30) en 2019, 1,71% (n=12) en 2020 et 1,81% (n=7) en 2021. Parmi les espèces identifiées du genre *Proteus* ; *Proteus mirabilis* a été isolé avec des taux de : 0,85% (n=13) en 2019, 1,85% (n=13) en 2020, 2,33% (n=9) en 2021 et *Proteus vulgaris* a été isolé avec une faible fréquence de : 0,07% (n=1) en 2019, 0,26% (n=1) en 2021.

- *Morganella morganii* a été faiblement isolée durant notre étude avec un taux de 0,20% (n=3) en 2019, 0,57% (n=4) en 2020 et 0,26% (n=1) en 2021.

- les souches de *Providencia spp* ont été isolées au nombre de : 3 en 2019, 1 en 2020 et celles de *Providencia stuartii* au nombre de : 2 en 2020, 1 en 2021.

- Le taux de *Serratia marcescens* a augmenté en allant de 0,07% (n=1) en 2019 jusqu'à 2,59% en 2021.

## II.2.2. Entérocoques

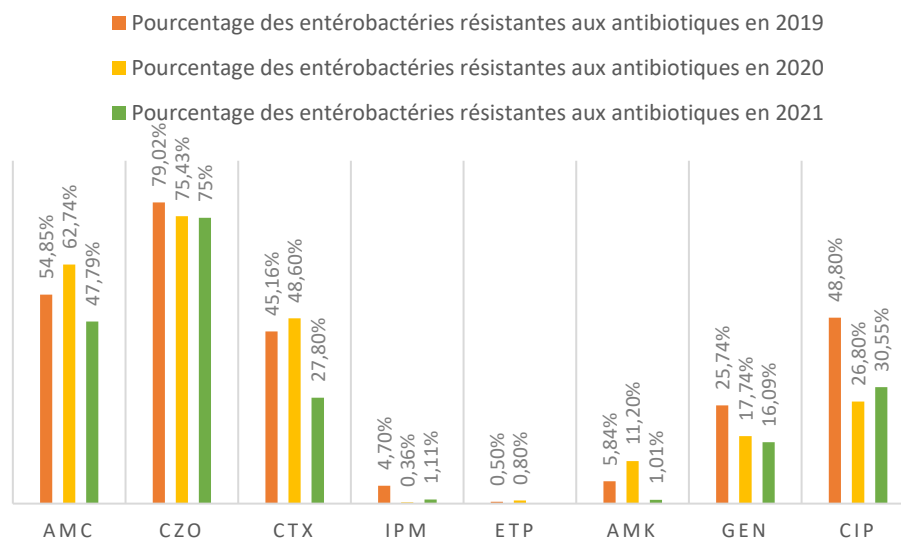


**Figure 8** : Principales espèces d'Enterococcaceae isolées au niveau du CHU-Tlemcen de 2019 à 2021.

- Le pourcentage d'isolement d'*Enterococcus spp* était de 3,80% (n=58) en 2019, 1,85% (n=13) en 2020 et 3,63% (n=14) en 2021. Les deux espèces identifiées du genre *Enterococcus* étaient : *Enterococcus faecalis* isolé avec un taux de 0,13% (n=2) en 2019 et 0,85% (n=6) en 2020, *Enterococcus faecium* qui n'a été isolé qu'en 2020 avec un pourcentage de 1,14% (n=8).

## II.3. Etude de l'évolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques au niveau du CHU- Tlemcen (2019-2021)

### II.3.1. Entérobactéries



**Figure 9** : Evolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez les entérobactéries au niveau du CHU-Tlemcen 2019-2021.

- Le pourcentage de résistance bactérienne des entérobactéries à l'AMC a connu une augmentation de 54,85% (n=458) en 2019 à 62,74% (n=236) en 2020, puis une diminution en 2021 à 47,79 % (n=118).

- Pour la CZO, une diminution de la résistance a été observée de 79,02% (n=578) en 2019 à 75% (n=5) en 2021.

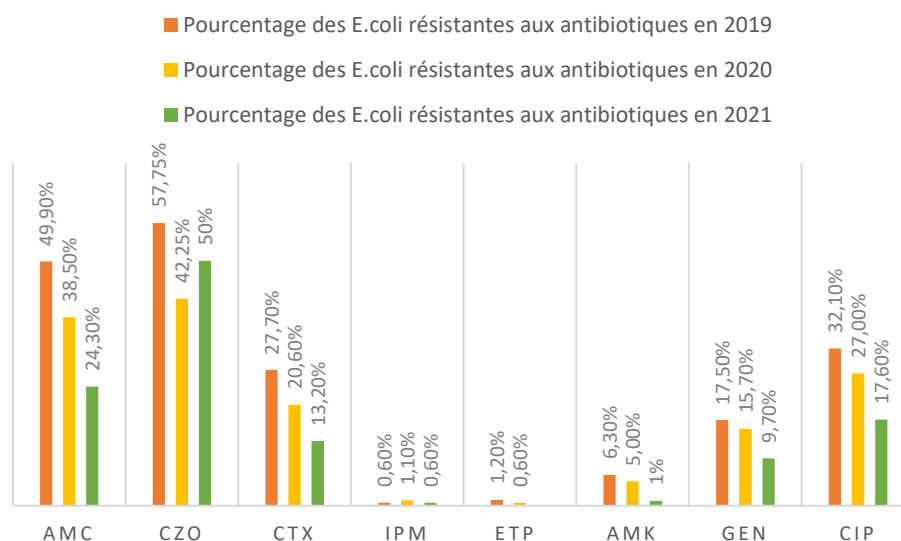
- Bien que le taux de résistance au CTX ait nettement diminué de 45,16% (n=372) en 2019 à 27,80% (n=29) en 2021, ce dernier a connu une légère augmentation à 48,60% (n=187) en 2020.

- La résistance à l'IPM a diminué de 4,70% (n=39) en 2019 à 1,11% (n=3) en 2021. Par contre celle à l'ETP a connu une hausse minime de 0,50% (n=4) en 2019 à 0,80% (n=2) en 2020.

- Le taux de résistance à l'AMK a rencontré une diminution de 5,84% (n=36) en 2019 à 1,01% (n=2) en 2021 avec un pic de 11,20% (n=27) en 2020. En revanche, ce taux a connu une diminution de 25,74% (n=117) en 2019 à 16,09% (n=39) en 2021 pour la GEN.

- Le pourcentage de résistance à la CIP a diminué de 48,80% (n=406) en 2019 à 26,80% (n=103) en 2020 puis il a augmenté en 2021 à 30,55% (n=43).

### II.3.1.1. *Escherichia coli*



**Figure 10** : Evolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez *E. coli* au niveau du CHU-Tlemcen 2019-2021.

- Une nette diminution de la résistance bactérienne à l'AMC a été observée passant de 49,90% (n=338) en 2019 à 24,30% (n=41) en 2021.

- La résistance à la CZO durant notre période d'étude a rencontré une diminution avec un taux de 57,75% (n=338) en 2019 à 50% (n=3) en 2021.

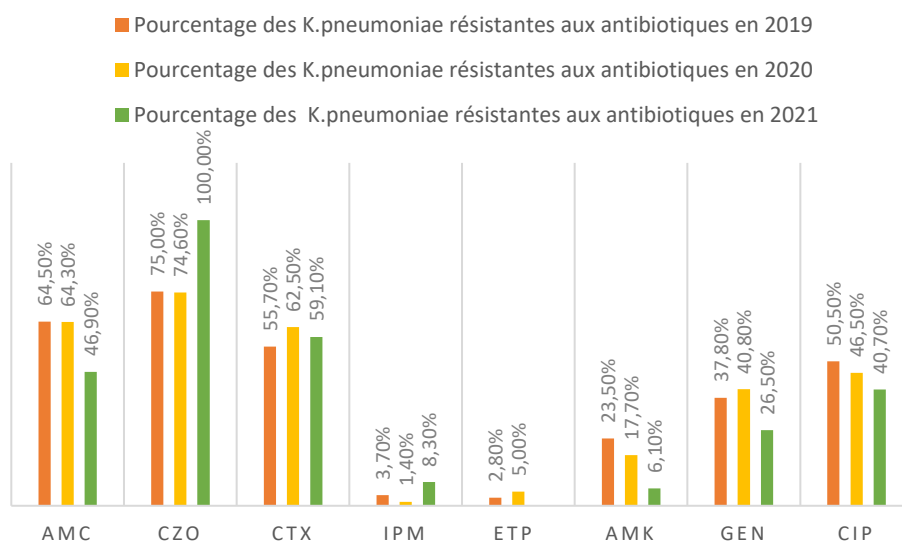
- Pour le CTX, le taux de résistance bactérienne a connu une diminution : 27,70% (n=185) en 2019, 20,60% en 2020 (n=58) et 13,20% (n=10) en 2021.

- Concernant les carbapénèmes, bien que le taux de résistance à l'IPM soit de 0,60% (n=4) en 2019 et (n=1) en 2021, celui-ci a connu un léger pic en 2020 de 1,10% (n=3). Pour l'ETP, une diminution de ce taux a été observée de 1,20% (n=8) en 2019 à 0,60% (n=1) en 2020 avec absence de données en 2021.

- Le pourcentage de résistance aux aminosides a considérablement diminué de 6,30% (n=31) en 2019 à 5% (n=8) en 2020 et à 1% (n=1) en 2021 pour l'AMK, et de 17,5% (n=61) en 2019 à 15,7% (n=44) en 2020 et à 9,70% (n=16) en 2021 pour la GEN.

- Une diminution des taux de résistance à la CIP a été observée de 32,10% (n=217) en 2019 à 27% (n=76) en 2020 et à 17,60% (n=18) en 2021.

### II.3.1.2. *Klebsiella pneumoniae*

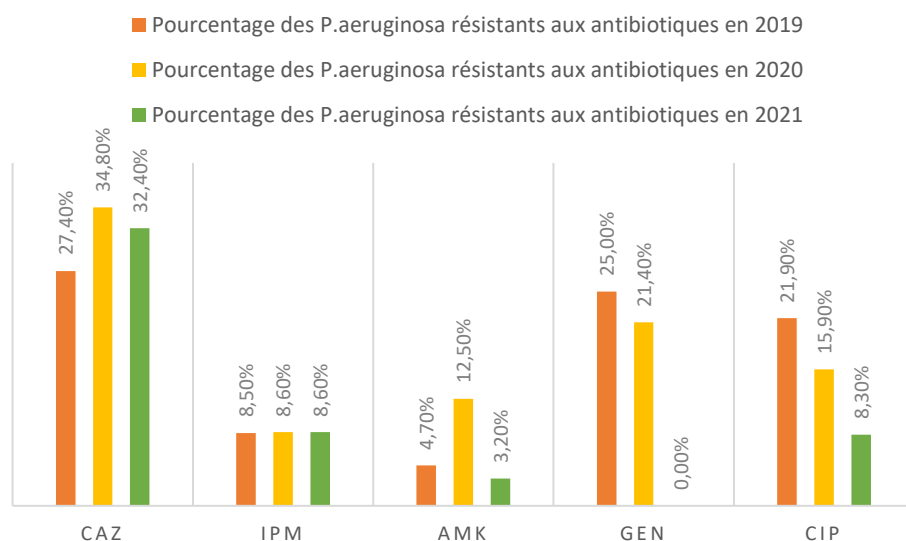


**Figure 11** : Evolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez *K. pneumoniae* au niveau du CHU-Tlemcen 2019-2021.

- La résistance à l'AMC n'a presque pas changé de 2019 à 2020 avec des taux respectifs de 64,50% (n=69) et de 64,30% (n=45). En revanche, elle a nettement diminué en 2021 à 46,90% (n=23).
- Pour la CZO, une augmentation accrue de la résistance a été observée passant de 75% (n=72) en 2019 à 100% (n=2) en 2021.
- Le pourcentage de résistance au CTX a connu une augmentation de 55,70% (n=59) en 2019 à 62,50% (n=45) en 2020 puis une diminution en 2021 à 59,10% (n=13).
- Le taux de résistance à l'IPM est passé de 3,70% (n=4) en 2019 à 1,40% (n=1) en 2020 et à 8,30% (n=4) en 2021. Tandis que celui de l'ETP a connu une augmentation : de 2,80% (n=3) en 2019 à 5% (n=1) en 2020 et il n'y a pas de données en 2021.
- Une diminution des taux de résistance à l'AMK a été observée de 23,50% (n=20) en 2019 à 17,70% (n=11) en 2020 et à 6,10% (n=2) en 2021.
- Le pourcentage de résistance à la GEN a connu une hausse en passant de 37,80% (n=28) en 2019 à 40,80% (n=29) en 2020 puis une diminution considérable en 2021 à 26,50% (n=13).
- La résistance bactérienne à la CIP a rencontré une diminution progressive durant notre étude : 50,50% (n=54) en 2019, 46,50% (n=33) en 2020 et 40,70% (n=11) en 2021.



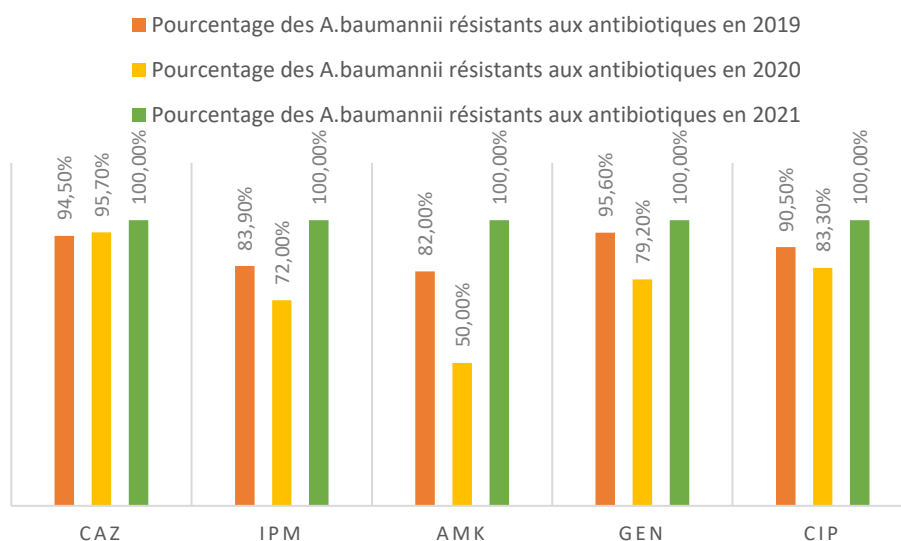
### II.3.2. *Pseudomonas aeruginosa*



**Figure 12** : Evolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez *P. aeruginosa* au niveau du CHU-Tlemcen 2019-2021.

- Le pourcentage de résistance à la CAZ des *P. aeruginosa* isolés a connu une augmentation de 27,40% (n=31) en 2019 à 34,80% (n=24) en 2020 puis une diminution en 2021 à 32,40% (n= 11).
- Le taux de résistance à l'IMP a été presque constant : 8,50% (n=10) en 2019, 8,60% (n=6) en 2020 et 8,60% (n=3) en 2021.
- Concernant les aminosides, le taux de résistance à l'AMK a diminué de 4,70% (n=3) en 2019 à 3,20% (n=1) en 2021 avec une hausse à 12,50% (n=5) en 2020.
- Pour la GEN, le taux de résistance a diminué de 25% (n=12) en 2019 à 21,40% (n=15) en 2020.
- Une diminution des taux de résistance à la CIP a été observée de 21,90% (n=25) en 2019 à 15,90% (n=11) en 2020 et à 8,30% (n=1) en 2021.

### II.3.3. *Acinetobacter baumannii*



**Figure 13** : Evolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez *A. baumannii* au niveau du CHU-Tlemcen 2019-2021.

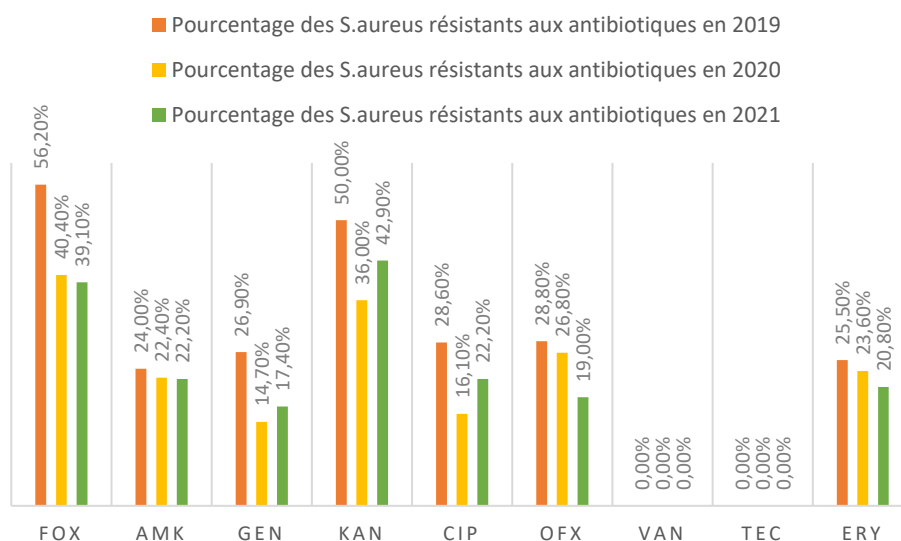
- Les souches d'*A. baumannii* isolées ont présenté une augmentation de la résistance bactérienne à la CAZ de 94,50% (n=52) en 2019 à 95,70% (n=22) en 2020 et à 100% (n=10) en 2021.

- Le taux de résistance à l'IPM a connu une diminution de 83,90% (n=52) en 2019 à 72% (n=18) en 2020 puis une nette augmentation à 100% (n=10) en 2021.

- Concernant les aminosides, le pourcentage de résistance a considérablement haussé de 82% (n=41) en 2019 à 100% (n=6) en 2021 avec une diminution à 50% (n=7) en 2020 pour l'AMK. Il a aussi augmenté de 95,60% (n=43) en 2019 à 100% (n=10) en 2021 avec une diminution à 79,20% (n=19) en 2020 pour la GEN.

- Pour la CIP, le taux de résistance bactérienne a diminué de 90,50% (n=57) en 2019 à 83,30% (n=20) en 2020 puis il a augmenté à 100% (n=2) en 2021.

### II.3.4. *Staphylococcus aureus*



**Figure 14 :** Evolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez *S. aureus* au niveau du CHU-Tlemcen 2019-2021.

- Le pourcentage de résistance à la FOX chez *S. aureus* a connu une diminution de 56,20% (n=63) en 2019, à 40,40% (n=23) en 2020 et à 39,10% (n=9) en 2021.

- En ce qui concerne les aminosides, le taux de résistance a légèrement varié de 24% (n=18) en 2019 à 22,40% (n=11) en 2020 et à 22,20% (n=4) en 2021 pour l'AMK. En revanche, il a connu une diminution de 26,90% (n=18) en 2019 à 14,70% (n=5) en 2020 puis une augmentation à 17,40% (n=4) en 2021 pour la GEN. Il a aussi rencontré une nette diminution de 50% (n=2) en 2019 à 36% (n=18) en 2020 puis une augmentation à 42,9% (n=9) en 2021 pour la KAN.

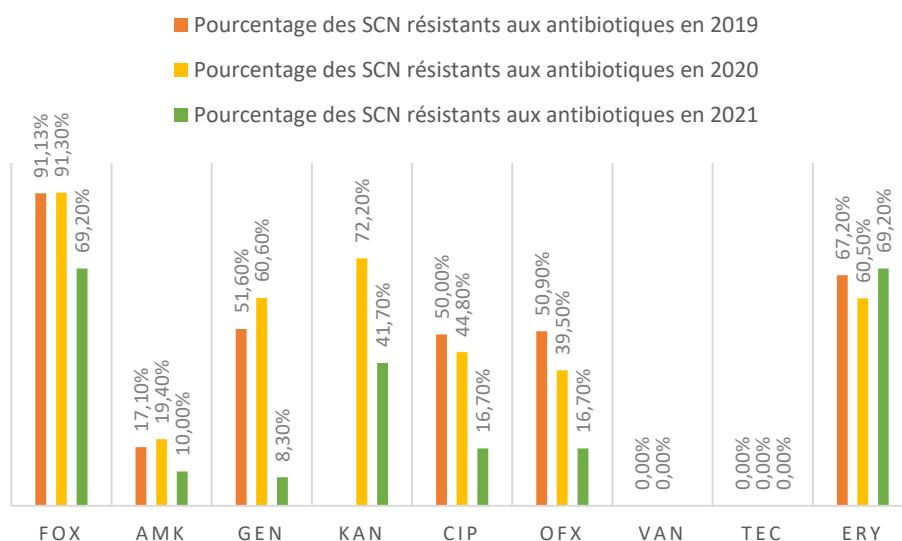
- Pour la CIP, le taux de résistance bactérienne a diminué de 28,60% (n=42) en 2019 à 16,10% (n=5) en 2020 puis il a augmenté à 22,20% (n=2) en 2021.

- La résistance bactérienne à l'OFX a rencontré une diminution progressive durant notre étude : 28,80% (n=34) en 2019, 26,80% (n=15) en 2020 et 19% (n=4) en 2021.

- IL faut noter qu'aucune souche résistante à la TEC ou à la VAN n'a été identifiée dans notre série.

- Le taux de résistance bactérienne à l'ERY a diminué progressivement de 25,50% (n=41) en 2019 à 23,6% (n=13) en 2020 et à 20,8% (n=5) en 2021.

### II.3.5. Staphylocoques à coagulase négative



**Figure 15** : Evolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez SCN au niveau du CHU-Tlemcen 2019-2021.

- Une diminution de la résistance bactérienne à la FOX a été observée passant de 91,3% (n=42) en 2019 à 69,20% (n=9) en 2021.

- Pour l'AMK, bien que le taux de résistance ait diminué de 17,10% (n=6) en 2019 à 10% (n=1) en 2021, il a connu une augmentation à 19,40% (n=7) en 2020. Pour la GEN, ce taux a considérablement diminué de 51,60% (n=16) en 2019 à 8,30% (n=1) en 2021 avec un pic de 60,60% (n=20) en 2020.

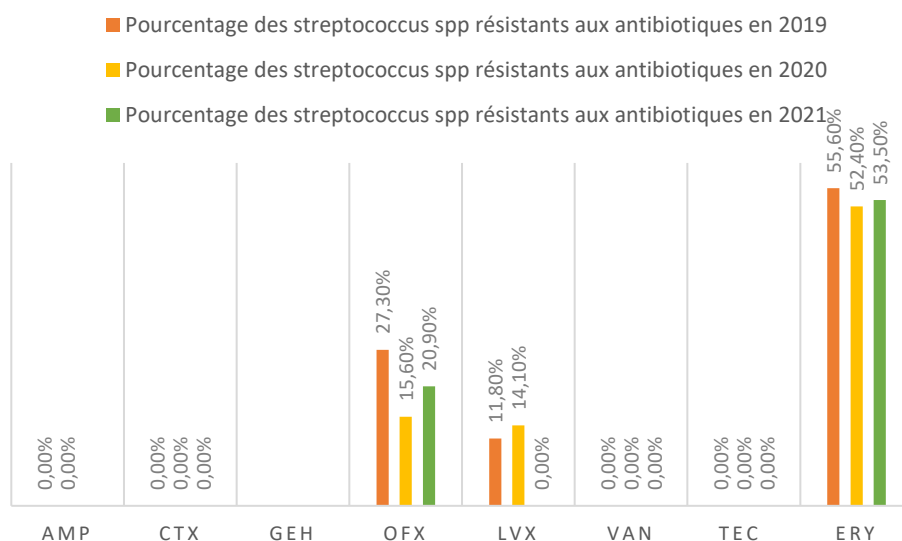
- Le pourcentage de résistance à la KAN a décri de 72,20% (n=26) en 2020 à 41,70% (n=5) en 2021.

- Concernant les fluoroquinolones, Les souches isolées ont présenté une nette diminution de la résistance bactérienne à la CIP de 50% (n=28) en 2019 à 44,80% (n=13) en 2020 et à 16,70% (n=1) en 2021, et même à l'OFX de 50,90% (n=27) en 2019 à 39,50% (n=17) en 2020 et à 16,70% (n=2) en 2021.

- IL faut noter qu'aucune souche résistante à la TEC ou à la VAN n'a été identifiée dans notre série.

- Pour l'ERY, le pourcentage de résistance bactérienne a diminué de 67,2% (n=39) en 2019 à 60,5% (n=26) en 2020 puis il a augmenté à 69,2% (n=9) en 2021.

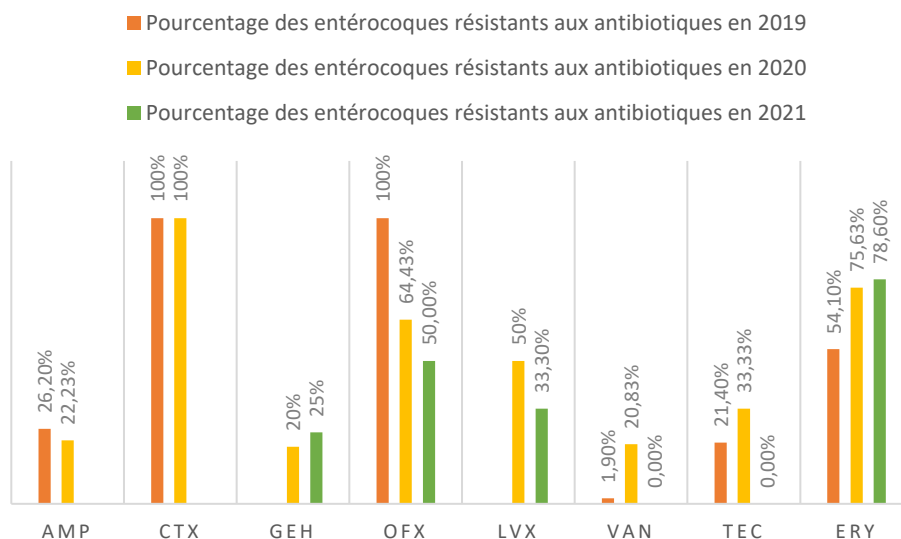
### II.3.6. *Streptococcus spp*



**Figure 16 :** Evolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez *Streptococcus spp* au niveau du CHU-Tlemcen 2019-2021.

- Le pourcentage de résistance à l’OFX a connu une baisse de 27,30% (n=9) en 2019 à 15,60% (n=10) en 2020 puis une hausse à 20,90% (n=9) en 2021.
- Pour la LVX, une augmentation de la résistance bactérienne a été observée de 11,80% (n=11) en 2019 à 14,10% (n=10) en 2020 puis une nette diminution à 0% (n=0) en 2021.
- On a noté qu’aucune souche résistante à l’AMC, au CTX, à la VAN ou à la TEC n’a été identifiée dans notre série.
- Le taux de résistance bactérienne à l’ERY a légèrement diminué de 55,60% (n=120) en 2019 à 53,50% (n=23) en 2021.

### II.3.7. *Enterococcus spp*



**Figure 17** : Evolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez les entérocoques au niveau du CHU-Tlemcen 2019-2021.

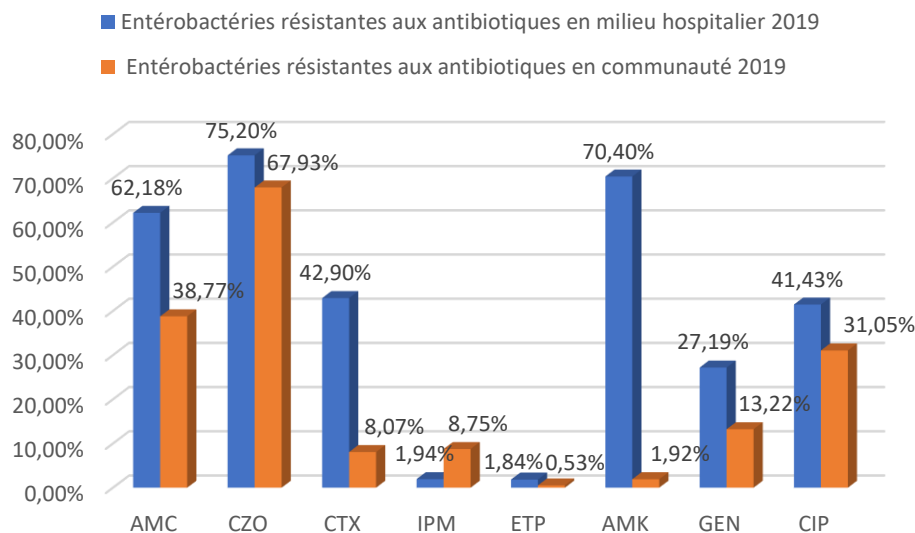
Concernant les souches d'entérocoques isolées on note :

- une diminution de la résistance à l'AMP de 26,20% (n=6) en 2019 à 22,23% (n=2) en 2020.
- Pour le CTX, le taux de résistance était de 100% (n=1) en 2019 et en 2020.
- une augmentation de la résistance à la GEH de 20% (n=2) en 2020 à 25% (n=1) en 2021.
- Pour l'OFX, une nette diminution de la résistance a été observée de 100% (n=4) en 2019 à 50% (n=3) en 2021.
- Une baisse de la résistance à la LVX de 50% (n=9) en 2020 à 33,30% (n=1) en 2021.
- Un pourcentage de résistance à la VAN qui a accentué de 1,90% (n=1) en 2019 à 20,83% (n=3) en 2020 et aucune souche résistante n'a été isolée en 2021.
- Une hausse de la résistance à la TEC de 21,40% (n=3) en 2019 à 33,30% (n=3) en 2020 puis une diminution à 0% en 2021.
- Une nette augmentation de la résistance à l'ERY de 54,1% (n=31) en 2019 à 75,63% (n=20) en 2020 et à 78,6% (n=11) en 2021.

## II.4. Pourcentage des souches résistantes isolées en communauté et en milieu hospitalier (2019-2021)

### II.4.1. En 2019

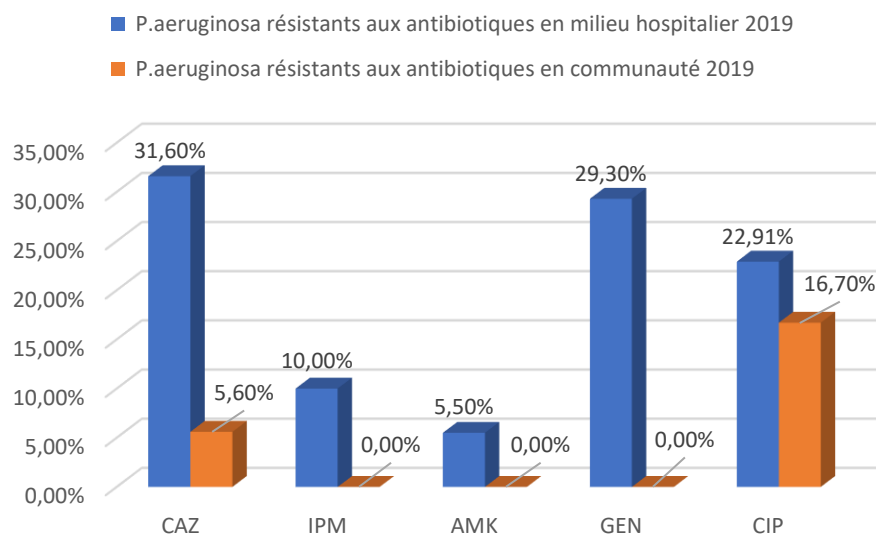
#### II.4.1.1. Entérobactéries



**Figure 18** : Etude de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez les entérobactéries en milieu hospitalier et en communauté 2019.

- Dans notre série, on a constaté que le taux de résistance bactérienne aux antibiotiques testés a été supérieur au CHU de Tlemcen qu'en communauté, à l'exception de celui à l'IPM.

### II.4.1.2. *Pseudomonas aeruginosa*

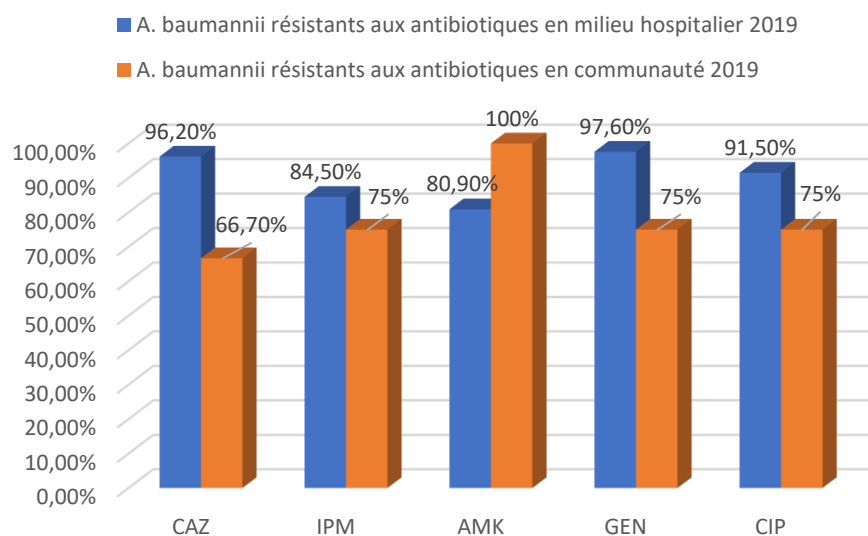


**Figure 19** : Etude de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez *P. aeruginosa* en milieu hospitalier et en communauté 2019.

- Chez *P. aeruginosa*, le taux de résistance bactérienne aux antibiotiques a été considérable en milieu hospitalier qu'en communauté.
- Il faut noter qu'aucune souche résistante à l'IPM et aux aminosides n'a été isolée en communauté.



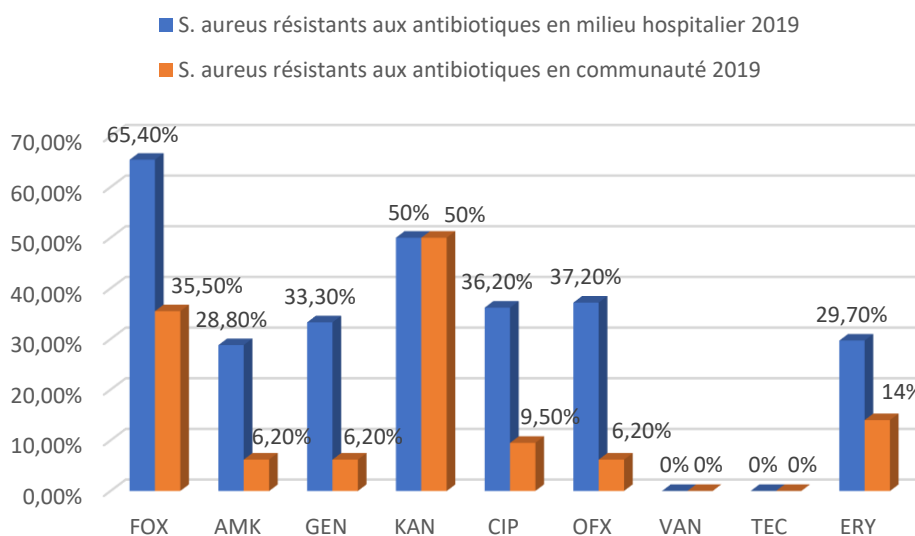
### II.4.1.3. *Acinetobacter baumannii*



**Figure 20** : Etude de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez *A. baumannii* en milieu hospitalier et en communauté 2019

- Dans l'ensemble, les souches isolées ont représenté un pourcentage de résistance bactérienne élevé à l'hôpital qu'en communauté à la plupart des antibiotiques testés.
- Pour l'AMK, la résistance bactérienne a été de 100% en communautaire et de 89,90% au niveau du CHU de Tlemcen.

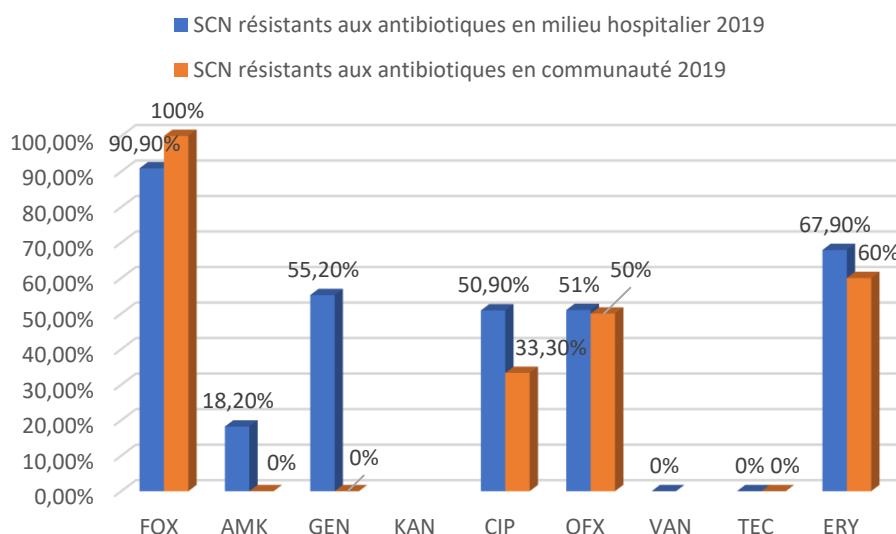
II.4.1.4. *Staphylococcus aureus*



**Figure 21** : Etude de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez *S. aureus* en milieu hospitalier et en communauté 2019.

- On a noté une résistance bactérienne considérable en milieu hospitalier qu'en communauté.
- La résistance bactérienne à la FOX a été de 65,40% à l'hôpital et de 35,50% en communauté.
- Pour les aminosides, le taux de résistance bactérienne a été élevé en milieu hospitalier qu'en communauté à la GEN et à l'AMK. Tandis que celui à la KAN est de 50% au niveau des deux milieux.
- Il faut noter qu'aucune souche résistante aux glycopeptides n'a été isolée dans notre série.

### II.4.1.5. Staphylocoque à coagulase négative

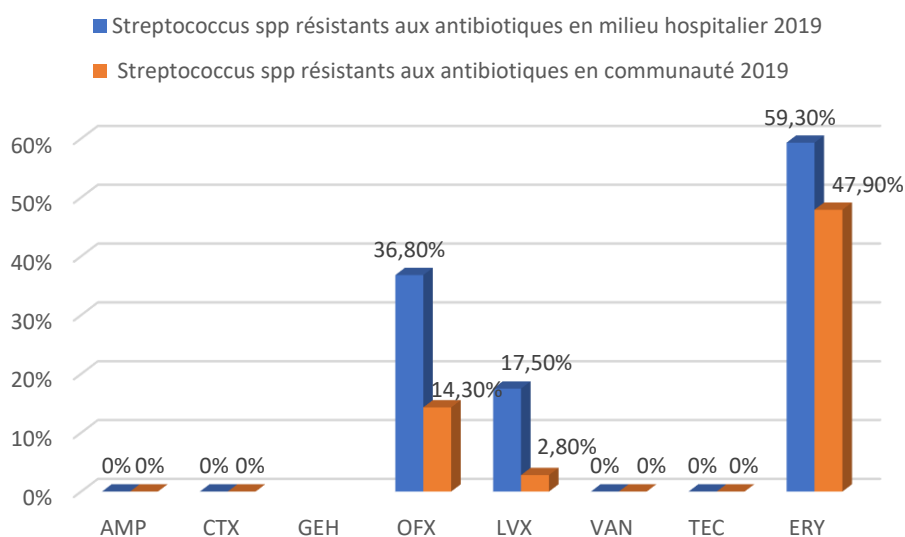


**Figure 22** : Etude de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez SCN en milieu hospitalier et en communauté 2019.

- Le pourcentage de résistance des SCN à la FOX a été de 90,90% en milieu hospitalier et de 100% en communauté.

- Pour les fluoroquinolones, les aminosides et l'ERY, la résistance bactérienne a été élevée à l'hôpital qu'en communauté.

### II.4.1.6. Streptococcus spp

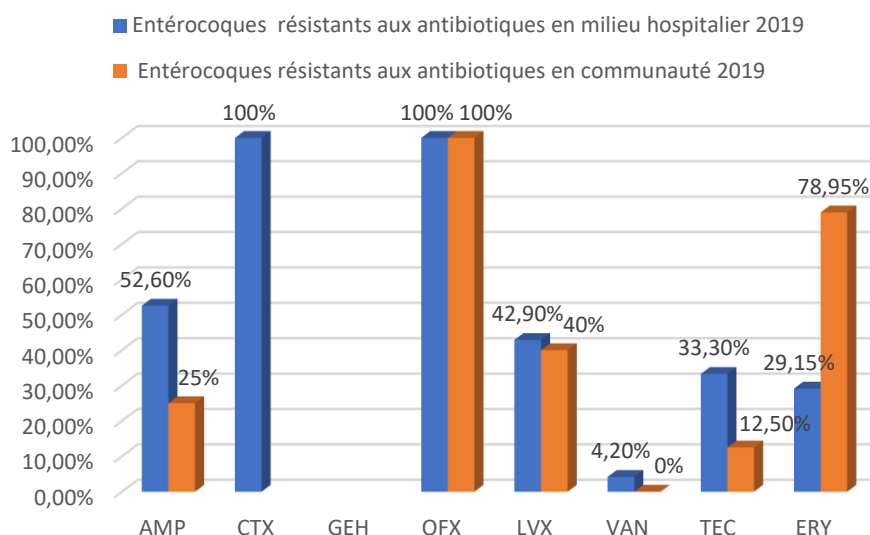


**Figure 23** : Etude de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez *Streptococcus spp* en milieu hospitalier et en communauté 2019.

- On a constaté qu'aucune souche résistante à l'AMP, au CTX et aux glycopeptides n'a été identifiée dans notre série.

- La résistance bactérienne a été haussé en milieu hospitalier qu'en communauté pour les fluoroquinolones et l'ERY.

#### II.4.1.7. Entérocoques



**Figure 24** : Etude de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez les entérocoques en milieu hospitalier et en communauté 2019.

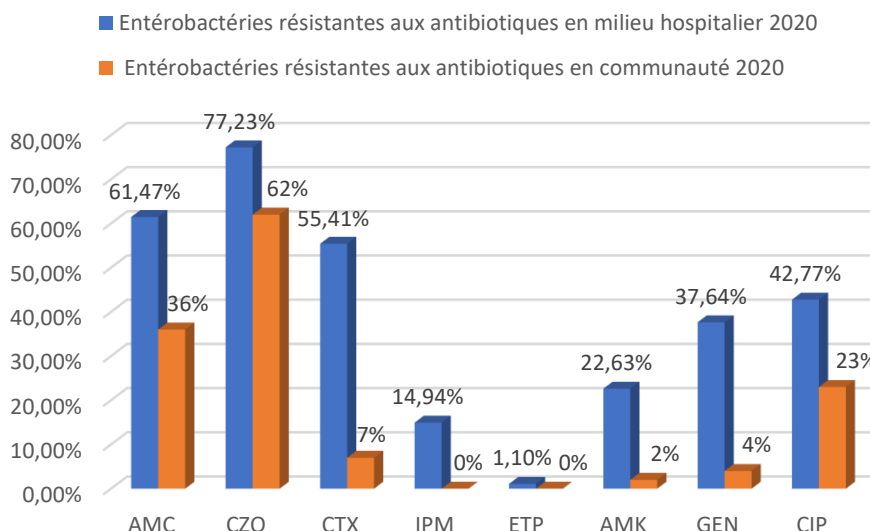
- Le pourcentage de résistance des entérocoques à l'AMP, à la LVX et aux glycopeptides a été considérable en milieu hospitalier qu'en communauté.

- Pour l'OFX, le taux de résistance bactérienne est de 100% au niveau hospitalier et communautaire.

- la résistance à l'ERY a été nettement élevé en communauté avec un taux de 78,95% qu'à l'hôpital avec un taux de 29,15%.

## II.4.2. En 2020

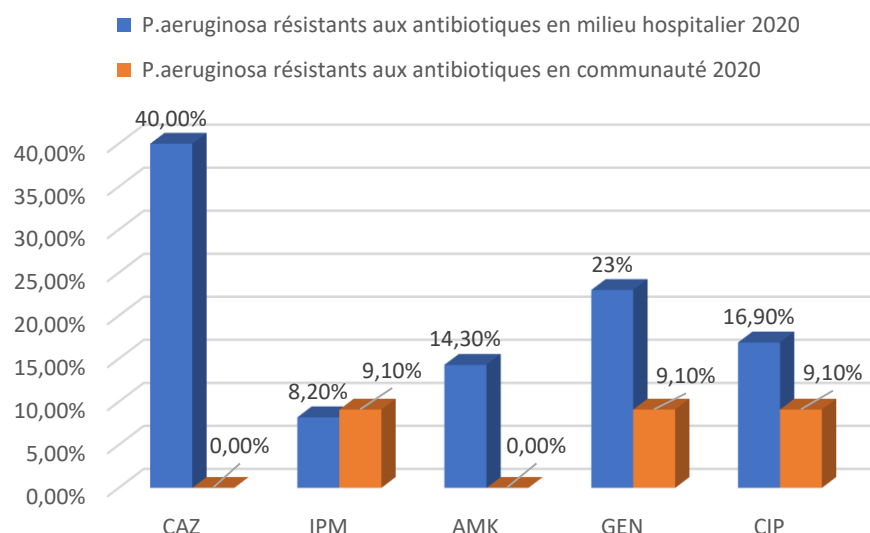
### II.4.2.1. Entérobactéries



**Figure 25** : Etude de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez les entérobactéries en milieu hospitalier et en communauté 2020.

- Dans notre série, la totalité des souches d'entérobactéries isolées a présenté un pourcentage de résistance supérieur en milieu hospitalier qu'au communauté aux antibiotiques testés.

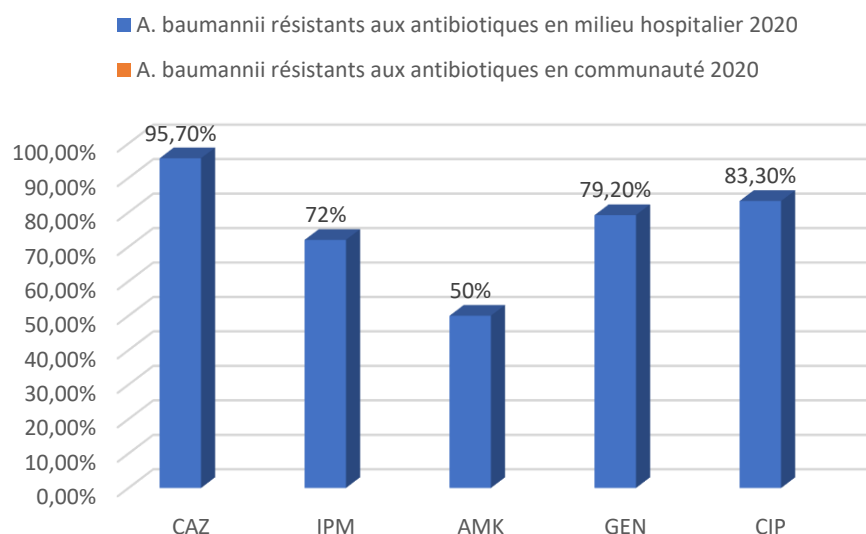
### II.4.2.2. *Pseudomonas aeruginosa*



**Figure 26** : Etude de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez *P. aeruginosa* en milieu hospitalier et en communauté 2020.

- Le taux de résistance bactérienne a été élevé en milieu hospitalier qu'en communauté à la CAZ, l'AMK, la GEN et la CIP. Tandis que, celui à l'IPM a été légèrement haussé en communauté qu'à l'hôpital avec des taux respectifs de 9,10% et 8.20%.

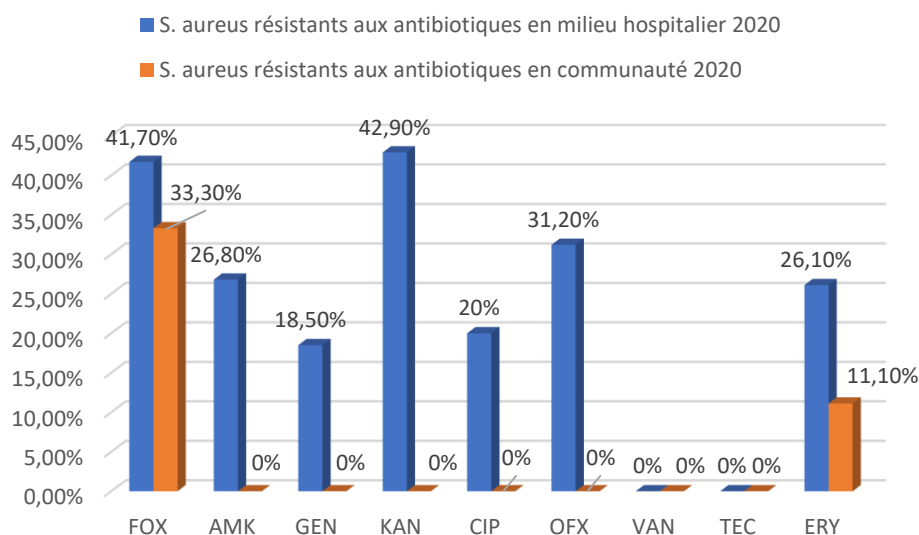
### II.4.2.3. *Acinetobacter baumannii*



**Figure 27 :** Etude de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez *A. baumannii* en milieu hospitalier et en communauté 2020.

- L'ensemble des souches d'*A. baumannii* a été isolée en milieu hospitalier avec des taux de résistance considérable de : 97,50% pour la CAZ, 72% pour l'IPM, 50% pour l'AMK, 79,20% pour la GEN et 83,30% pour la CIP.

### II.4.2.4. *Staphylococcus aureus*

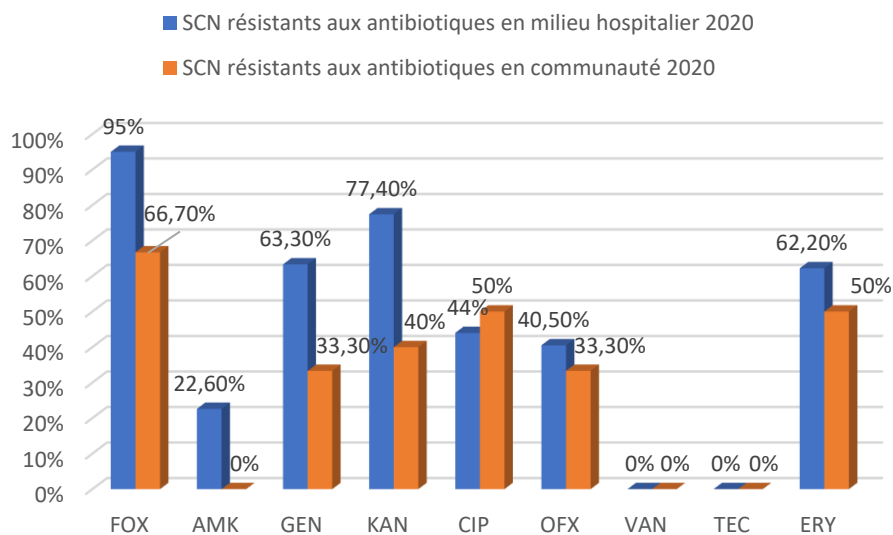


**Figure 28 :** Etude de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez *S. aureus* en milieu hospitalier et en communauté 2020.

- Pour la FOX et l'ERY, le pourcentage de résistance est élevé au niveau hospitalier qu'en communautaire.

- Concernant les aminosides et les fluoroquinolones, la résistance bactérienne a connu un taux considérable en milieu hospitalier. En revanche, aucune souche résistante à ces antibiotiques n'a été signalée en communauté.

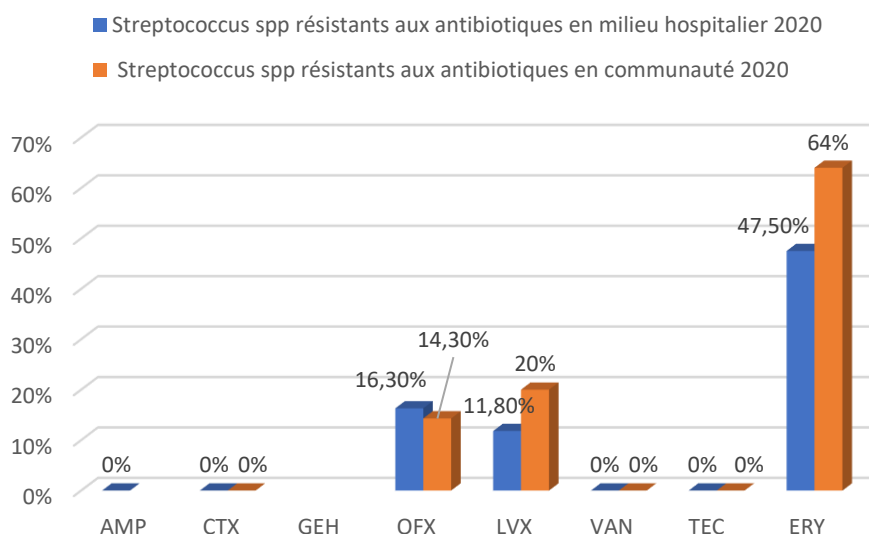
#### II.4.2.5. Staphylocoque à coagulase négative



**Figure 29** : Etude de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez SCN en milieu hospitalier et en communauté 2020.

- Dans notre série, on a constaté que le taux de résistance bactérienne aux antibiotiques testés a été supérieur au CHU de Tlemcen qu'en communauté, à l'exception de celui à la CIP.

### II.4.2.6. *Streptococcus spp*

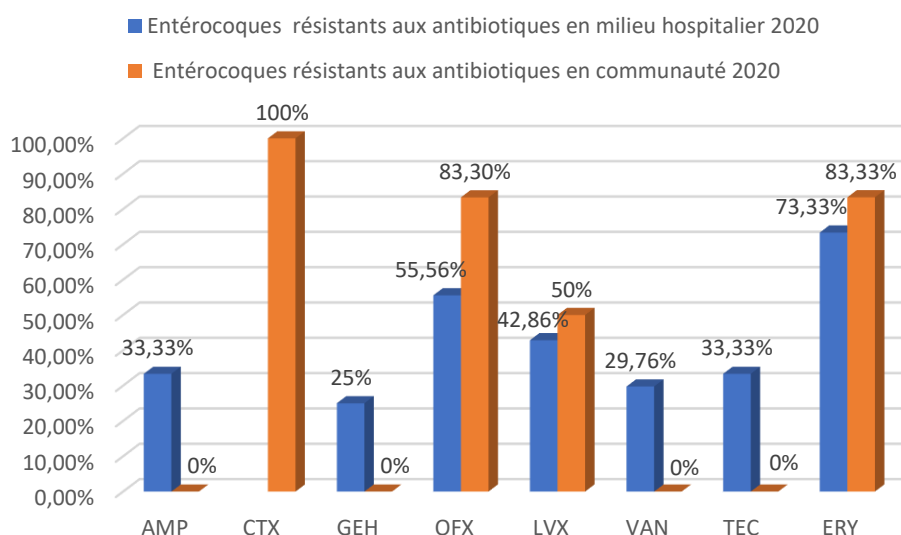


**Figure 30** : Etude de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez *Streptococcus spp* en milieu hospitalier et en communauté 2020.

- Concernant les fluoroquinolones, le pourcentage de résistance bactérienne a été de 16,30% à l'hôpital et de 14,30% en communauté pour l'OFX et celui-ci a été élevé en communauté qu'en milieu hospitalier pour la LVX avec des taux respectifs de 20% et 11,80%.

- Pour l'ERY, la résistance a été de 64% en communauté et de 47,50% en milieu hospitalier.

### II.4.2.7. Entérocoques



**Figure 31** : Etude de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez les entérocoques en milieu hospitalier et en communauté 2020.

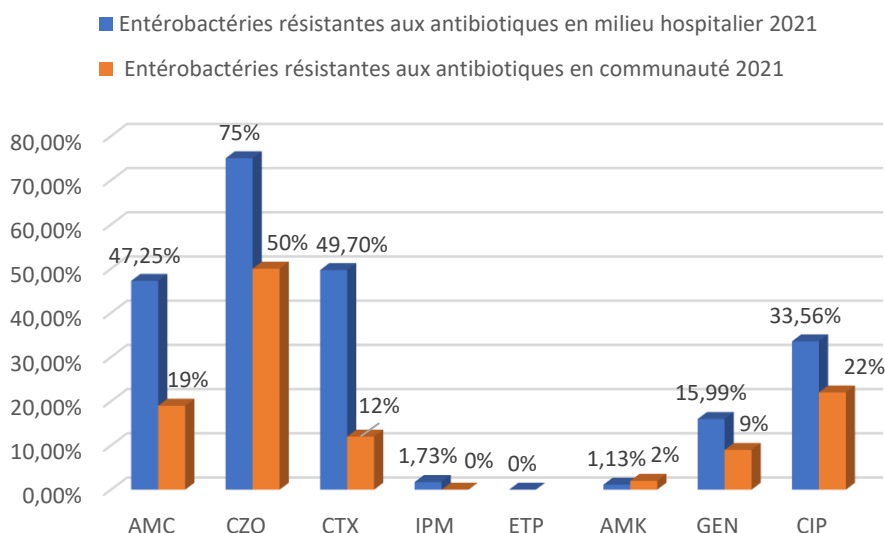


- les souches résistantes à l'AMP, à la GEH et aux glycopeptides ont été isolées qu'en milieu hospitalier.

- Pour les fluoroquinolones et l'ERY, le taux de résistance bactérienne est plus élevé à l'hôpital qu'en communauté.

### II.4.3. En 2021

#### II.4.3.1. Entérobactéries



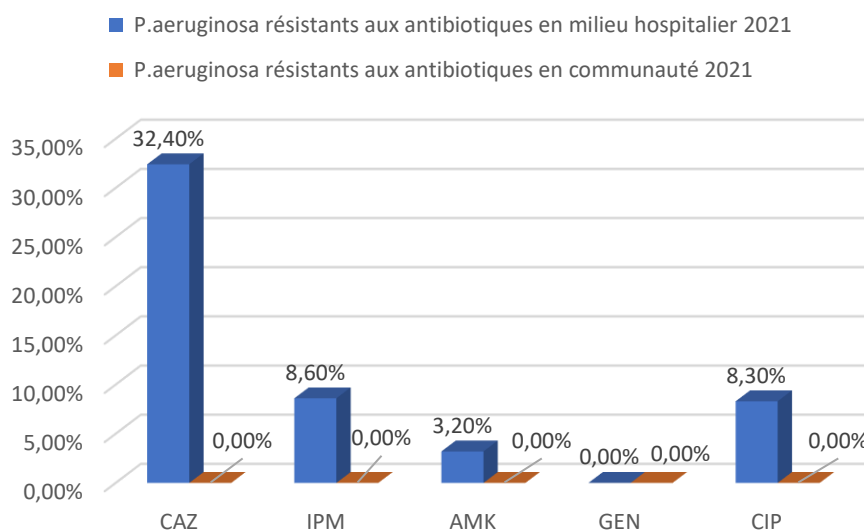
**Figure 32** : Etude de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez les entérobactéries en milieu hospitalier et en communauté 2021.

Concernant les souches d'entérobactéries résistantes on note :

- Un taux de résistance élevé en milieu hospitalier qu'en communautaire à : l'AMC, la CZO, C, l'IPM, la GEN, la CIP et au CTX.

- Pour l'AMK, un pourcentage de résistance légèrement haussé en communauté qu'au niveau de l'hôpital.

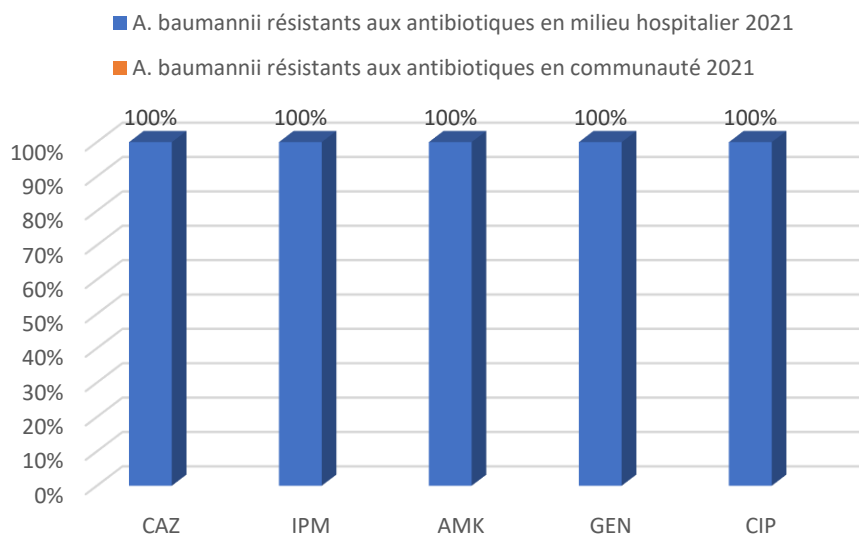
### II.4.3.2. *Pseudomonas aeruginosa*



**Figure 33 :** Etude de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez *P. aeruginosa* en milieu hospitalier et en communauté 2021.

- l'ensemble des souches de *P. aeruginosa* résistantes aux antibiotiques testés a été isolé exclusivement en milieu hospitalier.
- Il faut noter qu'aucune souche résistante à la GEN n'a été isolée en 2021.

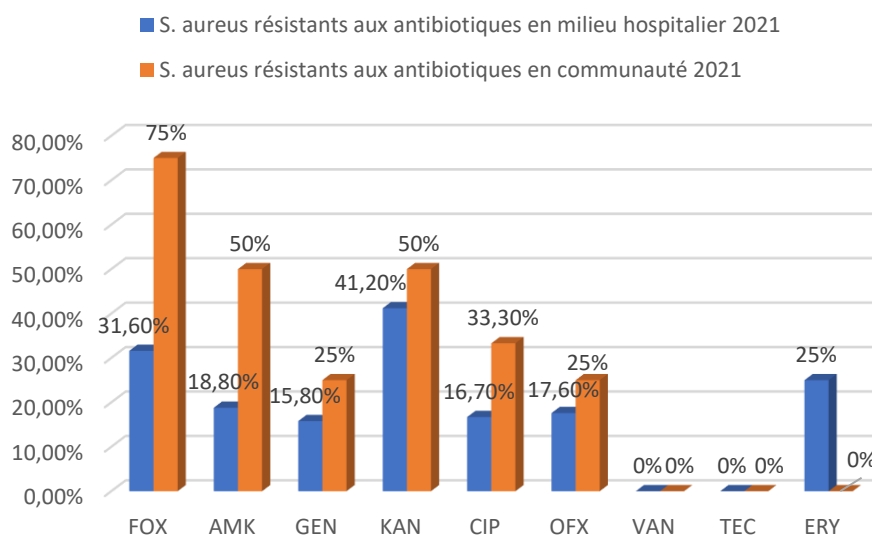
### II.4.3.3. *Acinetobacter baumannii*



**Figure 34 :** Etude de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez *A. baumannii* en milieu hospitalier et en communauté 2021.

- En 2021, les souches d'*A. baumannii* résistantes ont été isolées exclusivement en milieu hospitalier avec un taux de résistance bactérienne de 100% à l'ensemble des antibiotiques testés.

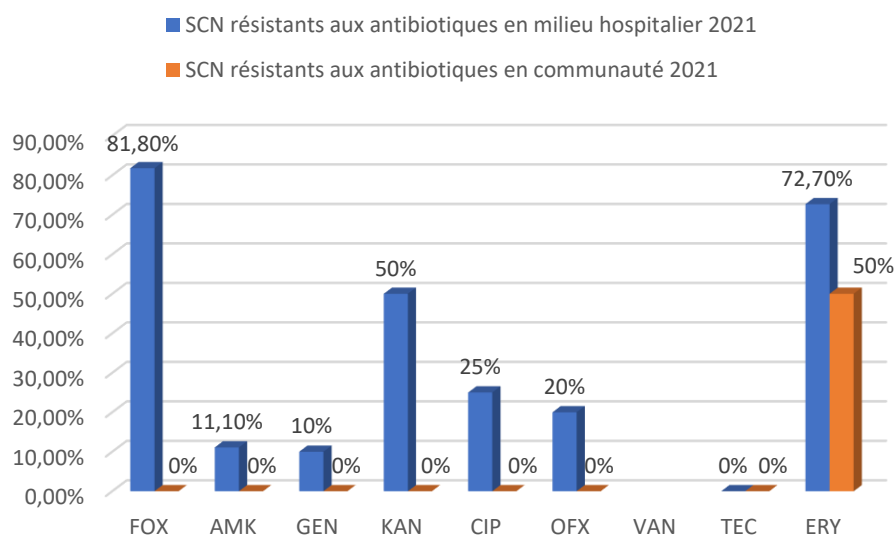
#### II.4.3.4. *Staphylococcus aureus*



**Figure 35** : Etude de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez *S. aureus* en milieu hospitalier et en communauté 2021.

- La résistance des *S. aureus* a été nettement plus élevée en communauté qu'en milieu hospitalier à la plupart des antibiotiques testés.
- Pour l'ERY, le taux de résistance était de 25% à l'hôpital et de 0% en communauté.
- On a constaté qu'aucune souche résistante aux glycopeptides n'a été isolée dans notre série.

### II.4.3.5. Staphylocoque à coagulase négative

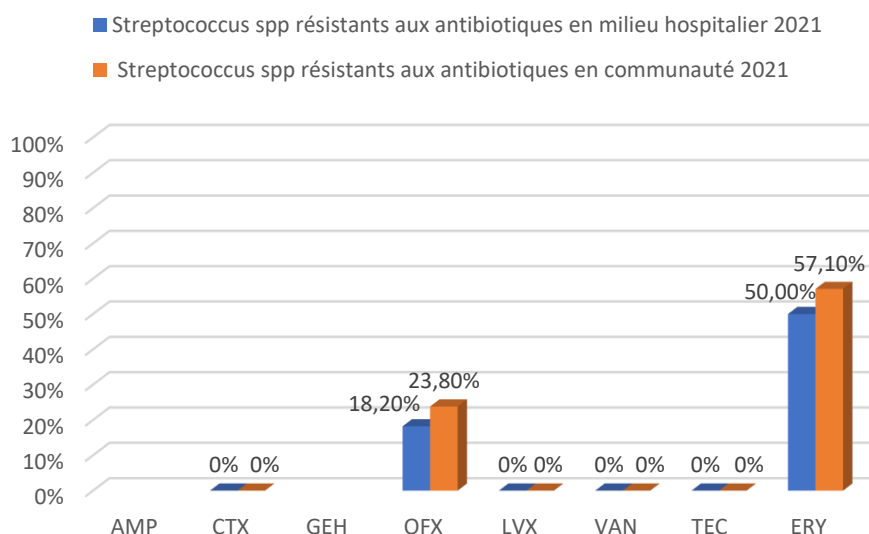


**Figure 36** : Etude de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez SCN en milieu hospitalier et en communauté 2021.

- les souches isolées de SCN ont connu une résistance uniquement en milieu hospitalier à : la FOX, l'AMK, la GEN, la KAN, la CIP et l'OFX avec des taux respectifs de : 81,80%, 11,10%, 10%, 50%, 25% et 20%.

- Le pourcentage de résistance à l'ERY était de 72,70% en milieu hospitalier et de 50% en communauté.

### II.4.3.6. *Streptococcus spp*

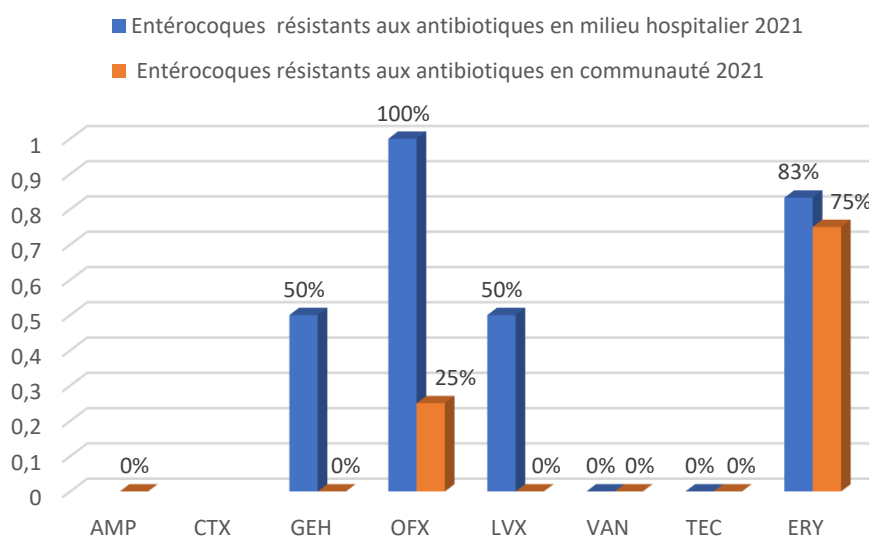


**Figure 37** : Etude de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez *Streptococcus spp* en milieu hospitalier et en communauté 2021.

- Pour l'OFX et l'ERY, le taux de résistance bactérienne des *Streptococcus spp* était plus haussé en communauté qu'au niveau de l'hôpital.

- On a noté qu'aucune souche résistante au CTX, à la LVX et aux glycopeptides n'a été identifiée dans notre série.

### II.4.3.7. Entérocoques



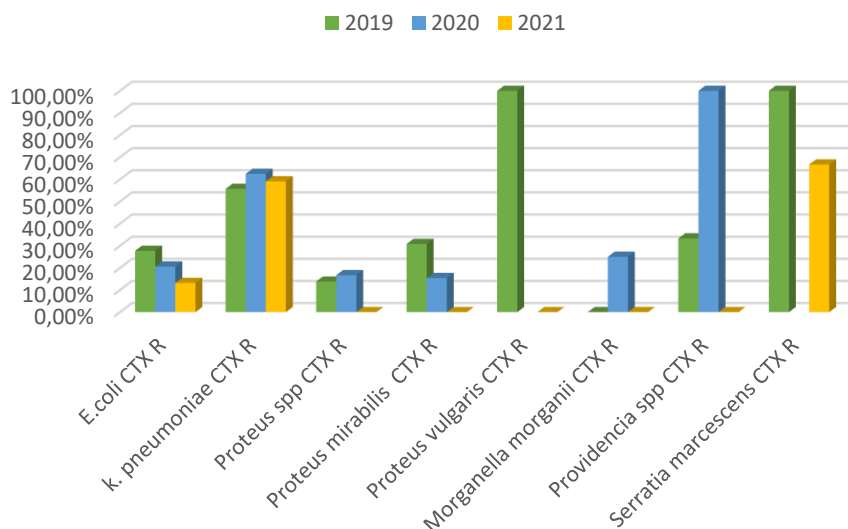
**Figure 38** : Etude de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez les entérocoques en milieu hospitalier et en communauté 2021.

- Concernant les macrolides, le taux de résistance bactérienne était nettement élevé en milieu hospitalier qu'en communauté.

- Pour la GEH, le pourcentage de résistance était de 50% à l'hôpital et de 0% en communauté.
- Aucune souche résistante aux glycopeptides n'a été isolée.
- Le pourcentage de résistance à l'ERY était de 83% en milieu hospitalier et de 75% en communauté.

## II.5. Evolution des taux de BMR isolées au niveau du CHU-Tlemcen pendant notre étude

### II.5.1. Entérobactéries résistantes aux C3G



**Figure 39** : Evolution des taux des entérobactéries résistantes au CTX au niveau du CHU-Tlemcen 2019-2021.

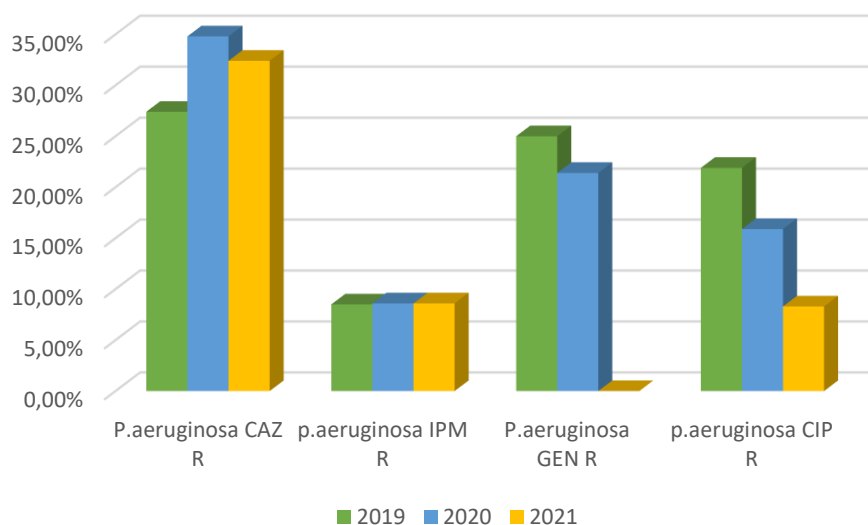
- Pour *E. coli* CTX R, le taux de résistance a diminué durant les trois années : 27,70% (n=185) en 2019, 20,60% (n=58) en 2020 et 13,20% (n=10) en 2021.

- Le taux de *K. pneumoniae* CTX R a connu une augmentation de 55,70% (n=59) en 2019 à 62,50% (n=45) en 2020 puis une diminution de 59,10% (n=13) en 2021.

- Pour *Proteus spp* CTX R, le taux de résistance a augmenté de 13,80% (n=4) en 2019 à 16,70% (n=2) en 2020, celui de *Proteus mirabilis* CTX R a diminué, de 30,80% (n=4) en 2019 à 15,40% (n=2) en 2020.

- Le taux de *Providencia spp* CTX R a augmenté : 33,30% (n=1) en 2019 et en 2020 nous avons isolé une seule souche qui était résistante. Par contre celui de *Serratia marcescens* CTX R a connu diminution passant de 100% en 2019 à 66,70% (n=2) en 2021.

## II.5.2. *Pseudomonas aeruginosa* multirésistant (PAR)



**Figure 40** : Evolution des taux de *P. aeruginosa* multirésistant au niveau du CHU-Tlemcen 2019-2021.

- Le taux de *P. aeruginosa* CAZ R a connu une augmentation de 27,40% (n=30) en 2019 à 34,80% (n=24) en 2020 puis une légère diminution en 2021 avec un taux de 32,40% (n=11).

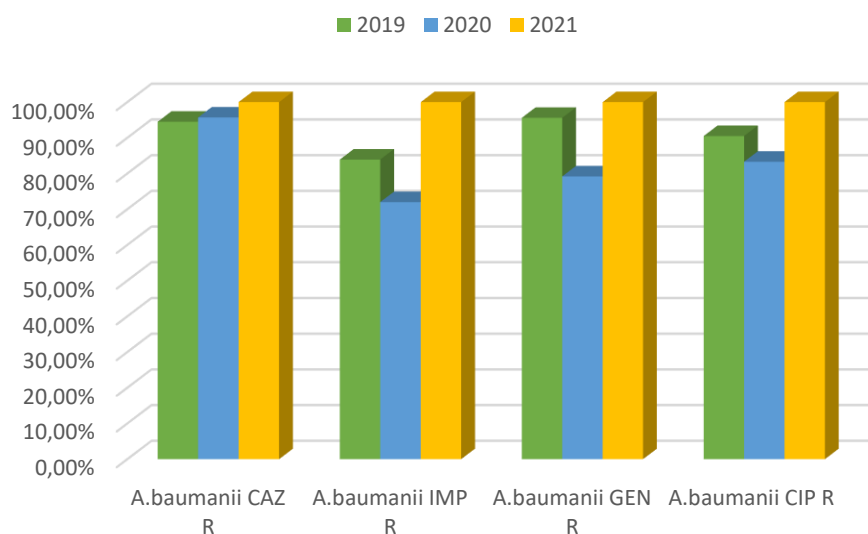
- La résistance de *P. aeruginosa* à l'IPM n'a pratiquement pas changé : 8,50% (n=10) en 2019, 8,60% (n=6) en 2020 et 8,60% (n=3) en 2021.

- *P. aeruginosa* résistant à la GEN a diminué de 25% (n=12) en 2019 à 21,40% (n=15) en 2020.

- Le taux de résistance de *P. aeruginosa* à la CIP a diminué durant les trois années avec des taux de 21,90% (n=25) en 2019, 15,90% (n=11) en 2020 et 8,30% (n=1) en 2021.



### II.5.3. *Acinetobacter baumannii* multirésistant (ABR)



**Figure 41** : Evolution des taux d'*A. baumannii* multirésistant au niveau du CHU-Tlemcen 2019-2021.

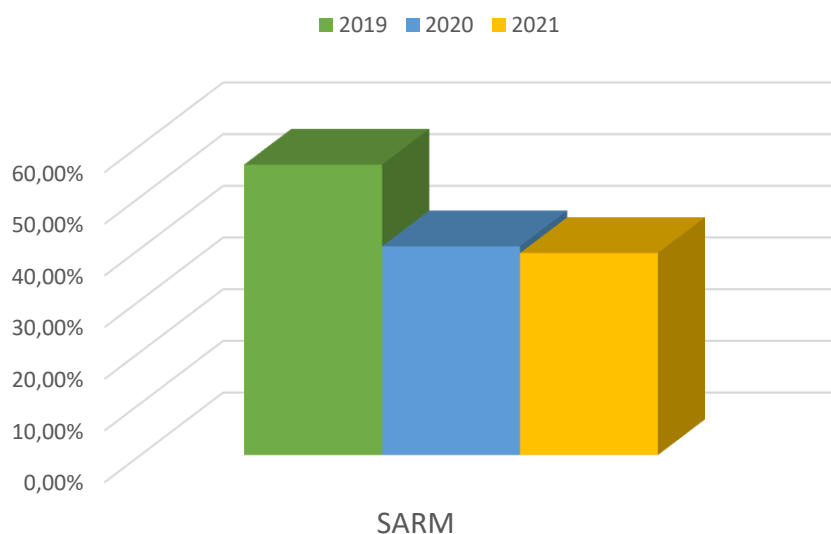
- Le taux d'*A. baumannii* CAZ R a augmenté de 94,50% (n=52) en 2019 à 95,70% (n=22) en 2020 et à 100% (n=10) en 2021.

- La résistance d'*A. baumannii* à l'IPM a diminué de 2019 à 2020 avec des taux de 83,90% (n=52) et 72% (n=50) respectivement, puis a augmenté en 2021 où nous avons isolé 10 souches qui étaient résistantes.

- Le taux de résistance à la GEN a connu une diminution de 95,60% (n=43) en 2019 à 79,20% (n=19) en 2020 puis une augmentation en 2021 à 100% (n=10).

- Concernant la CIP, le taux de résistance est passé de 90,50% (n=57) en 2019 à 83,30% (n=20) en 2020 puis une augmentation en 2021 pour atteindre un taux de 100% (n=2).

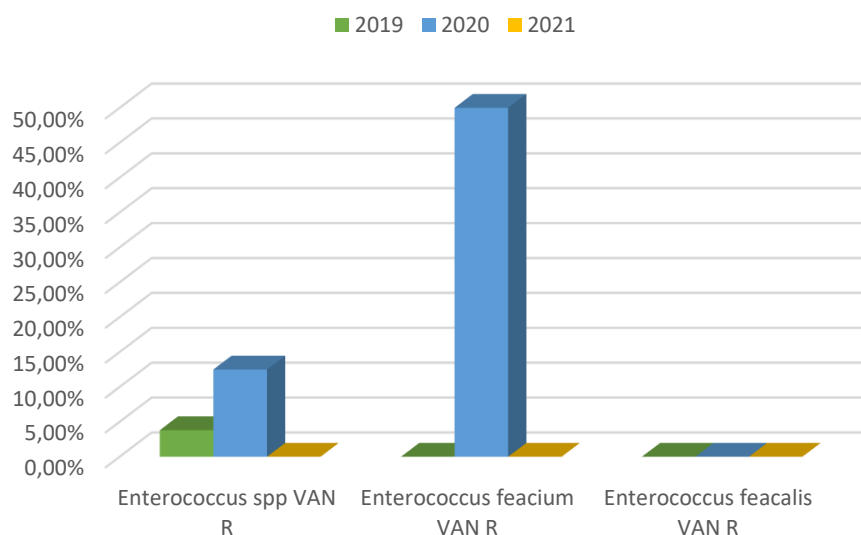
### II.5.4. *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM)



**Figure 42 :** Evolution des taux de SARM au niveau du CHU-Tlemcen 2019-2021.

Le taux de SARM a diminué de 56,20% (n=63) en 2019 à 40,40% (n=23) en 2020 et à 39,10% (n=9) en 2021.

### II.5.5. Entérocoque résistant à la vancomycine (ERV)

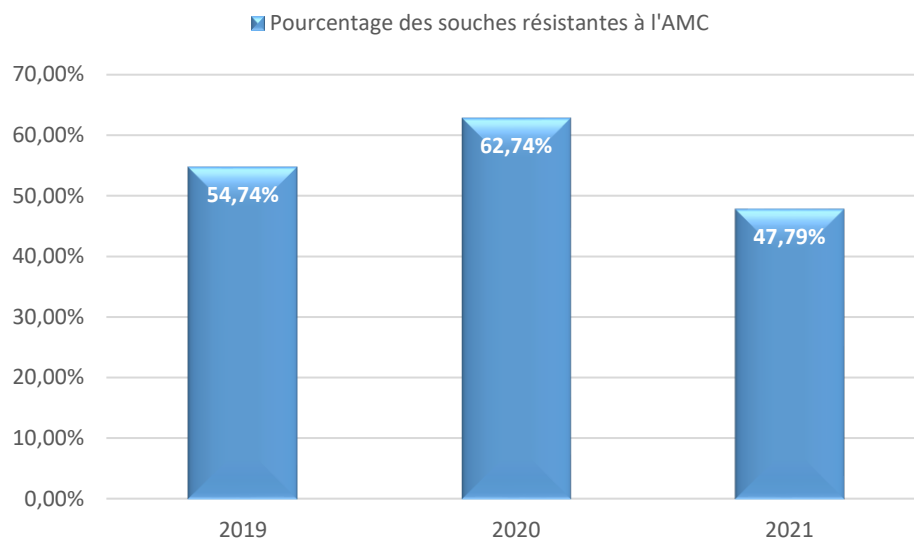


**Figure 43 :** Evolution des taux des entérocoques résistant à la vancomycine au niveau du CHU-Tlemcen 2019-2021.

- Le taux d'*Enterococcus spp* VAN R a augmenté de 3,80% (n=1) en 2019 à 12,50% (n=1) en 2020 tandis qu'*Enterococcus faecium* VAN R avait un taux de 50% (n=3) en 2020.

## II.6. Impact de la pandémie Covid 19 sur la résistance bactérienne aux antibiotiques

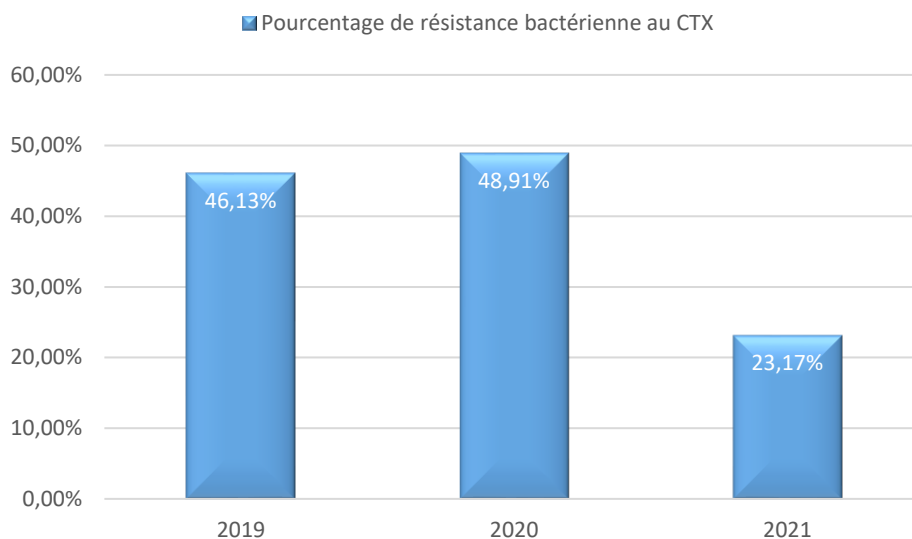
### II.6.1. Résistance bactérienne à l'AMC



**Figure 44** : Evolution de la résistance bactérienne à l'AMC au niveau du CHU-Tlemcen 2019-2021.

- Une augmentation de la résistance bactérienne à l'AMC a été observée de 54,74% (n=458) en 2019 à 62,74% (n=236) en 2020 puis une nette diminution à 47,79% (n=118) en 2021.

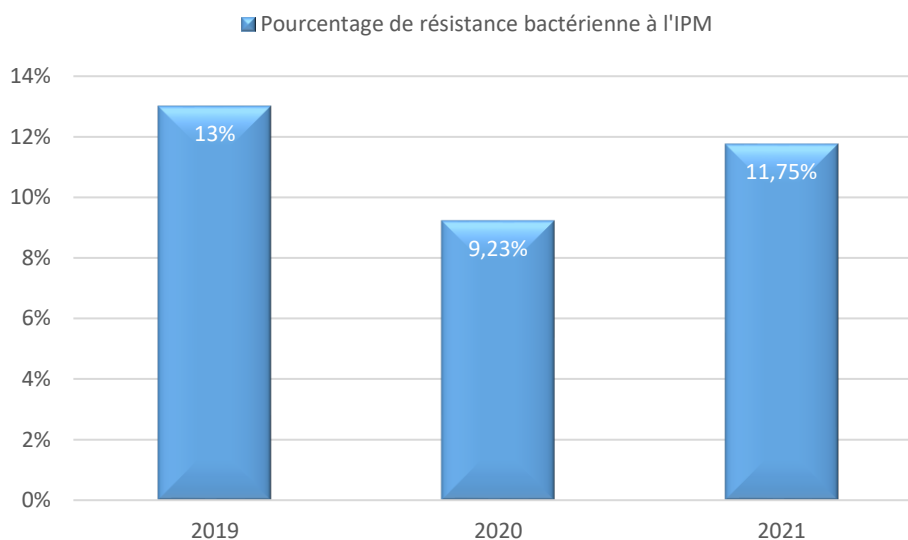
## II.6.2. Résistance bactérienne au CTX



**Figure 45** : Evolution de la résistance bactérienne au CTX au niveau du CHU-Tlemcen 2019-2021.

- Durant la période d'étude, la résistance bactérienne au CTX a augmenté de 46,13% (n=455) en 2019 à 48,91% (n=217) en 2020 puis elle a considérablement diminué à 23,17% (n=27) en 2021.

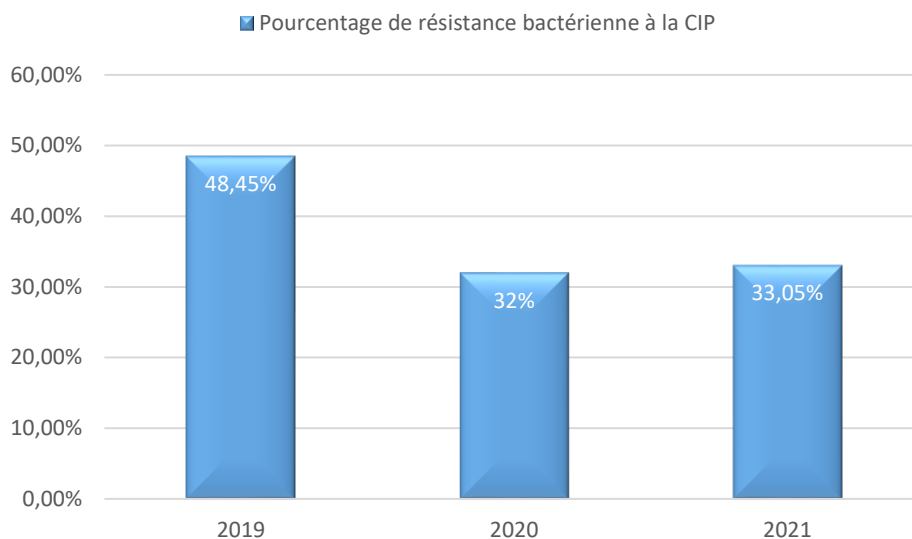
## II.6.3. Résistance bactérienne à l'IPM



**Figure 46** : Evolution de la résistance bactérienne à l'IPM au niveau du CHU-Tlemcen 2019-2021.

- Concernant la résistance bactérienne à l'IPM, elle a connu une baisse de 13% (n=133) en 2019 à 9,23% (n=44) en 2020 puis une augmentation à 11,75% (n=33) en 2021.

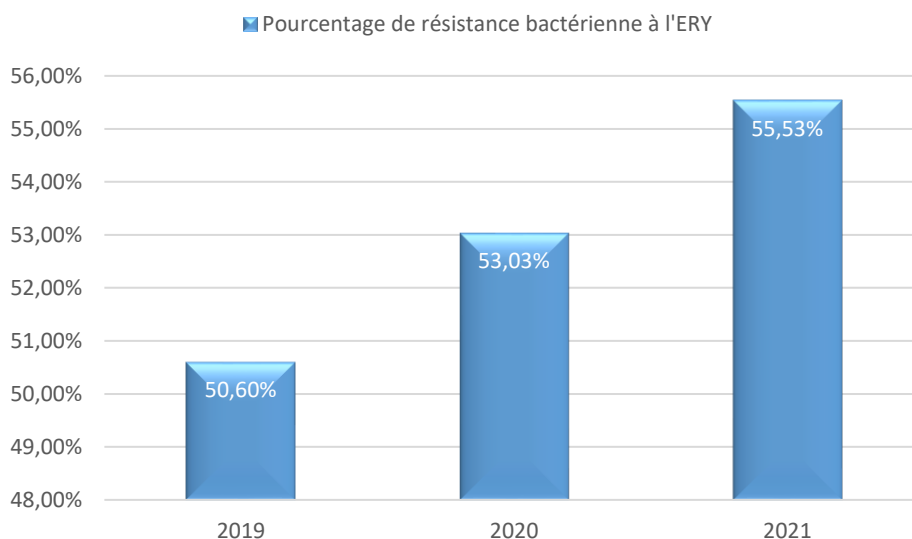
## II.6.4. Résistance bactérienne à la CIP



**Figure 47** : Evolution de la résistance bactérienne à la CIP au niveau du CHU-Tlemcen 2019-2021.

- Pour la CIP, le taux global de la résistance bactérienne a nettement diminué de 48,45% (n=587) en 2019 à 32% (n=172) en 2020 puis il a augmenté à 33,05% en 2021.

## II.6.5. Résistance bactérienne à l'ERY



**Figure 48** : Evolution de la résistance bactérienne à l'ERY au niveau du CHU-Tlemcen 2019-2021.

- Une hausse de la résistance bactérienne à l'ERY a été observée de 50,60% (n=249) en 2019 à 53,30% (n=111) en 2020 et à 55,53% (n=52) en 2021.

# Discussion

---

### **III. Discussion**

Il est toujours difficile de discuter un travail portant sur l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques et des infections associées aux soins.

En effet, l'évolution de cette résistance diffère selon les souches, selon l'antibiotique étudié, d'un moment à un autre et dans une région ou une autre.

L'idéal serait de se comparer à soi-même au fil du temps afin d'élaborer les meilleurs protocoles de prévention de ce fléau.

#### **•Concernant les principales espèces bactériennes isolées au niveau du CHU-Tlemcen de 2019 à 2021**

Quelle que soit l'année, les entérobactéries occupent toujours le premier rang avec des taux de 55,22% en 2019, 55,62% en 2020 et 61,39% en 2021 où les espèces d'*E. coli* étaient toujours prédominantes malgré la non identification complète des BGN, avec des taux de 44,73% en 2019, 40,83% en 2020 et 43,78% en 2021.

Nos résultats sont concordants avec une étude descriptive prospective portant sur tous les examens cytotactériologiques du 1er Janvier au 30 juin 2017 réalisée à Kenitra au MAROC où *E. coli* était le premier agent responsable d'infections bactériennes et représente 57,2 % des souches bactériennes isolées.

Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les entérobactéries représentent une vaste famille considérée comme le premier groupe bactérien responsable d'infections communautaires et nosocomiales.

Après les entérobactéries, nous avons noté :

*Streptococcus spp* en deuxième position avec des taux de 14,34% en 2019, 12,38% en 2020 et 11,14% en 2021 puis *Pseudomonas aeruginosa* avec des taux de 7,79% en 2019, 9,96% en 2020 et 9,07% en 2021, et *Staphylococcus aureus* en dernier lieu avec des taux de 10,67%, 8,11% et 6,22% durant les trois années.

Alors que pour l'étude citée préalablement (Maroc), le *Staphylococcus aureus* a été isolé en deuxième position avec 19,3%, *Streptococcus spp* en troisième position avec 4,5% et *Pseudomonas spp* en dernier lieu avec 0,3% (142).

Nos résultats diffèrent de ceux d'une étude rétrospective réalisée sur différents prélèvements à Ben Arous en Tunisie de Janvier 2012 à Décembre 2018 où 6827 souches bactériennes ont été isolées et *Pseudomonas aeruginosa* était la principale bactérie isolée (15,7%) (143).

#### **•Concernant l'évolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques au niveau de CHU-Tlemcen 2019-2021**

##### **-Entérobactéries :**

D'après notre analyse, on a noté une diminution de la résistance des entérobactéries aux bêta lactamines de 2019 à 2021. Sauf le taux de la résistance à l'AMC qui lui a augmenté de 2019 (54,85%) à 2020 (62,74%), puis a diminué en 2021 à 47,79 %.

Une étude descriptive menée à l'hôpital mère-enfant au CHU Mohamed VI de Marrakech qui s'est étalée de Janvier 2012 à Décembre 2013 où sont inclus l'ensemble des souches d'entérobactéries isolées à partir des différents prélèvements.

Sur 2258 prélèvements, 406 souches d'entérobactéries ont été isolées. La prévalence de la résistance des souches d'*E. coli* a connu une augmentation entre 2012 et 2013, et ce essentiellement vis-à-vis de l'amoxicilline (74% contre 91%), de l'association amoxicilline + acide clavulanique (59% contre 74%) (144).

### - *E. coli* :

Notre étude a révélé une résistance élevée aux céphalosporines de 1<sup>ère</sup> et 3<sup>ème</sup> génération (57,75% pour CZO et 42% pour CTX), et à l'AMC.

Alors que la résistance aux aminosides et aux fluoroquinolones a diminué de 2019 à 2021 avec des taux de :

- 6,30% en 2019, 5% en 2020 et 1% en 2021 pour l'AMK.
- 17,50% en 2019, 15,70 en 2020 et 9,70% en 2021 pour la GEN.
- 32,10% en 2019, 27% en 2020 et 17,60% en 2021 pour la CIP.

En ce qui concerne *K. pneumoniae*, on a noté une forte augmentation de la résistance à la CZO où toutes les souches isolées en 2021 sont résistantes, et une diminution de la résistance à l'AMK de 23,50% en 2019 à 6,10% en 2021.

Ces résultats sont concordants avec une étude réalisée sur les entérobactéries isolées à Bamako de Janvier à Juin 2020 où *E. coli* représentait l'espèce la plus fréquemment isolée (70%) suivi de *k. pneumoniae* (16,9%). La résistance aux antibiotiques a révélé une résistance élevée aux C3G de l'ordre de plus de 50% des souches isolées (145).

A l'échelle mondiale, les résistances de *E. coli* et d'autres entérobactéries aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération ont néanmoins augmenté à l'Hôpital universitaire de Berne en Suisse par exemple, 93,3% des *E. coli* sont résistants aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération (7).

### - *Pseudomonas aeruginosa* :

Une diminution de la résistance aux aminosides et aux fluoroquinolones a été observée :

- 12,50% en 2020 et 3,20% en 2021 pour l'AMK.
- 25% en 2019, 21,40% en 2020 pour la GEN.
- 21,90% en 2019, 15,90% en 2020 et 8,30% en 2021 pour la CIP.

Ceci pourrait s'expliquer par la diminution du nombre de *P. aeruginosa* isolés en 2021 qui a été plus faible que celui du 2019 et 2020 et notre étude s'est arrêtée au 31 Juillet 2021.

Nos résultats diffèrent de ceux trouvés dans une étude réalisée au Mali de Janvier à Décembre 2020 pour évaluer le niveau de résistance des isolats de *P. aeruginosa* obtenus en routine où 56 souches avec un taux de 82,14% provenaient des hôpitaux et ont présenté une résistance de 10,7% à l'IPM, 46,4% à la TIC et 21,4% à la CIP (146).



Alors que le taux de la résistance à la CAZ a augmenté de 2019 à 2020 (de 27,40% à 34,80%).

Cela pourrait du moins en partie s'expliquer par l'augmentation du nombre d'hospitalisation en cette période et que la CAZ a été utilisée beaucoup plus en milieu hospitalier qu'en milieu communautaire.

Tandis que le taux de résistance à l'IPM n'a pratiquement pas changé (8,60%) durant les trois années.

Ce qui ne rejoint pas l'étude rétrospective réalisée à Ben Arous en Tunisie de Janvier 2012 à Décembre 2018 où 6827 souches bactériennes ont été isolées et la résistance de *Pseudomonas aeruginosa* aux antibiotiques a augmenté durant la période d'étude, celle à IPM est passée de 46,5% à 68,7% avec un pic de 84% en 2016 (143).

### - *Acinetobacter baumannii* :

De 2019 à 2020, les taux de résistance d'*A. baumannii* à l'IPM, AMK, GEN et CIP ont diminué :

- De 83,90% à 72% pour l'IPM.
- De 82% à 50% pour AMK.
- De 95,60% à 79,20% pour GEN.
- De 90,50% à 83,30% pour CIP.

Tandis qu'en 2021, toutes les souches d'*A. baumannii* isolées sont résistantes.

Notre analyse est concordante avec une étude rétrospective réalisée au laboratoire de microbiologie de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat en 2012 : 110 souches d'*A. baumannii* ont été isolées durant la période d'étude, la résistance à la CAZ, IPM et CIP était de 84%, 74% et 93% respectivement (147).

En outre, nos résultats sont différents de ceux trouvés en Suisse en 2017 où 14% de souches d'*A. baumannii* étaient résistantes aux carbapénèmes, 17% aux aminoglycosides et 15% à la ciprofloxacine (148).

### - *Staphylococcus spp* :

Les taux de résistance des *S. aureus* ont diminué de 2019 à 2021 pour la FOX (56,20% à 39,10%) et l'OFX (28,80% à 19%).

Ce n'est pas le cas d'une étude réalisée en 2018 à l'université de Oum El Bouaghi sur la résistance de *S. aureus* aux antibiotiques où 23 souches ont été isolées à partir de 60 prélèvements : la résistance à la FOX était de 78,26% (149).

Pour les Staphylocoques à coagulase négative, les taux de résistance sont en nette diminution :

- De 91,3% en 2019 à 69,20% en 2021 pour la FOX.
- De 72,20% en 2020 à 41,70% en 2021 pour la KAN.
- De 50% en 2019 à 44,80% en 2020 et 16,70% en 2021 pour la CIP.

- De 50,90% en 2019 à 39,50% en 2020 et 16,70% en 2021 pour l'OFX.

**•Concernant le pourcentage des souches résistantes isolées en communauté et en milieu hospitalier de 2019 à 2021**

**- En 2019 :**

Durant notre étude, nous avons remarqué que la résistance des souches isolées aux principales familles d'antibiotiques est plus marquée en milieu hospitalier qu'en milieu communautaire, tandis que les souches d'Entérocoques ERY R (78,95%) et SCN FOX R (100%) ont été isolées beaucoup plus en communauté qu'en milieu hospitalier.

Ces résultats rejoignent ceux trouvés en France en 2019 où 487 835 antibiogrammes ont été réalisés pour des souches d'*E. coli* isolées à travers 13 régions :

- Parmi les prélèvements issus de patients vivant à leur domicile, la résistance au CTX chez *E. coli* a diminué de 4,2% en 2015 à 3,4% en 2019. La résistance à la CIP est relativement stable : 10,4% en 2012 et 11,4% en 2019.

- En établissements de santé, la résistance aux C3G chez *E. coli* a fortement augmenté avec un pic de 11,2% en 2016 pour se stabiliser ensuite autour de 10% en 2017, elle a diminué ensuite de 9,6 % en 2018 à 8,8 % en 2019 (150).

**- En 2020 :**

La résistance des entérobactéries, de *P. aeruginosa*, d'*A. baumannii*, de *S. aureus*, de *Streptococcus spp* et d'entérocoques aux principales classes d'antibiotiques a été plus marquée dans le milieu hospitalier qu'en communauté vu l'augmentation du nombre d'hospitalisations en cette période.

Ce n'est pas le cas ailleurs où les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu diffusent désormais largement dans la communauté qu'en milieu hospitalier avec des taux de portage de 5% en Europe et de 50 % en Asie. En France, cette prévalence est estimée autour de 5 % à 6 % (151).

**- En 2021 :**

Durant la période d'analyse, les entérobactéries, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* ont été retrouvés majoritairement dans le milieu hospitalier que dans le milieu communautaire.

Or, *S. aureus* et SCN ont été isolées beaucoup plus en communauté qu'en milieu hospitalier.

On a conclu pour les trois années que :

- Ces résultats pourraient s'expliquer par le fait que les infections nosocomiales sont plus souvent dû à des souches résistantes isolées en milieu hospitalier qu'en communauté.

- En outre, les macrolides sont utilisés beaucoup plus en communauté qu'en milieu hospitalier.

**•Concernant l'évolution des taux des BMR isolées au niveau du CHU-Tlemcen pendant notre étude**

**- Entérobactéries :**

**Résistantes aux C3G :**

Par manque de moyens, nous n'avons pas pu différencier les entérobactéries productrices de BLSE, des entérobactéries productrices de céphalosporinases de haut niveau (CHN) ou l'association des deux.

Durant notre analyse, une diminution des taux de la résistance chez *E. coli*, *Proteus mirabilis* et *Serratia marcescens* a été observée

- De 27,70% en 2019 à 13,20% en 2021,
- De 30,80% en 2019 à 15,40% en 2020,
- De 100% en 2019 à 66,70% en 2021 respectivement.

Ceci pourrait éventuellement s'expliquer par la diminution du nombre de souches isolées en 2021 qui est plus faible que celui de 2019.

Tandis que le taux de résistance chez *K. pneumoniae* a augmenté de 55,70% en 2019 à 62,50% en 2020.

En ce qui concerne le genre *Providencia*, en 2020, on a isolé une souche de *Providencia spp* et 2 souches de *Providencia stuartii* qui ont été résistantes.

Ces résultats ne sont pas concordants avec ceux trouvés en Suisse en 2017 où le taux de résistance des entérobactéries aux C3G était de 10,3% pour *E. coli* et 3,2% pour *K. pneumoniae* (148).

**Résistantes aux carbapénèmes :**

En 2019, nous avons isolé une souche de *K. pneumoniae* et une souche de *Morganella morganii* résistantes à l'IPM dans le milieu extrahospitalier.

Certains tests complémentaires ont été réalisés au niveau du laboratoire de microbiologie du CHU-Tlemcen, mais ces souches ont été conservées pour être envoyées au centre de référence national afin de confirmer la présence et le type de carbapénémase.

En suisse, le taux de résistance d'*E. coli* aux carbapénèmes reste faible (0.1% en 2017), tandis que les taux de résistance de *K. pneumoniae* aux carbapénèmes excédaient déjà 30% en 2016 en Italie et même 65% en Grèce (7).

**- *P. aeruginosa* multirésistant :**

Concernant la CAZ, une augmentation de la résistance a été observée de 2019 à 2021 (de 27,40% à 32,40%). Celle de l'IPM (8,60%) n'a pratiquement pas changé durant les trois années.

Nos pourcentages sont concordants à ceux trouvés à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V (H.M.I.M. V) où une étude rétrospective a été réalisée portant sur les isolats de *P. aeruginosa* d'Avril 2012 à Mars 2015 : 9868 bactéries ont été isolées durant la période d'étude dont 730 *P. aeruginosa* (7,40%). La résistance à la CAZ a augmenté de 17,4% en 2012 à 22% en 2015(152).

Alors que pour la GEN et la CIP, on a noté une diminution de la résistance avec des taux de :

- 25% en 2019 à 21,40% en 2020 ;
- 21,90% en 2019 à 8,30% en 2021 respectivement.

Ce qui ne correspond pas aux résultats trouvés dans une étude rétrospective descriptive réalisée chez les patients hospitalisés en Tunisie de 2012 à 2019 incluant 1 649 souches de *Pseudomonas aeruginosa* : Les taux d'antibiorésistance ont augmenté de 49,4% pour la CAZ, 70,5% pour IPM, 74,6% pour AMK et 56,5% pour la CIP (153).

**- A. baumannii multirésistant :**

En 2021, toutes les souches isolées d'*A. baumannii* sont toto-résistantes.

Entre 2019 et 2020, le taux de la résistance à la CAZ a augmenté de 94,50% en 2019 à 95,70% en 2020.

Par contre, une diminution de la résistance a été observée pour l'IPM, la GEN et la CIP :

- De 83,90% à 72% pour l'IPM ;
- De 95,60% à 79,20% pour la GEN ;
- De 90,50% à 83,30% pour la CIP.

Alors que dans une étude rétrospective effectuée en Tunisie sur une période d'une année du 1<sup>er</sup> janvier au 31 décembre 2012, *A. baumannii* était le germe le plus isolé, avec 93 isolats sur un total de 431 : Les taux de résistance des souches isolées étaient de 100% pour la CAZ et l'IPM, 91% pour la GEN et 88,1% pour l'AMK (154).

**- SARM :**

Durant la période d'analyse, le taux des SARM a diminué : 56,20% en 2019, 40,40% en 2020 et 39,10% en 2021.

Ce qui rejoint en France où une étude rétrospective a été réalisée de 2011 à 2017, *Staphylococcus aureus* était l'espèce prédominante : 3726 souches isolées (40,4 % de l'ensemble des bactéries) dont 1450 (39 %) étaient multirésistantes.

Le taux de résistance le plus élevé était celui de 2013 et de 2014 (48 %) et le plus faible celui de 2017 (32 %). En 2017, la résistance à l'OXA était de 30% (155).

Tout comme dans les pays de l'UE et de l'Espace Economique Européen (18,1% en 2013 et 13,7% en 2016), le taux de SARM a aussi nettement régressé en Suisse au cours des dernières années (10,1% en 2008 et 4,4% en 2017) (148).

**- Entérocoque résistant à la VAN (ERV) :**

Durant notre étude, nous avons isolé deux souches (une en 2019 et une en 2020) d'entérocoque résistant à la VAN (ERV).

Malheureusement, par manque de moyens d'identification bactérienne, nous n'avons pu conclure si ce sont des espèces naturellement résistantes (*E. gallinarum* ...) ou des souches qui ont acquis la résistance aux glycopeptides (*Enterococcus faecium* ou *Enterococcus faecalis*).

En 2020, deux souches d'*Enterococcus faecium* résistantes à la VAN ont été isolées, et ceci a été confirmé par le laboratoire de microbiologie de l'EHU d'Oran.

Une récente enquête nationale en Suisse rapporte une incidence annuelle des ERV qui a augmenté pour passer de 96 cas en 2015 à 146 cas durant le premier trimestre 2018, soit une hausse du taux de 0,26 cas/jour en 2015 à 1,58 cas/jour en 2018 (156).

#### **- Concernant l'impact de la pandémie Covid 19 sur la résistance bactérienne aux antibiotiques**

Une autre crise sanitaire progresse en parallèle de celle du coronavirus : celle des bactéries antibiorésistantes.

Les chercheurs ont récemment constaté que celle-ci pourrait bien être exacerbée par la surmédication caractérisant la pandémie.

Au début de la pandémie, on a souvent prescrit des antibiotiques à tort en raison de l'absence d'un diagnostic clair. Cela souligne, si besoin était, l'urgence de disposer de concepts d'utilisation raisonnée des antibiotiques (157)

Les conséquences de la Covid 19 sur la résistance aux antibiotiques sont encore peu documentées. Or, en raison de la charge que la Covid 19 fait peser sur les systèmes de santé, l'OMS considère toujours qu'il est nécessaire d'effectuer des essais plus rapidement et à plus grande échelle.

Une étude de département de la défense des Etats-Unis est en cours et s'attelle à étudier à quel point les antibiotiques sont administrés aux patients atteints de Covid 19 et à quelle fréquence ces derniers ont des infections secondaires qui justifient l'utilisation d'antibiotique (158).

#### **- Résistance bactérienne à l'AMC :**

On a noté que le taux de la résistance bactérienne à l'AMC a fait son pic en 2020 avec un pourcentage de 62,74% puis une diminution de 47,79% en 2021.

Ceci pourrait éventuellement s'expliquer que pendant la deuxième vague de la pandémie, l'AMC a été moins prescrit par rapport à la première vague où nous avons assisté à des ruptures de stock dans les pharmacies de ville vu l'augmentation de leur prescription en cette période.

#### **- Résistance bactérienne au CTX :**

Le taux de la résistance bactérienne au CTX a augmenté de 46,13% en 2019 à 48,91% en 2020 puis une diminution en 2021 de 23,17%.

Ceci pourrait s'expliquer par le nombre de souches global isolées en 2021 qui a été beaucoup plus faible à celui de 2019 et 2020.

Les antibiogrammes d'*E. coli* réalisés sur les prélèvements cliniques analysés par les laboratoires privés de 11 régions françaises participant aux réseaux de surveillance ont été inclus entre le 01 Janvier 2019 et le 31 Décembre 2020.

Les laboratoires participants ont transmis 535 843 antibiogrammes d'*E. coli*, dont 18 901 réalisés en établissements d'hébergement pour personnes âgées.

En soins primaires, la proportion de *E. coli* BLSE était de 3,2% avant mars 2020 et 3,0 % à partir de mai 2010. Une diminution significative du nombre de prélèvements positifs à *E. coli* était observé pendant le confinement comparativement à la même période en 2019 ce qui est concordant à nos résultats.

Cette décroissance amorcée après le confinement s'est maintenue jusqu'à la fin de l'année (159).

### **- Résistance bactérienne à l'IPM :**

Durant la période de notre étude, on a noté une diminution de taux de la résistance bactérienne à l'IPM de 13% en 2019 à 9,23% en 2020 puis une augmentation à 11,75% en 2021.

Ceci pourrait éventuellement s'expliquer par un sur-usage hospitalier de l'IPM au cours de la 2<sup>ème</sup> vague suite à l'augmentation du nombre d'hospitalisation en cette période par rapport à la 1<sup>ère</sup> vague (Ça va de soi pour le CTX).

En outre, l'IPM est un antibiotique utilisé beaucoup plus en milieu hospitalier qu'en milieu communautaire.

Ce qui diffère d'une étude rétrospective menée dans un centre hospitalier à Singapour en Asie, où une augmentation de 25,5% de l'utilisation d'antibiotiques à large spectre a été signalée, tel que les carbapénèmes entre février et avril 2020 en comparaison à la même période de l'année précédente (160).

### **- Résistance bactérienne à la CIP :**

Durant la période d'analyse, le taux de la résistance bactérienne à la CIP a diminué de 48,45% en 2019 à 32% en 2020 puis il a augmenté en 2021 avec un pourcentage de 33,05%.

Ceci pourrait être expliqué par l'augmentation de nombre de prescriptions de la CIP en 2<sup>ème</sup> vague de la pandémie par rapport à la première où l'AMC et l'Azithromycine ont occupé le premier rang dans la plupart des prescriptions, en plus la sélection de mutants résistants pour la CIP est très rapide en comparaison à celle pour les bêta-lactamines.

Nos résultats sont concordants avec ceux trouvés dans une analyse en France qui s'est intéressée aux prescriptions d'antibiotiques des médecins généralistes durant la pandémie Covid 19.

Pour 1334 médecins généralistes français, le nombre de consultation moyen était de 553 en 2020 contre 511 dans les années précédentes. En 2020, 1231 soit 89% médecins ont été renseignés au moins une fois le diagnostic Covid 19.

La consommation de fluoroquinolones était de 3,94% en 2020 contre 5,71% en moyennes de 2017 à 2020 (161).

### **- Résistance bactérienne à l'ERY :**

Durant les trois années de notre étude, une augmentation de la résistance bactérienne à l'ERY avec des taux de 50,60%, 53,30% et 55,53% respectivement.

Ceci pourrait être expliqué par le fait que l'ERY est très largement utilisé en communauté et en cette période.

En France, une analyse a été réalisée sur les dossiers des patients ayant une PCR positive en première vague (du 16 Mars au 30 Avril 2020) et en deuxième vague (du 19 Octobre 2020 au 10 Janvier 2021) afin de définir la conformité de la prescription d'ATB (indication, spectre et durée thérapeutique).

Pendant la 1<sup>ère</sup> vague, 100% des patients ont reçu des ATB et 44,5% en 2<sup>ème</sup> vague.

Les C3G ont été les plus prescrites: 91,4% des prescriptions d'ATB au cours de la première vague et 64,4% au cours de la deuxième vague, associées aux macrolides dans 69,3% et 41,4% des prescription pendant la 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>ème</sup> vague respectivement (162).

**Les limites de l'étude :**

- Manque de disques de certains antibiotiques.
- Manque de moyens pour l'identification de certaines espèces bactériennes.
- Limitation des prélèvements reçus aux patients hospitalisés durant les deux vagues de la pandémie Covid 19.
- Pénurie des boites de Pétri au cours de la deuxième vague de la pandémie.
- Par manque de moyens d'identification des espèces, sur certaines fiches d'antibiogrammes, seul le genre de la bactérie a été mentionné et malgré cela, ces fiches ont été incluses dans notre étude.
- Le logiciel Whonet® 5.6 comprend une liste d'abréviations des espèces bactériennes et en absence d'une abréviation des bacilles à Gram négatif, les BGN ont été saisi sur ce logiciel sous le nom d'*E. coli*. Suite à cette contrainte on n'a pas pu différencier entre les vrais et les faux *E. coli*.



# ***CONCLUSION***

## **Conclusion**

La pandémie actuelle de la Covid 19 a causé le décès de plus de 4 millions de personnes, en parallèle la pandémie silencieuse et omniprésente de la résistance bactérienne aux antibiotiques met potentiellement en danger la vie de millions de personnes humaines dans le monde.

Notre étude n'est qu'une contribution étroite au plan de lutte contre l'antibiorésistance. Elle nous a permis de décrire la situation épidémiologique de cet enjeu de santé publique au niveau du CHU de Tlemcen de 2019 à 2021, mais les données n'ont pas été assez suffisantes afin d'évaluer l'impact de la pandémie Covid 19 sur la résistance bactérienne aux antibiotiques.

Nous estimons que notre étude se poursuivra sur une durée plus prolongée en visant plusieurs établissements de santé algériens et en collaboration avec les cliniciens du terrain pour tracer un profil épidémiologique plus précis de ce fléau à l'échelle nationale et résoudre l'énigme de l'impact de cette pandémie.

# ***ANNEXES***

Annexes

Annexe I : Tables de lecture des valeurs critiques des diamètres des zones d'inhibition et des CMI en médecine humaine.

g<sup>ème</sup> édition 2020

Standardisation des tests de sensibilité aux antibiotiques à l'échelle nationale en médecine humaine

Table de lecture 1\* : Valeurs critiques des diamètres des zones d'inhibition et des CMI pour Entérobactéries.

Antibiotiques testés	Charge des disques	Diamètres critiques (mm)			CMI critiques (µg/ml)			Commentaires
		R	I	S	R	I	S	
Ampicilline	10µg	≤13	14-16	≥17	≥32	16	≤8	La réponse à l'ampicilline est valable pour l'amoxicilline.
Amoxicilline +Ac.clavulanique	20/10µg	≤13	14-17	≥18	≥32/16	16/8	≤8/4	Les breakpoints des céphalosporines et de l'aztréonam ont été révisés en fonction des propriétés PK-PD et des données cliniques. Ainsi, l'application de ces breakpoints dépend du respect de posologies précises : céfazoline (2g toutes les 8h), céfotaxime (2g toutes les 8h), céfotaxime (1g toutes les 8h).
Céfazoline	30µg	≤19	20-22	≥23	≥8	4	≤2	Suite à la révision des breakpoints des céphalosporines, la lecture interprétative anciennement basée sur la détection ou non d'une BLSE, n'est plus nécessaire. La réponse R, I ou S se fait en se référant aux seuls diamètres mesurés.
Céfoxitine	30µg	≤14	15-17	≥18	≥32	16	≤8	A souligner cependant que la détection phénotypique de la BLSE garde tout son intérêt dans les études épidémiologiques et en hygiène hospitalière.
Céfotaxime	30µg	≤22	23-25	≥26	≥4	2	≤1	Les résultats de la céfazoline permettent de prédire les résultats pour les céphalosporines orales : céfador, céfidinir, céfepodoxime, céfprozil, céfuroxime axétil, céfalexine et loracarbef quand elles sont utilisées pour le traitement des infections non compliquées du tractus urinaire dues à <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> et <i>P. mirabilis</i> . Céfepodoxime, céfidinir et céfuroxime axétil peuvent être testés individuellement car certaines souches peuvent être sensibles à ces antibiotiques alors qu'elles sont résistantes à la céfazoline. L'application de ces breakpoints dépend du respect des posologies suivantes : 1g toutes les 12h.
Céfazoline (Infections non compliquées du tractus urinaire)	30µg	≤14	-----	≥15	≥32	-----	≤16	Les critères d'interprétation sont basés sur la posologie de 1g toutes les 8h.
Aztréonam	30µg	≤17	18-20	≥21	≥16	8	≤4	Les breakpoints des carbapénèmes ont été révisés en fonction des propriétés PK-PD et des données cliniques. L'application de ces breakpoints dépend du respect des posologies suivantes : Imipénème : 500 mg toutes les 6h ou 1 g toutes les 8h, Ertapénème : 1g toutes les 24h.
Impénème	10µg	≤19	20-22	≥23	≥4	2	≤1	La détection phénotypique d'une carbapénémase par le test MHT est réservée aux études épidémiologiques
Méropénème	10µg	≤19	20-22	≥23	≥4	2	≤1	
Ertapénème	10µg	≤18	19-21	≥22	≥2	1	≤0,5	
Amikacine	30µg	≤14	15-16	≥17	≥64	32	≤16	
Gentamicine	10µg	≤12	13-14	≥15	≥16	8	≤4	
Acide nalidixique	30µg	≤13	14-18	≥19	≥32	---	≤16	La sensibilité diminuée aux fluoroquinolones est détectée chez les salmonelles isolées d'infections extra-intestinales en testant l'acide nalidixique à l'antibiogramme.
Ciprofloxacine	5µg	≤21	22-25	≥26	≥1	0,5	≤0,25	Valable pour les entérobactéries autres que <i>Salmonella</i> Typhi et <i>Salmonella</i> spp.
Ciprofloxacine <i>Salmonella</i> spp.	5µg	≤20	21-30	≥31	≥0,06	0,12 - 0,5	≤1	
Chloramphénicol	30µg	≤12	13-17	≥18	≥32	16	≤8	Ne pas reporter en routine pour les souches isolées d'ITU sauf pour les salmonelles. Valable pour <i>S.Typhi</i> et <i>Salmonella</i> spp. extra-intestinales.
Colistine	CMI	-----	-----	-----	>2**	-----	≤2**	La détermination de la CMI par microdilution en milieu liquide, CBDE (technique d'éluion des disques) et CAT (dilution en milieu gélosé) sont acceptables (voir tests complémentaires). Le disque et le E-test ne doivent pas être utilisés*. Pour l'usage thérapeutique des polymyxines se référer à l'international consensus guidelines***
Furanes	300µg	≤14	15-16	≥17	≥128	64	≤32	
Fostomycine	200µg	≤12	13-15	≥16	≥256	128	≤64	Indiqué uniquement pour les souches d' <i>E.coli</i> isolées d'infections urinaires. Le disque de 200µg contient 50µg de glucose-6-phosphate. La CMI est déterminée par la technique de dilution en gélose supplémentée de 25µg/ml de glucose 6-phosphate.
Triméthoprime+ Sulfaméthoxazole	1,25/ 23,75µg	≤10	11-15	≥16	≥4/76	-----	≤2/38	

\*Tableau extrait du Document M100, 30th ed. 2020. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. \*\* Extraits des recommandations de l'EUCAST 2020. \*\*\*Tsuji BT, Pogue JM, Zavacki AP, et al. International consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins. (Pharmacotherapy 2019; 39 (1):10-39) doi: 10.1002/phar.2209) Abréviations : PK-PD : Pharmacocinétique - pharmacodynamique, BLSE : β-Lactamase à Spectre Étendu, MHT : Modified Hodge Test, ITU : Infection du Tractus Urinaire, CMI : Concentration Minimale Inhibitrice, CBDE : Colistin Broth Disk Elution, CAT : Colistin Agar Test. <http://www.sante.dz/iaam/>

Tableau de lecture 2° : Valeurs critiques des diamètres des zones d'inhibition et des CMI pour *Pseudomonas aeruginosa*.

Antibiotiques testés	Charge des disques	Diamètres critiques (mm)				CMI critiques (µg/ml)				Commentaires
		R	I	S	R	I	S			
Ticarcilline**	75 µg	≤ 15	16 - 23	≥ 24	≥ 128	32 - 64	≤ 16	Les valeurs critiques pour la piperacilline (avec ou sans tazobactam) et la ticarcilline (avec ou sans ac clavulanique), sont basées sur une posologie d'au moins 3g toutes les 6 h. Déceler une BLSE en plaçant le disque de TCC entre le disque de CAZ et le disque d'ATM. L'application des breakpoints pour les céphalosporines dépend du respect de posologies précises, ceftazidime et aztréonam : 1 g toutes les 6h ou 2g toutes les 8h.		
Ticarcilline + ac. clavulanique	75/10µg	≤ 15	16 - 23	≥ 24	≥ 128/2	32/2 - 64/2	≤ 16/2			
Piperacilline	100 µg	≤ 14	15 - 20	≥ 21	≥ 128	32 - 64	≤ 16			
Piperacilline+ tazobactam	100 µg/10 µg	≤ 14	15 - 20	≥ 21	≥ 128/4	32/4 - 64/4	≤ 16/4			
Céftazidime	30 µg	≤ 14	15 - 17	≥ 18	≥ 32	16	≤ 8			
Aztréonam	30 µg	≤ 15	16 - 21	≥ 22	≥ 32	16	≤ 8			
Imipérème	10 µg	≤ 15	16 - 18	≥ 19	≥ 8	4	≤ 2			
Meropénème	10 µg	≤ 15	16 - 18	≥ 19	≥ 8	4	≤ 2			
Amikacine	30 µg	≤ 14	15 - 16	≥ 17	≥ 64	32	≤ 16			
Gentamicine	10 µg	≤ 12	13 - 14	≥ 15	≥ 16	8	≤ 4			
Nétilmicine	30 µg	≤ 12	13 - 14	≥ 15	≥ 32	16	≤ 8			
Tobramycine	10 µg	≤ 12	13 - 14	≥ 15	≥ 16	8	≤ 4			
Ciprofloxacine	5µg	≤ 18	19 - 24	≥ 25	≥ 2	1	≤ 0,5			
Lévofloxacine	5µg	≤ 14	15 - 21	≥ 22	≥ 4	2	≤ 1			
Fostomycine***								Des observations cliniques suggèrent que les infections dues à des souches pour lesquelles la CMI de la fostomycine est ≤ 128 mg/L (ECOFF) pourraient être traitées avec de la fostomycine. La détermination de la CMI par microdilution en milieu liquide, CBDE (technique d'éluition des disques) et CAT (Dilution en milieu gélosé) sont acceptables (voir tests complémentaires.) Le disque et le E-test ne doivent pas être utilisés*. Pour l'usage thérapeutique des polymyxines se référer à l'international consensus guidelines****		
Colistine	CMI				≥ 4****		≤ 2****			

\*Tableau extrait du Document M100, 30th ed. 2020, Performance standards for antimicrobial susceptibility testing.

\*\* Extrait du document M100 S25 2015, Performance standards for antimicrobial susceptibility testing.

\*\*\* Extrait des recommandations 2020 du CASF/MEUCAST.

\*\*\*\* Extrait du Document M100, 29th ed. 2019, Performance standards for antimicrobial susceptibility testing.

\*\*\*\*\* Tsuji BT, Pogue JM, Zavazcki AP, et al. International consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins. (Pharmacotherapy 2019; 39(1):10-39) doi: 10.1002/phar.2209

Abréviations : BLSE : β-Lactamase à Spectre Étendu, TCC : ticarcilline + acide clavulanique, CAZ : céftazidime, ATM: aztréonam.

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice, ECOFF: Epidemiological cut-off value, CBDE : Colistin Broth Disk Elution, CAT : Colistin Agar Test.

<http://www.sante.dz/aam/>

Table de lecture 3\* : Valeurs critiques des diamètres des zones d'inhibition et des CMI pour *Acinetobacter* spp.

Antibiotiques testés	Charge des disques	Diamètres critiques (mm)			CMI critiques (µg/ml)			Commentaires
		R	I	S	R	I	S	
Ticaraciline**	75 µg	≤ 14	15 - 19	≥ 20	≥ 128	32-64	≤ 16	Le disque de TCC doit être placé à côté du disque de CAZ. Une synergie entre les 2 disques indique la présence d'une BLSE. Les critères d'interprétation pour l'imipénème sont basés sur la posologie de 500mg toutes les 6h.
Ticaraciline + ac.clavulanique	75/10µg	≤ 14	15 - 19	≥ 20	≥ 128/2	32/2-64/2	≤ 16/2	
Pipéracilline	100 µg	≤ 17	18 - 20	≥ 21	≥ 128	32-64	≤ 16	
Pipéracilline+ tazobactam	100 µg/10 µg	≤ 17	18 - 20	≥ 21	≥ 128/4	32/4-64/4	≤ 16/4	
Ceftazidime	30 µg	≤ 14	15 - 17	≥ 18	≥ 32	16	≤ 8	
Imipénème	10 µg	≤ 18	19 - 21	≥ 22	≥ 8	4	≤ 2	
Méropénème	10 µg	≤ 14	15 - 17	≥ 18	≥ 8	4	≤ 2	
Amikacine	30 µg	≤ 14	15 - 16	≥ 17	≥ 64	32	≤ 16	
Gentamicine	10 µg	≤ 12	13 - 14	≥ 15	≥ 16	8	≤ 4	
Tobramycine	10 µg	≤ 12	13 - 14	≥ 15	≥ 16	8	≤ 4	
Nétilmicine	CMI	*****	*****	*****	≥ 32	16	≤ 8	
Ciprofloxacine	5µg	≤ 15	16 - 20	≥ 21	≥ 4	2	≤ 1	
Lévofloxacine	5µg	≤ 13	14 - 16	≥ 17	≥ 8	4	≤ 2	
Doxycycline	30µg	≤ 9	10 - 12	≥ 13	≥ 16	8	≤ 4	Si résistance à doxycycline, réponse valable pour tétracycline.
Triméthoprime+ sulfaméthoxazole	1.25/23.75µg	≤ 10	11 - 15	≥ 16	≥ 4/76	*****	≤ 2/38	La détermination de la CMI par microdilution en milieu liquide est la seule méthode approuvée. Le CBDE (technique d'éluion des disques), le CAT (Dilution en milieu gélosé), le disque et le E-test ne doivent pas être utilisés*. Pour l'usage thérapeutique des polymyxines se référer à l'international consensus guidelines****
Collistine	CMI	*****	*****	*****	≥ 4***	*****	≤ 2***	

\*Tableau extrait du Document M100. 30th ed. 2020. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing.

\*\* Extrait du document M100 S25 2015. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing.

\*\*\*Extrait du Document M100. 29th ed. 2019. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing.

\*\*\*\*Tsuji BT, Pogue JM, Zavacki AP, et al. International consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins. (Pharmacotherapy 2019; 39(1):10-39) doi: 10.1002/phar.2209

Abbréviations : BLSE : β-Lactamase à Spectre Étendu. TCC : ticaraciline + acide clavulanique. CAZ : ceftazidime. CMI : concentration Minimale Inhibitrice, CBDE : Collistin

Broth Disk Elution, CAT : Collistin Agar Test.

Table de lecture 5\* : Valeurs critiques des diamètres des zones d'inhibition et des CMI pour *Staphylococcus* spp.

Antibiotiques testés	Charge des disques	Diamètres critiques (mm)			CMI critiques (µg/ml)			Commentaires
		R	I	S	R	I	S	
Pénicilline	10 UI	≤ 28	***	≥ 29	≥ 0,25	*****	≤ 0,12	Le test de la β-lactamase confirme les cas douteux. Interprétation valable pour toutes les pénicillines inactivées par les β-lactamases (ampicilline, ticarcilline, piperacilline,....).
Oxacilline ( <i>S.aureus</i> et <i>S.lugdunensis</i> )	30 µg	≤ 21	***	≥ 22	≥ 8	*****	≤ 4	Le disque d'oxacilline n'est pas fiable. Tester le disque de céfoxiline 30 µg pour détecter la résistance à la méticilline de <i>S.aureus</i> et des staphylocoques à coagulase négative.
Céfoxiline ( <i>S.aureus</i> et <i>S.lugdunensis</i> )	30 µg	≤ 24	***	≥ 25	≥ 0,5	*****	≤ 0,25	Pour les staphylocoques (autre que <i>S.lugdunensis</i> , <i>S.epidermidis</i> , <i>S.pseudintermedius</i> et <i>S.schleiferi</i> ) les isolats dont la CMI à l'oxacilline est comprise entre 0,5 et 2 µg/ml peuvent être MeCA négatif. Pour les infections sévères, ces souches peuvent être testées pour le MeCA ou la PLP2a, si le résultat est négatif elles peuvent être reportées sensibles à l'oxacilline.
Céfoxiline (S.C.N.sauf <i>S.lugdunensis</i> , <i>S.pseudintermedius</i> et <i>S.schleiferi</i> )	30 µg	≤ 12	13 – 14	≥ 15	≥ 16	8	≤ 4	Les souches résistantes à la gentamicine sont résistantes à tous les autres aminosides sauf à la streptomycine. **
Gentamicine	10 µg	≤ 16	***	≥ 18	≥ 16	***	≤ 8	La détermination de la résistance à l'amikacine est mieux détectée avec la kanamycine :
Amikacine( <i>S.aureus</i> )	30 µg	≤ 19	***	≥ 22	≥ 16	***	≤ 8	kanamycine(30 µg) : R < 18 mm pour <i>S.aureus</i> , R < 22 mm pour les SCN **
Amikacine(SCN)	30 µg	≤ 13	14 – 22	≥ 23	≥ 8	1-4	≤ 0,5	Détecter la résistance inducible en plaçant le disque d'érythromycine à côté du disque de clindamycine. En présence d'une image d'antagonisme, répondre « Résistance à l'érythromycine et à la clindamycine ».
Erythromycine	15 µg	≤ 14	15 – 20	≥ 21	≥ 4	1-2	≤ 0,5	Le disque de vancomycine ne permet pas de différencier les souches vanco « S » et « I » de <i>Staphylococcus aureus</i> , ni de différencier les souches vanco « S », « I » et « R » de S.C.N., car les diamètres d'inhibition sont similaires. La détermination de la CMI de la vancomycine est obligatoire.
Clindamycine	2µg	***	***	***	≥ 16	4 - 8	≤ 2	
Vancomycine ( <i>S. aureus</i> )	CMI	***	***	***	≥ 32	8 - 16	≤ 4	
Vancomycine (SCN)	CMI	***	***	***	≥ 32	16	≤ 8	
Teicoplanine	CMI	***	***	***	≥ 32	16	≤ 8	
Ofloxacine	5µg	≤ 14	15 – 17	≥ 18	≥ 4	2	≤ 1	
Ciprofloxacine	5µg	≤ 15	16 – 20	≥ 21	≥ 4	2	≤ 1	
Lévofloxacine	5µg	≤ 15	16 – 18	≥ 19	≥ 4	2	≤ 1	
Triméthoprim+ sulfaméthoxazole	1,25/23,75µg	≤ 10	11 – 15	≥ 16	≥ 4/76	***	≤ 2/38	
Rifampicine	5µg	≤ 16	17 – 19	≥ 20	≥ 4	2	≤ 1	
Tétracycline	30µg	≤ 14	15 – 18	≥ 19	≥ 16	8	≤ 4	Les souches sensibles à la tétracycline, sont sensibles à la doxycycline et à la minocycline.
Chloramphénicol	30µg	≤ 12	13 – 17	≥ 18	≥ 32	16	≤ 8	
Quinupristine-dalfopristine	15µg	≤ 15	16 – 18	≥ 19	≥ 4	2	≤ 1	A reporter pour les souches de <i>S. aureus</i> métilicillino-sensibles. Interprétation valable pour la pristinamycine.
Acide fusidique**	10 µg	< 24	***	≥ 24	> 1		≤ 1	
Fostomycine IV**	200µg	< 23	***	≥ 23	> 32		≤ 32	La méthode de référence pour la détermination de la CMI est la dilution en milieu gélosé en présence de glucose-6-phosphate (25 mg/l)

\*Tableau extrait du Document M100 . 30th ed . 2020. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing.

\*\* Extraits des recommandations du CASF/EUCAST 2020

Abreviations : SCN : Staphylocoque à Coagulase Négative. CMI : Concentration Minimale Inhibitrice. IV : Intra veineuse.

<http://www.sante.dz/aaam/>

Standardisation des tests de sensibilité aux antibiotiques à l'échelle nationale en médecine humaine

8<sup>ème</sup> édition 2020**Table de lecture 9\* : Valeurs critiques des diamètres des zones d'inhibition et des CMI, pour *Streptococcus* spp. groupe *viridans* (Autres que *S. pneumoniae*).**

Antibiotiques testés	Charge des disques	Diamètres critiques (mm)			Valeurs critiques CMI (µg/ml)				Commentaires
		R	I	S	R	I	S		
Pénicilline	.....	.....	.....	.....	≥ 4	0,25-2	≤ 0,12	Ne pas tester de disque de pénicilline ou d'ampicilline. Il faut déterminer la CMI de ces 2 molécules.	
Ampicilline	.....	.....	.....	.....	≥ 8	0,5-4	≤ 0,25		
Céfotaxime	30µg	≤ 25	26-27	≥ 28	≥ 4	2	≤ 1		
Gentamicine**	.....	.....	.....	.....	> 260	.....	≤ 250	Il faut déterminer la CMI de la gentamicine dans les infections sévères. Interprétation des résultats : CMI ≤ 250 mg/L : la souche est sauvage (BNR) et la synergie est possible avec les pénicillines (ou les glycopeptides) en cas de sensibilité à ces derniers antibiotiques. CMI > 250 mg/L : la souche a acquis un HNR à la gentamicine, ainsi qu'à la kanamycine, tobramycine, dibécaïne, amikacine, sisomicine et nétilmicine, mais pas à la streptomycine dont la sensibilité doit être évaluée séparément si nécessaire. La synergie avec les pénicillines ou les glycopeptides est abolie.	
Erythromycine	15µg	≤ 15	16-20	≥ 21	≥ 1	0,5	≤ 0,25		
Clindamycine	2µg	≤ 15	16-18	≥ 19	≥ 1	0,5	≤ 0,25		
Tétracycline	30µg	≤ 18	19-22	≥ 23	≥ 8	4	≤ 2	Les souches sensibles à la tétracycline sont considérées comme sensibles à la doxycycline et à la minocycline.	
Vancomycine	30µg	.....	.....	.....	.....	.....	≤ 1	Déterminer la CMI de la vancomycine dans les infections sévères.	
Chloramphénicol	30µg	≤ 17	18-20	≥ 21	≥ 16	8	≤ 4		
Rifampicine**	5µg	< 17	.....	≥ 22	> 0,5	.....	≤ 0,06		
Quinupristine-dalfopristine	15µg	≤ 15	16 - 18	≥ 19	≥ 4	2	≤ 1	Interprétation valable pour la pristinamycine.	
Ofloxacine	5µg	< 12	13-15	≥ 16	≥ 8	4	≤ 2		
Lévofloxacine	5µg	< 13	14-16	≥ 17	≥ 8	4	≤ 2		

\* Tableau extrait du Document M100 - 30th ed., 2020. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing.

\*\* Extraits des recommandations du CASFM / EUCAST 2020.

Abreviations : CMI : Concentration Minimale Inhibitrice, BNR : Bas Niveau de Résistance, HNR : Haut Niveau de Résistance.

<http://www.sante.dz/aam/>



Table de lecture 6\* : Valeurs critiques des diamètres des zones d'inhibition et des CMI pour *Enterococcus* spp.

Antibiotiques testés	Charge des disques	Diamètres critiques (mm)				CMI critiques (µg/ml)			Commentaires
		R	I	S	R	I	S		
Ampicilline	10µg	≤16	***	≥17	≥16	*****	≤8	Interprétation valable pour amoxicilline. Les résultats des tests de sensibilité à l'ampicilline doivent être utilisés pour prédire l'activité de l'amoxicilline.	
Tétracycline	30µg	≤14	15-18	≥19	≥16	8	≤4	Interprétation valable pour la doxycycline.	
Vancomycine	30µg	≤14	15-16	≥17	≥32	8-16	≤4	Rechercher la sensibilité diminuée aux glycopeptides. Confirmer par la CMI de vancomycine et de telcoplanine en cas de réponse R ou I ou de screening test positif. Pour les souches dont la CMI est entre 8 et 16µg/ml, il faut confirmer l'identification biochimique.	
Telcoplanine	30µg	≤10	11-13	≥14	≥32	16	≤8		
Gentamicine de haut niveau	120µg	≤6	7-9	≥10	>500	*****	≤500	CMI en milieu solide (BHI agar)	
Streptomycine de haut niveau	300µg	≤6	7-9	≥10	>1000	*****	≤1000	CMI en milieu liquide (BHI bouillon)	
					>2000	*****	≤2000	CMI en milieu solide (BHI agar)	
Ciprofloxacine	5µg	≤15	16-20	≥21	≥4	2	≤1		
Lévofloxacine	5µg	≤13	14-16	≥17	≥8	4	≤2		
Erythromycine	15µg	≤13	14-22	≥23	≥8	1-4	≤0,5		
Furanes	300µg	≤14	15-16	≥17	≥128	64	≤32		
Rifampicine	5µg	≤16	17-19	≥20	≥4	2	≤1	Recommandé pour les souches d' <i>E. faecalis</i> isolées du tractus urinaire.	
Fosfomycine	200µg	≤12	13-15	≥16	≥256	128	≤64	A reporter pour les souches d' <i>E. faecium</i> vancomycine résistant.	
Quinupristine-dalfopristine	15µg	≤15	16-18	≥19	≥4	2	≤1	Interprétation valable pour la pristinamycine.	
Chloramphénicol	30µg	≤12	13-17	≥18	≥32	16	≤8	Interprétation valable pour thiamphénicol.	
Tigécycline**	CMI	****	****	****	>0,25	***	≤0,25	Réponse en cas de multirésistance. Des CMI supérieures à la concentration critique de sensibilité sont très rares. L'identification et le test de sensibilité devront être répétés. En cas de confirmation, la souche devra être envoyée à un centre de référence et catégorisée «résistant».	

\*Tableau extrait du Document M100, 30th ed., 2020, Performance standards for antimicrobial susceptibility testing.

\*\* Extraits des recommandations de l'EUCAST 2020.

Abréviations : CMI : Concentration Minimale Inhibitrice, BHI : Brain-Heart Infusion.

<http://www.sante.dz/aarn/>

## Annexe II : Fiche de l'antibiogramme.

CENTRE HOSPITALO - UNIVERSITAIRE TLEMCEN  
LABORATOIRE DE MICROBIOLOGIE

## FICHE D'ANTIBIOGRAMME

Nom : ..... Référence : .....

Prenom : ..... Date de Reception : .....

Type de Prel : ..... Service : .....

Espèce isolée : .....

B. Lactamines	
Penicilline	
Ampicilline	
Ampicilline + Ac.Clavulanique	
Ticarcilline	
Ticarcilline + Ac.Clavulanique	
Oxacilline	
Piperacilline	
Cefazoline	
Cefoxitine	
Cefotaxime	
Ceftazidime	
Imipenem	
Ertapenem	
Aztréonam	

Aminosides	
Gentamicine	
Amikacine	
Kanamicine	
Netilmicine	
Tobramycine	
Streptomycine Haut Niv	

Quinolones / Fluroquinolones	
Ac. Nalidixique	
Ciprofloxacine	
Ofloxacine	
Levofloxacine	

Glycopeptides	
Vancomycine	
Teicoplamine	

Macrolides	
Erythromycine	
Clindamycine	
Pristinamycine	

Autres	
Furanes	
Ac. Fusidique	
Fosfomycine	
Colistine	
Cotrimoxazole	
Tetracycline	
Rifampicine	
Tigecycline	

Observation: .....

Rendu le :

### **Annexe III : Le logiciel Whonet® 5.6**

WHONET est une application Windows de bureau gratuite pour la gestion et l'analyse des données de laboratoire de microbiologie avec un accent particulier sur la surveillance de la résistance aux antimicrobiens, développée et soutenue par le Centre collaborateur de l'OMS pour la surveillance de la résistance aux antimicrobiens au Brigham and Women's Hospital de Boston, Massachusetts. WHONET, disponible en 28 langues, soutient les efforts de surveillance locaux, nationaux, régionaux et mondiaux dans plus de 2 300 laboratoires hospitaliers, de santé publique, de santé animale et alimentaires dans plus de 130 pays à travers le monde.

En Algérie, ce logiciel est utilisé depuis 1999 par l'ensemble des membres du réseau de bactériologie (AARN).

Les erreurs fréquemment retrouvées lors de l'exploitation des résultats transmis par les microbiologistes membres du réseau AARN :

- Souche de référence saisie incorrectement
  - Pas de précision de la BLSE. Celle-ci doit être reportée au niveau de la case qui lui est attribuée sur la fiche de saisie.
  - Même problème pour les MRSA.
  - Erreur dans les charges d'antibiotiques.
  - Erreur de saisie des antibiotiques.
  - Mauvaise sauvegarde des fichiers, exemple : fichiers vides
  - Erreur dans le choix du type de prélèvement.
  - Les âges des patients ne sont pas toujours renseignés (163).
-

***REFERENCES***  
***BIBLIOGRAPHIQUES***

## Références bibliographiques

1. OMS, Santé Publique France. Résistance aux antibiotiques | Institut Pasteur [Internet]. 2021 mai [cité 3 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/resistance-aux-antibiotiques>
  2. Strathdee SA, Davies SC, Marcelin JR. Confronting antimicrobial resistance beyond the COVID-19 pandemic and the 2020 US election. *The Lancet* [Internet]. 10 oct 2020 [cité 3 oct 2021];396(10257):1050-3. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32063-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32063-8/fulltext)
  3. Labrecque A. La hausse de la résistance antimicrobienne, un contrecoup de la pandémie? Québec Science [Internet]. 3 févr 2021 [cité 2 oct 2021]; Disponible sur: <https://www.quebecscience.qc.ca/sante/hausse-resistance-antimicrobienne-contrecoup-pandemie/>
  4. I.LASKIN A, W.BENNET J, M.GADD G. *Advances in Applied Microbiology*. Vol. 52. Elsevier; 2003. 422 p.
  5. Mirkin DG. Ernest Duchesne, the Father of Antibiotics | Dr. Gabe Mirkin on Health [Internet]. [cité 26 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.drmirkin.com/histories-and-mysteries/ernest-duchesne-the-father-of-antibiotics.html>
  6. Antibiotique. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 24 janv 2021]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Antibiotique&oldid=178453684>
  7. History of medicine - Medicine in the 20th century [Internet]. Encyclopedia Britannica. [cité 27 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.britannica.com/science/history-of-medicine>
  8. Aminov R. History of antimicrobial drug discovery: Major classes and health impact. *Biochem Pharmacol* [Internet]. juin 2017 [cité 27 janv 2021];133:4-19. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006295216303318>
  9. Résistance aux antibiotiques. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 27 janv 2021]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=R%C3%A9sistance\\_aux\\_antibiotiques&oldid=178979062](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=R%C3%A9sistance_aux_antibiotiques&oldid=178979062)
  10. CMIT. ECN PILLY: maladies infectieuses et et tropicales. Paris France: MED-LINE EDITIONS - EDUC; 2017.
  11. Buxeraud J, Faure S. Les bêta-lactamines. *Actual Pharm* [Internet]. sept 2016 [cité 14 mars 2021];55(558):1-5. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S051537001630266X>
  12. Gaudy C, Buxeraud J. *Antibiotique : pharmacologie et thérapeutique*. France: Elsevier; 2005. 269 p. (PHARMA).
  13. Mouton Y, Bingen E, Deboscker Y, Dubreuil L. *Antibiotiques Antiviraux Anti-infectieux*. John Libelly Eurotext. Paris France; 2000. 288 p.
  14. Allain P. Bêta-lactamines, pénicillines et céphalosporines [Internet]. *Pharmacorama*. 2016 [cité 15 mars 2021]. Disponible sur:
-

- <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-paroi-membrane-micro-organismes/beta-lactamines-penicillines-cephalosporines/>
15. Bêta-lactamines (pénicillines - céphalosporines) [Internet]. [cité 16 mars 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/beta-lactamines-penicillines-cephalosporines>
  16. Boisson M, Mimoz O. Les nouveaux antibiotiques : qu'apportent-ils aux cliniciens ? *Prat En Anesth Réanimation* [Internet]. oct 2018 [cité 10 sept 2021];22(5):289-95. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1279796018301062>
  17. Hammami A. LES INHIBITEURS DE BETALACTAMASES; Place dans le traitement des infections ORL de l'enfant. 1991;4.
  18. Olarte-Luis T, Cáceres-Galíndez D, Cortés JA, Olarte-Luis T, Cáceres-Galíndez D, Cortés JA. New cephalosporins. *Rev Chil Infectol* [Internet]. 2018 [cité 16 mars 2021];35(5):465-75. Disponible sur: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0716-10182018000500465&lng=en&nrm=iso&tlng=en](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0716-10182018000500465&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
  19. Mahieu R, Dubée V. Nouveaux antibiotiques. *Elsevier Connect* [Internet]. 2020 [cité 16 mars 2021]; Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/aru/nouveaux-antibiotiques>
  20. Tulkens P, Van Bambeke F. *Pharmacologie et Pharmacothérapie anti-infectieuse*. :212.
  21. N'Guyen Y, Baumard S. Tétracyclines. Glycylcyclines. *EMC - Traité Médecine AKOS* [Internet]. oct 2012 [cité 11 sept 2021];7(4):1-6. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1634693912458537>
  22. Charles P-E, Dargent A, Andreu P. Nouvelles molécules anti-infectieuses. Quelle place en médecine intensive réanimation pour le tédizolide, la ceftaroline et le ceftobiprole ? *Médecine Intensive Réanimation* [Internet]. 6 avr 2017 [cité 17 mars 2021]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s13546-017-1271-2>
  23. Rifamycines - Maladies infectieuses. Édition Prof Man MSD [Internet]. [cité 17 mars 2021]; Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/bact%C3%A9riens-et-m%C3%A9dicaments-antibact%C3%A9riens/rifamycines>
  24. Stettler R, Trampuz andrej. La «deuxième vie» de la rifampicine. *Rev Médicale Suisse* [Internet]. [cité 17 mars 2021];10. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2014/RMS-N-422/La-deuxieme-vie-de-la-rifampicine>
  25. Nitrofuranes [Internet]. [cité 17 mars 2021]. Disponible sur: <https://microbiologie-clinique.com/Nitrofuranes.html>
  26. Alt S, Mitchenall LA, Maxwell A, Heide L. Inhibition of DNA gyrase and DNA topoisomerase IV of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* by aminocoumarin antibiotics. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 1 sept 2011 [cité 17 mars 2021];66(9):2061-9. Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/jac/dkr247>
  27. Prescott JF. Sulfonamides, Diaminopyrimidines, and Their Combinations. In: Giguère S, Prescott JF, Dowling PM, éditeurs. *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine* [Internet]. 1<sup>re</sup> éd. Wiley; 2013 [cité 20 mars 2021]. p. 279-94. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781118675014.ch17>
-

28. Das B, Patra S. Antimicrobials. In: Nanostructures for Antimicrobial Therapy [Internet]. Elsevier; 2017 [cité 19 mars 2021]. p. 1-22. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323461528000019>
  29. Revest M. Daptomycine : quelle utilisation ? – Update on daptomycin use. la lettre de l'infectiologie. :6.
  30. Guillot JF. Apparition et évolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques. 1989;14.
  31. Carle S. La résistance aux antibiotiques : un enjeu de santé publique important! 2010;42:16.
  32. MUYLEAERT A, MAINIL JG. Résistances bactériennes aux antibiotiques : les mécanismes et leur « contagiosité » [Internet]. liège; 2012 [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://files.zotero.net/.pdf>
  33. Courvalin P. LA RÉSISTANCE DES BACTÉRIES AUX ANTIBIOTIQUES : COMBINAISONS DE MÉCANISMES BICHIMIQUES ET GÉNÉTIQUES. Bull Académie Vét Fr [Internet]. 2008 [cité 7 avr 2021];(1):7. Disponible sur: <http://hdl.handle.net/2042/47917>
  34. ANTIBIOGRAMME [Internet]. editions ESKA-12? rue du Quatre-septembre-75002 paris 795-795 p. Disponible sur: <http://www.eska.fr>
  35. Bekhti H, Belhadi FZ. évolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques au niveau de CHU Tlemcen et l'EHS mère-enfant entre 2016 et 2018 [Internet]. [Tlemcen]: Abou Bekr Belkaid; 2019 [cité 7 avr 2021].pdf
  36. Lesens O. L'Entérocoque résistant à la vancomycine (ERV). Néphrologie Thérapeutique [Internet]. juin 2009 [cité 1 mars 2021];5:S261-4. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1769725509745560>
  37. Afssaps. Emergence des bactéries multirésistantes-importance renforcée du bon usage des antibiotiques. 2010.
  38. Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Kaye KS, Ben-Ami R, Schwartz D, Carmeli Y. Clinical and Economic Impact of Bacteremia with Extended- Spectrum- $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. avr 2006 [cité 22 févr 2021];50(4):1257-62. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1426954/>
  39. De Vallière S. Bactéries multirésistantes et voyage. Rev Médicale Suisse [Internet]. 2017 [cité 14 févr 2021];13(561). Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2017/RMS-N-561/Bacteries-multiresistantes-et-voyage>
  40. L'OMS publie une liste de bactéries contre lesquelles il est urgent d'avoir de nouveaux antibiotiques [Internet]. [cité 23 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
  41. Chenal M. Résistance aux antibiotiques : l'autre pandémie. The Conversation [Internet]. [cité 12 sept 2021]; Disponible sur: <http://theconversation.com/resistance-aux-antibiotiques-lautre-pandemie-149951>
-

42. LAGHA NEB. Etude de la résistance aux antibiotiques des entérobactéries productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre étendu (BLSE) isolées de l'hôpital de Laghouat [PhD Thesis]. 2015.
  43. Robin F, Gibold L, Bonnet R. Résistances naturelles et acquises aux  $\beta$ -lactamines chez les entérobactéries : comment les identifier en pratique quotidienne ? Rev Francoph Lab [Internet]. sept 2012 [cité 28 févr 2021];2012(445):47-58. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1773035X12716763>
  44. Vodovar D, Marcadé G, Raskine L, Malissin I, Mégarbane B. Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi : épidémiologie, facteurs de risque et mesures de prévention. Rev Médecine Interne [Internet]. nov 2013 [cité 27 févr 2021];34(11):687-93. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0248866312010867>
  45. Vora S, Auckenthaler R. Que signifie « bêtalactamases à spectre élargi » en pratique ? Rev Médicale Suisse [Internet]. [cité 27 févr 2021]; Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2009/RMS-220/Que-signifie-betalactamases-a-spectre-elargi-en-pratique>
  46. Abdallah HB, Noomen S, Khélifa ABE, Sahnoun O, Elargoubi A, Mastouri M. Profil de sensibilité aux antibiotiques des souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées dans la région de Monastir. Médecine Mal Infect [Internet]. 1 oct 2008 [cité 25 févr 2021];38(10):554-6. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X08002047>
  47. Tzika E, Ferrara D, Boehncke W-H, Toutous trella L, Barouti N. Surinfection de plaie chronique par *Pseudomonas aeruginosa*. Rev Médicale Suisse [Internet]. 2015 [cité 25 févr 2021]; Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2015/RMS-N-468/Surinfection-de-plaie-chronique-par-Pseudomonas-aeruginosa>
  48. Jeannot K, Guillard T. *Pseudomonas aeruginosa* [Internet]. [cité 26 févr 2021]. Disponible sur: [https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/07/BACTERIE\\_Pseudomonas.pdf](https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/07/BACTERIE_Pseudomonas.pdf)
  49. Barbier F, Wolff M. Multirésistance chez *Pseudomonas aeruginosa* - Vers l'impasse thérapeutique ? médecine/sciences [Internet]. 1 nov 2010 [cité 26 févr 2021];26(11):960-8. Disponible sur: <https://www.medecinesciences.org/articles/medsci/abs/2010/10/medsci20102611p960/medsci20102611p960.html>
  50. de Bentzmann S, Plésiat P. *Pseudomonas aeruginosa*: Une virulence complexe. Rev Francoph Lab [Internet]. sept 2011 [cité 25 févr 2021];2011(435):73-81. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1773035X11711042>
  51. Mérens A, Delacour H, Plésiat P, Cavallo J-D, Jeannot K. *Pseudomonas aeruginosa* et résistance aux antibiotiques. Rev Francoph Lab [Internet]. sept 2011 [cité 26 févr 2021];2011(435):49-62. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1773035X11711029>
  52. Joly-Guillou M-L, Bergogne-Bérézin E. Les bactéries du genre *Acinetobacter* revisitées : leur importance actuelle. Antibiotiques [Internet]. 1 mai 2006 [cité 26 févr 2021];8(2):94-9. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1294550106708044>
  53. Kaboré WA, Konaté A, Bako E, Serge Bagré T, Boisramé S, Chandad F, et al. Détection d'*Acinetobacter baumannii*, agent pathogène opportuniste et multirésistant dans les infections bucco-dentaires à Ouagadougou, Burkina Faso. Médecine Buccale Chir Buccale [Internet]. avr
-



- 2016 [cité 26 févr 2021];22(2):105-12. Disponible sur: <https://www.jomos.org/10.1051/mbcb/2016011>
54. Decré D. *Acinetobacter baumannii* et résistance aux antibiotiques: Un modèle d'adaptation. Rev Francoph Lab [Internet]. avr 2012 [cité 26 févr 2021];2012(441):43-52. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1773035X12714120>
55. staphylocoques [Internet]. medecine sorbonne université; [cité 23 févr 2021]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/bacterio/bacterio/POLY.Chp.3.html>
56. Daurel C, Leclercq R. L'antibiogramme de *Staphylococcus aureus*. Rev Francoph Lab [Internet]. déc 2008 [cité 24 févr 2021];2008(407):81-90. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1773035X08748706>
57. Agence de la santé publique du Canada. Fiche Technique Santé-Sécurité : Agents Pathogènes – *Staphylococcus aureus* [Internet]. aem. 2012 [cité 23 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/biosecurite-biosurete-laboratoire/fiches-techniques-sante-securite-agents-pathogenes-evaluation-risques/staphylococcus-aureus.html>
58. Livermore DM. Antibiotic resistance in staphylococci. Int J Antimicrob Agents [Internet]. nov 2000 [cité 24 févr 2021];16:3-10. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924857900002995>
59. Dumitrescu O, Dauwalder O, Boisset S, Reverdy M-É, Tristan A, Vandenesch F. Résistance aux antibiotiques chez *Staphylococcus aureus*: Les points-clés en 2010. médecine/sciences [Internet]. nov 2010 [cité 24 févr 2021];26(11):943-9. Disponible sur: <http://www.medecinesciences.org/10.1051/medsci/20102611943>
60. Quincampoix JC, Mainardi JL. Mécanismes de résistance des cocci à Gram positif. :9.
61. Lina G, Cattoir V. Les bactéries à Gram positives multirésistantes : probabilités de résistance ? Que craindre ? Bull Académie Natl Médecine [Internet]. mars 2014 [cité 25 févr 2021];198(3):427-38. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001407919313123>
62. Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-Resistant Enterococci. Clin Microbiol Rev [Internet]. oct 2000 [cité 28 févr 2021];13(4):686-707. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC88957/>
63. Cattoir V, Leclercq R. Les entérocoques résistants aux glycopeptides. médecine/sciences [Internet]. 1 nov 2010 [cité 1 mars 2021];26(11):936-42. Disponible sur: <https://www.medecinesciences.org/articles/medsci/abs/2010/10/medsci20102611p936/medsci20102611p936.html>
64. Robert J. Conduite à tenir devant un malade porteur d'un entérocoque résistant à la vancomycine. Réanimation [Internet]. juin 2007 [cité 1 mars 2021];16(3):259-62. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1624069307000394>
65. Ruppé E. Épidémiologie des bêta-lactamases à spectre élargi : l'avènement des CTX-M. Antibiotiques [Internet]. mars 2010 [cité 10 mars 2021];12(1):3-16. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S129455011000004X>
-

66. comité sur les infections nosocomiales du Québec (CINQ). Mesures de prévention et de contrôle de la transmission des bacilles gram négatif multirésistant dans les milieux de soins aigus au Québec [Internet]. 2015 [cité 9 mars 2021]. Disponible sur: [https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/2022\\_Prevention\\_Controle\\_Transmission\\_Gram.pdf](https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/2022_Prevention_Controle_Transmission_Gram.pdf)
  67. Ouédraogo A-S, Pierre H, Bañuls A-L, Ouédraogo R, Sylvain G. Emergence and spread of antibiotic resistance in West Africa: Contributing factors and threat assessment. *Med Sante Trop.* 1 avr 2017;27:147-54.
  68. El Bouamri MC, Arsalane L, Kamouni Y, Berraha M, Zouhair S. Évolution récente du profil épidémiologique des entérobactéries uropathogènes productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre élargi à Marrakech, Maroc. *Prog En Urol.* 2014;24(7):451-5.
  69. RAHAL K, TALI MAAMAR H, BOUDOUANE M, MISSOUM MFK, BENSLIMANI A. Surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques. 18<sup>ème</sup> rapport d'évaluation 2017. Algérie; 2018 p. 157.
  70. European centre for disease prevention and control. *pseudomonas aeruginosa.* 2019.
  71. surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2019.pdf [Internet]. 2020 [cité 6 mars 2021] p. 28. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2019.pdf>
  72. Vaux S, Nguyen E, Alleaume S, Blanckaert K, Galas M, Poujol I, et al. Signalement des infections nosocomiales à *Acinetobacter baumannii* résistant à l'imipénème, France, août 2001-mai 2011. *Bull Epidemiol Hebdo* 31–32. 2012;355-60.
  73. Forestier E, Rémy V, Mohseni-Zadeh M, Lesens O, Jauhlac B, Christmann D, et al. Bactériémies à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline: aspects épidémiologiques et thérapeutiques récents. *Rev Médecine Interne* [Internet]. 1 nov 2007 [cité 7 mars 2021];28(11):746-55. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866306007934>
  74. Benouda A, Elhamzoui S. STAPHYLOCOCCUS AUREUS : EPIDEMIOLOGIE ET PREVALENCE DES SOUCHES RESISTANTES A LA METHICILLINE (SARM) AU MAROC. *STAPHYLOCOCCUS AUREUS.* 3:6.
  75. Stefani S, Chung DR, Lindsay JA, Friedrich AW, Kearns AM, Westh H, et al. Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): global epidemiology and harmonisation of typing methods. *Int J Antimicrob Agents.* avr 2012;39(4):273-82.
  76. Falagas ME, Karageorgopoulos DE, Leptidis J, Korbila IP. MRSA in Africa: Filling the Global Map of Antimicrobial Resistance. *PLOS ONE* [Internet]. 29 juill 2013 [cité 7 mars 2021];8(7):e68024. Disponible sur: [://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0068024](https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0068024)
  77. Bourdon N. Épidémiologie de la résistance aux antibiotiques chez les entérocoques en France. *J Anti-Infect* [Internet]. mars 2011 [cité 6 mars 2021];13(1):2-11. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2210654510001110>
  78. Comité de surveillance provinciale des infections nosocomiales (SPIN-ERV). Surveillance provinciale des infections à entérocoque résistant à la vancomycine au Québec [Internet]. 2017. Disponible sur: <http://www.inspq.qc.ca>
-

79. Lipke V, Emerson C, McCarthy C, Briggs-Hagen M, Farley J, Verani AR, et al. Highlighting the need for more infection control practitioners in low- and middle-income countries. *Public Health Action*. :4.
  80. Merah A. L'information sur la santé en Algérie. Etude d'une expérience réussie mais isolée. *Enjeux Inf Commun* [Internet]. 2009 [cité 19 mars 2021];2009(1):63. Disponible sur: <http://www.cairn.info/revue-les-enjeux-de-l-information-et-de-la-communication-2009-1-page-63.htm?ref=doi>
  81. AMHIS W. Algérie : Programme de Prévention et de Contrôle des Infections à Bactéries Multi-Résistantes en milieu de soins.
  82. Gaudin C, Bonnardel N, Pellegrin L, Chaudet H. Les activités de gestion d'alerte épidémiologique : les transformations induites par l'utilisation d'un système de surveillance en temps réel. *Perspect Interdiscip Sur Trav Santé* [Internet]. 1 mai 2012 [cité 28 mars 2021];(14-1). Disponible sur: <http://journals.openedition.org/pistes/816>
  83. Astagneau P, Ancelle T. *Surveillance épidémiologique: Principes, méthodes et applications en santé publique*. Lavoisier; 2011. 387 p.
  84. ANTIBIOGRAMME [Internet]. Editions ESKA-12, rue du Quatre-Septembre-75002 Paris795. 795 p. Disponible sur: <http://www.eska.fr>
  85. Le comité de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN) [Internet]. Ramsay Générale de Santé. [cité 29 mars 2021]. Disponible sur: <https://hopital-prive-clairval-marseille.ramsaygds.fr/pr%C3%A9sentation-%C3%A9tablissement/le-comit%C3%A9-de-lutte-contre-les-infections-nosocomiales-clin>
  86. Vidal A. *Lutte contre les infections nosocomiales: élaboration d'un outil de rétro-information à destination de la communauté médicale du centre hospitalier de Lunéville*. :193.
  87. *Système mondial de surveillance de la résistance aux antimicrobiens PDF*. Organisation mondiale de la santé 2016. [Internet]. 2016 [cité 28 mars 2021]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/247196/9789242549409-fre.pdf?sequence=1>
  88. OMS | *Système mondial de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (GLASS)* [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 29 mars 2021]. Disponible sur: <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/surveillance/glass/fr/>
  89. Réseau européen de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques (EARS-Net) : résultats 2001–2010 pour la France et place en Europe. *J Pédiatrie Puériculture* [Internet]. févr 2013 [cité 28 mars 2021];26(1):73-8. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0987798312001685>
  90. *Résistance aux anti microbiens: Plan national et sensibilisation* [Internet]. Pharmainvest SPA. 2018 [cité 29 mars 2021]. Disponible sur: <https://pharmainvest.dz/resistance-aux-anti-microbiens-plan-national-et-sensibilisation/>
  91. *Résistance bactérienne aux antibiotiques. Données de l'observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne (ONERBA)*. *Médecine Mal Infect* [Internet]. mars 2005 [cité 29 mars 2021];35(3):155-69. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0399077X0400201X>
-

92. Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR) [Internet]. [cité 29 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/surveillance/central-asian-and-european-surveillance-of-antimicrobial-resistance-caesar>
  93. Salian VS, Wright JA, Vedell PT, Nair S, Li C, Kandimalla M, et al. COVID-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies. *Mol Pharm* [Internet]. 19 janv 2021 [cité 26 avr 2021]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7839412/>
  94. Samudrala PK, Kumar P, Choudhary K, Thakur N, Wadekar GS, Dayaramani R, et al. Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 15 sept 2020 [cité 6 mai 2021];883:173375. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7366121/>
  95. Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *Rev Med Interne* [Internet]. juin 2020 [cité 6 mai 2021];41(6):375-89. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7250743/>
  96. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 28 oct 2020 [cité 7 mai 2021];1-16. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7592455/>
  97. Segondy M. Les Coronavirus humains. *Rev Francoph Lab* [Internet]. nov 2020 [cité 7 mai 2021];2020(526):32-9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7604068/>
  98. Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmaeilzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *J Gene Med* [Internet]. févr 2021 [cité 7 mai 2021];23(2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7883242/>
  99. Sophie T. Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2. 2020;135.
  100. Nisole S, Saulnier A, Gatignol A. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Should we target the virus, the cell or the disease? *Virologie* [Internet]. 1 mai 2020 [cité 9 mai 2021];24(3):135-41. Disponible sur: [http://www.jle.com/en/revues/vir/e-docs/syndrome\\_respiratoire\\_aigu\\_severe\\_du\\_au\\_coronavirus\\_2\\_sras\\_cov\\_2\\_faut\\_il\\_cibler\\_le\\_virus\\_la\\_cellule\\_ou\\_la\\_maladie\\_\\_318121/article.phtml?tab=texte](http://www.jle.com/en/revues/vir/e-docs/syndrome_respiratoire_aigu_severe_du_au_coronavirus_2_sras_cov_2_faut_il_cibler_le_virus_la_cellule_ou_la_maladie__318121/article.phtml?tab=texte)
  101. INSERM. Des mutations rendant le SARS-CoV-2 plus dangereux, vraiment ? Salle de presse | Inserm [Internet]. 12 oct 2020 [cité 24 sept 2021]; Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/des-mutations-rendant-le-sars-cov-2-plus-dangereux-vraiment/41099/>
  102. CNR virus des infections respiratoires et Santé publique France. Analyse de risque liée aux variants émergents de SARS-COV-2, 12/05/21. :14.
  103. CNR virus des infections respiratoires et Santé publique France. Analyse de risque sur les variants émergents du SARS-CoV-2 (25/08/21). :10.
  104. CNR virus des infections respiratoires et Santé publique France. Analyse de risque liée aux variants émergents de SARS-COV-2, 08/09/2021. :10.
-

105. Par Aubin Laratte Le 1 septembre 2021, Modifié Le 2 Septembre 2021. Covid-19 : ce qu'il faut savoir sur le variant «Mu», qui pourrait résister au vaccin. leparisien.fr [Internet]. 1 sept 2021 [cité 25 sept 2021]; Disponible sur: <https://www.leparisien.fr/societe/sante/covid-19-ce-qui-faut-savoir-sur-le-variant-mu-qui-pourrait-echapper-a-la-vaccination-01-09-2021-T3E35GJPFJF2NIMVLDDD7CTCAU.php>
  106. Variant Lambda du Covid : origine, dangers, France, vaccin. [cité 25 sept 2021]; Disponible sur: <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2729339-variant-lambda-covid-perou-origine-dangers-vaccin-pfizer-efficace-france/>
  107. Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant. Une mise au point au cœur de la pandémie. Rev Médecine Interne [Internet]. mai 2020 [cité 10 mai 2021];41(5):308-18. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0248866320301193>
  108. Desvaux É, Faucher J-F. Covid-19 : aspects cliniques et principaux éléments de prise en charge. Rev Francoph Lab [Internet]. nov 2020 [cité 9 mai 2021];2020(526):40-7. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1773035X20303129>
  109. Dinakaran D, Manjunatha N, Naveen Kumar C, Suresh BM. Neuropsychiatric aspects of COVID-19 pandemic: A selective review. Asian J Psychiatry [Internet]. oct 2020 [cité 10 mai 2021];53:102188. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7261092/>
  110. Murk W, Gierada M, Fralick M, Weckstein A, Klesh R, Rassen JA. Analyse d'ensemble des complications de la COVID-19 : étude d'auto-appariement pré- et post-exposition. CMAJ Can Med Assoc J [Internet]. 15 mars 2021 [cité 25 sept 2021];193(11):E389-98. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8096397/>
  111. Giannini sandro. NEW FACT? Reason for coronavirus lethality is heart problem not lungs, says Italian doctor. 11 avr 2020 [cité 10 mai 2021]; Disponible sur: <https://www.ibtimes.sg/new-fact-reason-coronavirus-lethality-heart-problem-not-lungs-says-italian-doctor-42838>
  112. Taleghani N, Taghipour F. Diagnosis of COVID-19 for controlling the pandemic: A review of the state-of-the-art. Biosens Bioelectron [Internet]. 15 févr 2021 [cité 19 mai 2021];174:112830. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7694563/>
  113. organisation mondiale de la santé. Détection des antigènes à l'aide de tests immunologiques rapides pour le diagnostic de l'infection à SARS-CoV-2. In 2020 [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334409/WHO-2019-nCoV-Antigen\\_Detection-2020.1-fre.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334409/WHO-2019-nCoV-Antigen_Detection-2020.1-fre.pdf)
  114. Alain H. La PCR en temps réel: principes et applications. Moroc Soc Biol Can. :11.
  115. Toby Le AW. Comprendre les tests RT-PCR et leurs résultats – Centre de collaboration nationale des maladies infectieuses [Internet]. 2021 [cité 21 mai 2021]. Disponible sur: <https://ccnmi.ca/publications/comprendre-les-tests-rt-pcr-et-leurs-resultats/>
  116. Puce à ADN. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 22 mai 2021]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Puce\\_%C3%A0\\_ADN&oldid=181461149](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Puce_%C3%A0_ADN&oldid=181461149)
  117. Yang Y, Islam MS, Wang J, Li Y, Chen X. Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Patients Infected with 2019-New Coronavirus (SARS-CoV-2): A Review and Perspective. Int J Biol
-

- Sci [Internet]. 15 mars 2020 [cité 31 mai 2021];16(10):1708-17. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7098036/>
118. Amawi H, Abu Deiab GI, A Aljabali AA, Dua K, Tambuwala MM. COVID-19 pandemic: an overview of epidemiology, parthenogenesis, diagnostics and potential vaccines and therapeutics. *Ther Deliv* [Internet]. [cité 31 mai 2021]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7222554/>
119. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 6 oct 2020 [cité 31 mai 2021];1-14. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7537588/>
120. Matusik É, Ayadi M, Picard N. Covid-19, prise en charge, pistes thérapeutiques et vaccinales. *Actual Pharm* [Internet]. oct 2020 [cité 31 mai 2021];59(599):27-33. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7442000/>
121. OMS. Prise en charge clinique de la COVID-19 [Internet]. 2020. Disponible sur: WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-fre.pdf
122. Moretto F, Sixt T, Abdallahoui M, Devilliers H, Chavanet P, Catherine F, et al. Intérêt des antibiotiques au cours de la COVID-19. *Médecine Mal Infect* [Internet]. sept 2020 [cité 23 mars 2021];50(6):S93. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0399077X20303528>
123. Collienne C, Castanares-Zapatero D, Apraxine M, Beauloye C, Capes A, Castelein T, et al. Prise en charge aux soins intensifs des patients pour insuffisance respiratoire liée au COVID-19. :7.
124. Matusik É, Ayadi M, Picard N. Covid-19, prise en charge, pistes thérapeutiques et vaccinales. *Actual Pharm* [Internet]. oct 2020 [cité 23 mars 2021];59(599):27-33. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0515370020302986>
125. Azithromycine et coronavirus : posologie, avis, effets secondaires... [Internet]. [cité 23 mars 2021]. Disponible sur: <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2631581-azithromycine-coronavirus-antibiotique-traitement-covid-19-efficacite-effets-secondaires-posologie-prix-dose/>
126. Abdel H. Labidi MD. Un nouveau protocole pour un traitement potentiel des infections dues à Covid-19 [Internet]. OSF Preprints; 2020 [cité 23 mars 2021]. Disponible sur: <https://osf.io/dzhsy/>
127. Dr Yahi. L'antibiothérapie spécifique adaptée. BERTI Editions, 1997. 1997.
128. Cefazoline mylan 1 g, poudre pour solution injectable (im-iv), [Internet]. [cité 24 avr 2021]. Disponible sur: <https://sante.lefigaro.fr/medicaments/3554118-cefazoline-1g-mylan-pdr-im-iv-fl-1>
129. Résumé des caractéristiques du produit - CEFTAZIDIME PANPHARMA 2 g, poudre pour solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 24 avr 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60550493&typedoc=R>
-

130. organisation mondiale de la santé. Nouveau coronavirus (2019-nCoV): conseils au grand public [Internet]. 2021 [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>
  131. organisation mondiale de la santé. Vaccins contre la COVID-19 [Internet]. [cité 8 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines>
  132. Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès [Internet]. [cité 13 juin 2021]. Disponible sur: <http://www.mesvaccins.net/web/diseases/57-covid-19>
  133. Bauduer F. La pandémie de COVID-19 : retour vers le futur ou le combat sans fin entre l'Homme et les microbes. Presse Médicale Form [Internet]. déc 2020 [cité 20 mars 2021];1(6):655-62. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2666479820302688>
  134. COVID-19 : l'OMS alerte sur les résistances aux antibiotiques en Europe – [Internet]. ONU France. 2020 [cité 20 mars 2021]. Disponible sur: <https://unric.org/fr/covid-19-loms-alerte-sur-les-resistances-aux-antibiotiques-en-europe/>
  135. Un nombre record de pays communiquent des données révélant des taux inquiétants de résistance aux antimicrobiens [Internet]. [cité 20 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/01-06-2020-record-number-of-countries-contribute-data-revealing-disturbing-rates-of-antimicrobial-resistance>
  136. Alizon S, Michalakakis Y, Sofonea MT. Évolution de la virulence et COVID-19 [Internet]. Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) ; Institut de recherche pour le développement (IRD) ; Université de Montpellier (UM), FRA.; 2020 août [cité 20 mars 2021]. Report No.: 12. Disponible sur: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02950712>
  137. COVID and AMR [Internet]. PharmExec. [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.pharmexec.com/view/covid-and-amr-crisis-reframes-antibiotics-fight>
  138. Arshad M, Mahmood SF, Khan M, Hasan R. Covid -19, misinformation, and antimicrobial resistance. BMJ [Internet]. 24 nov 2020 [cité 17 mai 2021];371:m4501. Disponible sur: <https://www.bmj.com/content/371/bmj.m4501>
  139. Junot H, Méloni C, Bleibtreu A, Robert A. Impact de la pandémie COVID-19 sur les consommations hospitalières en antibiotiques, étude monocentrique d'un ESR métropolitain. Médecine Mal Infect [Internet]. sept 2020 [cité 23 mars 2021];50(6):S94. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0399077X20303541>
  140. Résistance aux antimicrobiens [Internet]. [cité 20 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
  141. Chenal M. Résistance aux antibiotiques : l'autre pandémie [Internet]. The Conversation. [cité 20 mars 2021]. Disponible sur: <http://theconversation.com/resistance-aux-antibiotiques-lautre-pandemie-149951>
  142. KENZ, Elmehdi. Résistance des bactéries aux antibiotiques dans le milieu extrahospitalier dans la ville de Kenitra.html [Internet]. 2017. Disponible sur: <http://hdl.handle.net/123456789/15975>
-

143. Krir a., Dhraief S, Messadi AA, Thabet L. Profil bactériologique et résistance aux antibiotiques des bactéries isolées dans un service de réanimation des brûlés durant sept ans. *Ann Burns Fire Disasters*. 30 sept 2019;32(3):197-202.
  144. Moutachakir M, Chinbo M, Elkhoudri N, Soraa N. La résistance aux antibiotiques chez les entérobactéries uropathogènes en milieu pédiatrique au CHU de Marrakech. *J Pédiatrie Puériculture*. 1 févr 2015;28(1):16-22.
  145. Goro, Aboubacar A. Etude de la résistance aux antibiotiques des entérobactéries isolées à Bamako de janvier 2020 à juin 2020.html [Internet]. 2021. Disponible sur: <http://portal.mueblesplacencia.com/bitstream/handle/123456789/4658/21P53.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
  146. Dembélé S. Etude de la résistance aux antibiotiques des souches de *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii* isolées en routine à l'INRSP de Bamako. [Internet] [Thesis]. USTTB; 2021 [cité 24 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/4768>
  147. Elhousni A. Evolution sur six ans (2006-2011) de la resistance aux antibiotiques d'acinetobacter baumannii en reanimation de l'hôpital militaire d'instruction mohammed v de rabat [Internet] [Thesis]. 2011 [cité 23 sept 2021]. Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/1897>
  148. Andreas K. Evolution actuelle des résistances aux antibiotiques en Suisse. 2018 46 [Internet]. 14 nov 2018 [cité 24 sept 2021];(46). Disponible sur: <https://medicalforum.ch/fr/detail/doi/fms.2018.03404>
  149. Aissou, Meriem, Bousnane, Nour El Houda, Kaoueche, S. Université d'Oum-El-Bouaghi\_ Etude de la résistance aux antibiotiques des souches *Staphylococcus aureus* isolées du milieu hospitalier.html [Internet]. Université Oum El Bouaghi; 2018. Disponible sur: <http://hdl.handle.net/123456789/5447>
  150. Antibiotiques et résistance bactérienne : une infection virale respiratoire évitée, c'est un antibiotique préservé ! nov 2020;11.
  151. Armand-Lefèvre L. La résistance en ville, mythe ou réalité ? La menace des entérobactéries productrices de BLSE. *J Anti-Infect*. 1 mars 2017;19(1):1-6.
  152. NYALEDOME, Ablavi Inès. *Pseudomonas aeruginosa* \_ EPIDEMIOLOGIE ET ETAT ACTUEL DES RESISTANCES à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V..html [Internet]. 2016. Disponible sur: <http://hdl.handle.net/123456789/15146>
  153. Frigui S, Messadi AA, Thabet L. Colonisation Et Infection À *Pseudomonas Aeruginosa* Dans Un Service De Réanimation Des Brûlés: Étude Sur 8 Ans. *Ann Burns Fire Disasters*. 31 déc 2020;33(4):304-11.
  154. Trabelsi B, Hajjej Z, Meddeb B, Labben I, Gharsallah H, Ferjani M. Caractéristiques clinico-épidémiologiques des infections à *Acinetobacter baumannii* en réanimation. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 1 sept 2014;33:A223-4.
  155. Bonnet E, Galinier JL, Fontenel B, Léger P. Analyse de 9221 souches bactériennes issues de prélèvements de plaies chroniques infectées, évolution de la résistance sur 7 ans. *Médecine Mal Infect*. juin 2018;48(4):S39-40.
-



156. Vuichard-Gysin D, Schlegel M, Troillet N, Senn L, Marschall J, Blanc D, et al. Recommandations provisoires d'experts à l'intention des établissements de soins pour lutter contre la propagation des entérocoques résistants à la vancomycine (VRE) en Suisse. :19.
  157. Covid-19 et résistance aux antibiotiques : parallèles, liens, conséquences - NFP [Nr.] [Internet]. [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: <http://www.nfp72.ch/fr/News/Pages/201118-news-nfp72-covid-19-et-resistance-aux-antibiotiques-paralleles-liens-consequences.aspx>
  158. Hollen E. Les bactéries antibiorésistantes montent en puissance pendant la pandémie [Internet]. Futura. [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/actualites/coronavirus-bacteries-antibioresistantes-montent-puissance-pendant-pandemie-80656/>
  159. Lemenand O, Coeffic T, Thibaut S, Caillon J, Birgand G. Impact de la pandémie de COVID-19 sur la résistance aux antibiotiques en soins de ville et en Ehpad en France. *Infect Dis Now*. 1 août 2021;51(5, Supplement):S19.
  160. David HB. Connaissances actuelles concernant l'utilisation des antibiotiques. 2020 47 [Internet]. 18 nov 2020 [cité 28 sept 2021];(47). Disponible sur: <https://medicalforum.ch/de/detail/doi/smf.2020.08634>
  161. Diamantis S, Rouyer M, Strazulla A, Monnet F, Lekens B. Analyse des prescriptions d'antibiotiques des médecins généralistes en France durant la pandémie de COVID-19, à partir d'un logiciel de prescription. *Med Mal Infect*. sept 2020;50(6):S94.
  162. Deschamps M, Colombier M, Lesprit P, Zuber B, Devaquet J. Optimisation du bon usage des antibiotiques chez les patients COVID 19 hospitalisés après actualisation des recommandations. *Infect Dis Now*. 1 août 2021;51(5, Supplement):S31.
  163. RAHAL K, BENSLIMANI A, TALI MAAMAR H, MISSOUM MFK, BENAMROUCHE N, AMMARI H, et al. Standardisation des tests de sensibilité aux antibiotiques à l'échelle nationale. 2020.
-

## Résumé

**Introduction :** L'antibiorésistance est un enjeu de santé publique qui peut être exacerbé par l'utilisation excessive et anarchique des antibiotiques caractérisant la pandémie Covid 19.

**Objectif :** Evaluer l'impact de la pandémie Covid 19 sur la résistance aux antibiotiques.

**Matériel et méthodes :** Il s'agit d'une étude historico-prospective menée sur 2616 souches bactériennes isolées de différents prélèvements reçus au laboratoire de microbiologie du CHU-Tlemcen de Janvier 2019 au 31 Juillet 2021. Les données ont été collectées à partir des fiches d'antibiogrammes saisies préalablement sur le logiciel Whonet.

**Résultats :** On a constaté que les entérobactéries occupaient toujours le premier rang 61,39% (dont 43,78% étaient des *Escherichia coli* et 12,69% étaient des *Klebsiella pneumoniae*), avec une résistance marquée pour CZO 79,02%, CIP 48,80% en 2019, AMC 62,74% et CTX 48,60% en 2020. Le taux de résistance chez *Pseudomonas aeruginosa* a diminué pour la CAZ 32,40%, l'AMK 3,20% et la GEN 8,30%, tandis que les souches d'*Acinetobacter baumannii* ont été toto-résistantes en 2021. Pour *Staphylococcus aureus*, les taux de résistance ont diminué pour FOX 39,10%, OFX 19% et ERY 20,80%, par contre celui à la CIP a augmenté à 22,20%. Idem pour *Streptococcus spp*, une diminution de la résistance a été observée pour OFX 20,90% et ERY 53,50% tandis que celle d'*Enterococcus spp* a augmenté pour GEH 25% et ERY 78,60% en 2021. Concernant l'impact de la pandémie Covid 19, la résistance bactérienne a diminué pour l'AMC 47,79% et CTX 23,17% en 2021 tandis que celle de l'IPM 11,75%, CIP 33,05% et ERY 55,53% a augmenté.

**Conclusion :** Une collaboration multidisciplinaire est souhaitable sur une longue durée afin d'établir un profil épidémiologique plus précis sur l'antibiorésistance toute en veillant à voir l'impact de la Covid 19.

**Mots clés :** Antibiorésistance, Covid 19, BMR, CHU-Tlemcen.

## Abstract

**Introduction:** Antibiotic resistance is a public health issue that may be exacerbated by the excessive and uncontrolled use of antibiotics characterising the Covid 19 pandemic.

**Objective:** To assess the impact of the Covid 19 pandemic on antibiotic resistance.

**Material and methods:** This is a historical-prospective study conducted on 2616 bacterial strains isolated from different samples received at the microbiology laboratory of the UHC-Tlemcen from January 2019 to July 31, 2021. The data were collected from the antibiogram forms previously entered on the Whonet software.

**Results:** Enterobacteriaceae still ranked first 61.39% (of which 43.78% were *Escherichia coli* and 12.69% were *Klebsiella pneumoniae*), with a marked resistance for CZO 79.02%, CIP 48.80% in 2019, AMC 62.74% and CTX 48.60% in 2020. The resistance rate in *Pseudomonas aeruginosa* decreased for CAZ 32.40%, AMK 3.20% and GEN 8.30%, while *Acinetobacter baumannii* strains were totally resistant in 2021. For *Staphylococcus aureus*, resistance rates decreased for FOX 39.10%, OFX 19% and ERY 20.80%, while resistance to CIP increased to 22.20%. Similarly for *Streptococcus spp*, a decrease in resistance was observed for OFX 20.90% and ERY 53.50%, while *Enterococcus spp* resistance increased for GEH 25% and ERY 78.60% in 2021. Regarding the impact of the Covid 19 pandemic, bacterial resistance decreased for AMC 47.79% and CTX 23.17% in 2021 while that of IPM 11.75%, CIP 33.05% and ERY 55.53% increased.

**Conclusion:** A multidisciplinary collaboration is desirable over a long period of time in order to establish a more precise epidemiological profile on antibiotic resistance while ensuring that the impact of Covid 19 is seen.

**Key words:** Antibiotic resistance, Covid 19, MDR, UHC-Tlemcen.

## ملخص

**المقدمة:** مقاومة المضادات الحيوية هي مشكلة صحية عامة يمكن أن تتفاقم بسبب الاستخدام المفرط والغير الصحيح للمضادات الحيوية الذي ميز جائحة كوفيد 19.

**الهدف:** تقييم تأثير جائحة كوفيد 19 على مقاومة المضادات الحيوية.

**المواد والطرق:** تم اجراء دراسة تاريخية مستقبلية (من 1 يناير 2019 الى 31 جويلية 2021) على 2616 سلالة بكتيرية معزولة من مختلف العينات التي تم استلامها في مختبر الاحياء الدقيقة للمركز الجامعي لولاية تلمسان. جمعت البيانات التي تم إدخالها في برنامج Whonet من ملفات نتائج اختبار حساسية البكتيريا للمضادات الحيوية.

**النتائج:** لاحظنا ان البكتيريا المعوية احتلت دائما المرتبة الأولى من حيث نسبة البكتيريا المعزولة 61.39% (منها 43.78% من الاشريشيا القولونية و 12.69% من الكلبسيلا الرئوية) مع نسبة مقاومة أكثر وضوحا لسيفازولين ب 79.02% و 48.80% لسبيروفلوكساسين سنة 2019، 62.74% للاموكسيسيلين/حمض الكالافونيك و 48.60% لسيفوتاكسيم سنة 2021. انخفضت نسبة المقاومة لدى الزائفة الزنجرية لكل من السيفتازيديم 32.40%، الأميكاسين 3.20%، الجنتاميسين 8.30% في عام 2021 بينما كانت بكتيريا الراكدة البومانية متعددة المقاومة سنة 2021. انخفضت كذلك نسبة المقاومة لدى العقنوديات الذهبية لكل من السيفوكسيبتين 39.10%، الاوفلوكساسين 19% والابريرثروميسين 20.80% بينما ارتفعت لسبيروفلوكساسين 22.20% سنة 2021. وبالمثل لدى المكورات العنقودية حيث انخفضت المقاومة للاوفلوكساسين 20.90% وللايريرثروميسين 53.50%. بينما انخفضت نسبة المقاومة لدى المكورات المعوية لجنتاميسين عالي المستوى 25% وللايريرثروميسين 78.60%. فيما يتعلق بتأثير وباء كوفيد 19، انخفضت المقاومة البكتيرية للاموكسيسيلين/حمض الكالافونيك 47.79%، لسيفوتاكسيم 23.17% بينما زادت مقاومة للاميبينيم 11.75%، لسبيروفلوكساسين 33.05% وللايريرثروميسين 55.53% عام 2021.

**الخلاصة:** تعاون متعدد التخصصات على المدى الطويل أمر مرغوب فيه من اجل انشاء لمحمة وبائية أكثر دقة حول المقاومة البكتيرية للمضادات الحيوية مع اتباع تأثير كوفيد 19 عليها.

**الكلمات المفتاحية:** المقاومة البكتيرية للمضادات الحيوية، كوفيد 19، البكتيريا متعددة المقاومة، المركز الاستشفائي الجامعي لولاية تلمسان.