



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2024

Thèse N° 154

Guide d'interprétation de l'antibiogramme pour le clinicien

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 24/04/2024

PAR

Mlle. Boufenzi Nouhaïla

Née le 19/07/1998 à Guelmim

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Antibiogramme – CA-SFM/ EUCAST – Résistance – Sensibilité – Antibiothérapie

JURY

Mr.	S. ZOUHAIR Professeur de Microbiologie-Virologie	PRÉSIDENT
Mme.	L. ARSALANE Professeur de Microbiologie-Virologie	RAPPORTEUR
Mr.	E. EL MEZOUARI Professeur de Parasitologie-Mycologie	} JUGES
Mr.	A. BELHADJ Professeur d'Anesthésie et de Réanimation	



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

{ رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ
الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ
وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ وَأَصْلِحْ
لِي فِي ذُرِّيَّتِي إِنِّي تُبْتُ إِلَيْكَ
وَإِنِّي مِنَ الْمُسْلِمِينَ }

سورة الأحقاف

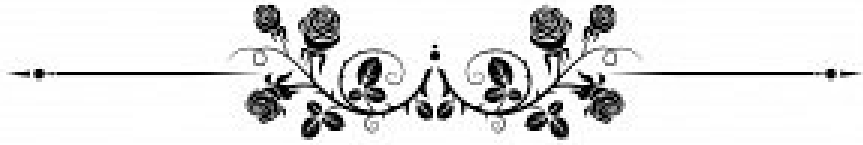


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



LISTE DES PROFESSEURS



**UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH**

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyenne à la Recherche et la Coopératio

: Pr. Hanane RAISS

Vice doyenne aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Ghizlane DRAISS

Vice doyen chargé de la Pharmacie

: Pr. Said ZOUHAIR

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGL

LISTE NOMINATIVE DU PERSONNEL ENSEIGNANTS CHERCHEURS PERMANANT

N°	Nom et Prénom	Cadre	Spécialité
01	BOUSKRAOUI Mohammed (Doyen)	P.E.S	Pédiatrie
02	CHOULLI Mohamed Khaled	P.E.S	Neuro pharmacologie
03	KHATOURI Ali	P.E.S	Cardiologie
04	NIAMANE Radouane	P.E.S	Rhumatologie
05	AIT BENALI Said	P.E.S	Neurochirurgie
06	KRATI Khadija	P.E.S	Gastro-entérologie
07	SOUMMANI Abderraouf	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
08	RAJI Abdelaziz	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
09	KISSANI Najib	P.E.S	Neurologie
10	SARF Ismail	P.E.S	Urologie
11	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	P.E.S	Ophtalmologie
12	AMAL Said	P.E.S	Dermatologie

13	ESSAADOUNI Lamiaa	P.E.S	Médecine interne
14	MANSOURI Nadia	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
15	MOUTAJ Redouane	P.E.S	Parasitologie
16	AMMAR Haddou	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
17	ZOUHAIR Said	P.E.S	Microbiologie
18	CHAKOUR Mohammed	P.E.S	Hématologie biologique
19	EL FEZZAZI Redouane	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
20	YOUNOUS Said	P.E.S	Anesthésie-réanimation
21	BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	P.E.S	Chirurgie générale
22	ASMOUKI Hamid	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
23	BOUMZEBRA Drissi	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
24	CHELLAK Saliha	P.E.S	Biochimie-chimie
25	LOUZI Abdelouahed	P.E.S	Chirurgie-générale
26	AIT-SAB Imane	P.E.S	Pédiatrie
27	GHANNANE Houssine	P.E.S	Neurochirurgie
28	ABOULFALAH Abderrahim	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
29	OULAD SAIAD Mohamed	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
30	DAHAMI Zakaria	P.E.S	Urologie
31	EL HATTAOUI Mustapha	P.E.S	Cardiologie
32	ELFIKRI Abdelghani	P.E.S	Radiologie
33	KAMILI El Ouafi El Aouni	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
34	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	P.E.S	Pédiatrie (Néonatalogie)
35	MATRANE Aboubakr	P.E.S	Médecine nucléaire
36	AIT AMEUR Mustapha	P.E.S	Hématologie biologique
37	AMINE Mohamed	P.E.S	Epidémiologie clinique

38	EL ADIB Ahmed Rhassane	P.E.S	Anesthésie-réanimation
39	ADMOU Brahim	P.E.S	Immunologie
40	CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	P.E.S	Radiologie
41	TASSI Noura	P.E.S	Maladies infectieuses
42	MANOUDI Fatiha	P.E.S	Psychiatrie
43	BOURROUS Monir	P.E.S	Pédiatrie
44	NEJMI Hicham	P.E.S	Anesthésie-réanimation
45	LAOUAD Inass	P.E.S	Néphrologie
46	EL HOUDZI Jamila	P.E.S	Pédiatrie
47	FOURAJI Karima	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
48	ARSALANE Lamiae	P.E.S	Microbiologie-virologie
49	BOUKHIRA Abderrahman	P.E.S	Biochimie-chimie
50	KHALLOUKI Mohammed	P.E.S	Anesthésie-réanimation
51	BSISS Mohammed Aziz	P.E.S	Biophysique
52	EL OMRANI Abdelhamid	P.E.S	Radiothérapie
53	SORAA Nabila	P.E.S	Microbiologie-virologie
54	KHOUCANI Mouna	P.E.S	Radiothérapie
55	JALAL Hicham	P.E.S	Radiologie
56	OUALI IDRISSE Mariem	P.E.S	Radiologie
57	ZAHLANE Mouna	P.E.S	Médecine interne
58	BENJILALI Laila	P.E.S	Médecine interne
59	NARJIS Youssef	P.E.S	Chirurgie générale
60	RABBANI Khalid	P.E.S	Chirurgie générale
61	HAJJI Ibtissam	P.E.S	Ophtalmologie
62	EL ANSARI Nawal	P.E.S	Endocrinologie et maladies métabolique

63	ABOU EL HASSAN Taoufik	P.E.S	Anesthésie-réanimation
64	SAMLANI Zouhour	P.E.S	Gastro-entérologie
65	LAGHMARI Mehdi	P.E.S	Neurochirurgie
66	ABOUSSAIR Nisrine	P.E.S	Génétique
67	BENCHAMKHA Yassine	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
68	CHAFIK Rachid	P.E.S	Traumato-orthopédie
69	MADHAR Si Mohamed	P.E.S	Traumato-orthopédie
70	EL HAOURY Hanane	P.E.S	Traumato-orthopédie
71	ABKARI Imad	P.E.S	Traumato-orthopédie
72	EL BOUIHI Mohamed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
73	LAKMACHI Mohamed Amine	P.E.S	Urologie
74	AGHOUTANE El Mouhtadi	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
75	HOCAR Ouafa	P.E.S	Dermatologie
76	EL KARIMI Saloua	P.E.S	Cardiologie
77	EL BOUCHTI Imane	P.E.S	Rhumatologie
78	AMRO Lamyae	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
79	ZYANI Mohammad	P.E.S	Médecine interne
80	GHOUNDALE Omar	P.E.S	Urologie
81	QACIF Hassan	P.E.S	Médecine interne
82	BEN DRISS Laila	P.E.S	Cardiologie
83	MOUFID Kamal	P.E.S	Urologie
84	QAMOUSS Youssef	P.E.S	Anesthésie réanimation
85	EL BARNI Rachid	P.E.S	Chirurgie générale
86	KRIET Mohamed	P.E.S	Ophtalmologie
87	BOUCHENTOUF Rachid	P.E.S	Pneumo-phtisiologie

88	ABOUCHADI Abdeljalil	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
89	BASRAOUI Dounia	P.E.S	Radiologie
90	RAIS Hanane	P.E.S	Anatomie Pathologique
91	BELKHOU Ahlam	P.E.S	Rhumatologie
92	ZAOUI Sanaa	P.E.S	Pharmacologie
93	MSOUGAR Yassine	P.E.S	Chirurgie thoracique
94	EL MGHARI TABIB Ghizlane	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
95	DRAISS Ghizlane	P.E.S	Pédiatrie
96	EL IDRISSE SLITINE Nadia	P.E.S	Pédiatrie
97	RADA Noureddine	P.E.S	Pédiatrie
98	BOURRAHOUE Aicha	P.E.S	Pédiatrie
99	MOUAFFAK Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
100	ZIADI Amra	P.E.S	Anesthésie-réanimation
101	ANIBA Khalid	P.E.S	Neurochirurgie
102	TAZI Mohamed Illias	P.E.S	Hématologie clinique
103	ROCHDI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
104	FADILI Wafaa	P.E.S	Néphrologie
105	ADALI Imane	P.E.S	Psychiatrie
106	ZAHLANE Kawtar	P.E.S	Microbiologie- virologie
107	LOUHAB Nisrine	P.E.S	Neurologie
108	HAROU Karam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
109	BASSIR Ahlam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
110	BOUKHANNI Lahcen	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
111	FAKHIR Bouchra	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
112	BENHIMA Mohamed Amine	P.E.S	Traumatologie-orthopédie

113	HACHIMI Abdelhamid	P.E.S	Réanimation médicale
114	EL KHAYARI Mina	P.E.S	Réanimation médicale
115	AISSAOUI Younes	P.E.S	Anesthésie-réanimation
116	BAIZRI Hicham	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
117	ATMANE El Mehdi	P.E.S	Radiologie
118	EL AMRANI Moulay Driss	P.E.S	Anatomie
119	BELBARAKA Rhizlane	P.E.S	Oncologie médicale
120	ALJ Soumaya	P.E.S	Radiologie
121	OUBAHA Sofia	P.E.S	Physiologie
122	EL HAOUATI Rachid	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
123	BENALI Abdeslam	P.E.S	Psychiatrie
124	MLIHA TOUATI Mohammed	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
125	MARGAD Omar	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
126	KADDOURI Said	P.E.S	Médecine interne
127	ZEMRAOUI Nadir	P.E.S	Néphrologie
128	EL KHADER Ahmed	P.E.S	Chirurgie générale
129	LAKOUICHMI Mohammed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
130	DAROUASSI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
131	BENJELLOUN HARZIMI Amine	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
132	FAKHRI Anass	P.E.S	Histologie-embyologie cytogénétique
133	SALAMA Tarik	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
134	CHRAA Mohamed	P.E.S	Physiologie
135	ZARROUKI Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
136	AIT BATAHAR Salma	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
137	ADARMOUCH Latifa	P.E.S	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)

138	BELBACHIR Anass	P.E.S	Anatomie pathologique
139	HAZMIRI Fatima Ezzahra	P.E.S	Histologie–embyologie cytogénétique
140	EL KAMOUNI Youssef	P.E.S	Microbiologie–virologie
141	SERGHINI Issam	P.E.S	Anesthésie–réanimation
142	EL MEZOUARI El Mostafa	P.E.S	Parasitologie mycologie
143	ABIR Badreddine	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
144	GHAZI Mirieme	P.E.S	Rhumatologie
145	ZIDANE Moulay Abdelfettah	P.E.S	Chirurgie thoracique
146	LAHKIM Mohammed	P.E.S	Chirurgie générale
147	MOUHSINE Abdelilah	P.E.S	Radiologie
148	TOURABI Khalid	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
149	BELHADJ Ayoub	Pr Ag	Anesthésie–réanimation
150	BOUZERDA Abdelmajid	Pr Ag	Cardiologie
151	ARABI Hafid	Pr Ag	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
152	ARSALANE Adil	Pr Ag	Chirurgie thoracique
153	NADER Youssef	Pr Ag	Traumatologie–orthopédie
154	SEDDIKI Rachid	Pr Ag	Anesthésie–réanimation
155	ABDELFETTAH Youness	Pr Ag	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle
156	REBAHI Houssam	Pr Ag	Anesthésie–réanimation
157	BENNAOUI Fatiha	Pr Ag	Pédiatrie
158	ZOUIZRA Zahira	Pr Ag	Chirurgie Cardio–vasculaire
159	SEBBANI Majda	Pr Ag	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
160	ABDOU Abdessamad	Pr Ag	Chirurgie Cardio–vasculaire
161	HAMMOUNE Nabil	Pr Ag	Radiologie

162	ESSADI Ismail	Pr Ag	Oncologie médicale
163	MESSAOUDI Redouane	Pr Ag	Ophtalmologie
164	ALJALIL Abdelfattah	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
165	LAFFINTI Mahmoud Amine	Pr Ag	Psychiatrie
166	RHARRASSI Issam	Pr Ag	Anatomie-patologique
167	ASSERRAJI Mohammed	Pr Ag	Néphrologie
168	JANAH Hicham	Pr Ag	Pneumo-phtisiologie

169	NASSIM SABAH Taoufik	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
170	ELBAZ Meriem	Pr Ag	Pédiatrie
171	BELGHMAIDI Sarah	Pr Ag	Ophtalmologie
172	FENANE Hicham	Pr Ag	Chirurgie thoracique
173	GEBRATI Lhoucine	Pr Hab	Chimie
174	FDIL Naima	Pr Hab	Chimie de coordination bio-organique
175	LOQMAN Souad	Pr Hab	Microbiologie et toxicologie environnementale
176	BAALLAL Hassan	Pr Ag	Neurochirurgie
177	BELFQUIH Hatim	Pr Ag	Neurochirurgie
178	MILOUDI Mouhcine	Pr Ag	Microbiologie-virologie
179	AKKA Rachid	Pr Ag	Gastro-entérologie
180	BABA Hicham	Pr Ag	Chirurgie générale
181	MAOUJOUR Omar	Pr Ag	Néphrologie
182	SIRBOU Rachid	Pr Ag	Médecine d'urgence et de catastrophe
183	EL FILALI Oualid	Pr Ag	Chirurgie Vasculaire périphérique
184	EL- AKHIRI Mohammed	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
185	HAJJI Fouad	Pr Ag	Urologie
186	OUMERZOUK Jawad	Pr Ag	Neurologie

187	JALLAL Hamid	Pr Ag	Cardiologie
188	ZBITOU Mohamed Anas	Pr Ag	Cardiologie
189	RAISSI Abderrahim	Pr Ag	Hématologie clinique
190	BELLASRI Salah	Pr Ag	Radiologie
191	DAMI Abdallah	Pr Ag	Médecine Légale
192	AZIZ Zakaria	Pr Ag	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
193	ELOUARDI Youssef	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
194	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Pr Ag	Hématologie clinique
195	EL FAKIRI Karima	Pr Ag	Pédiatrie
196	NASSIH Houda	Pr Ag	Pédiatrie
197	LAHMINE Widad	Pr Ag	Pédiatrie
198	BENANTAR Lamia	Pr Ag	Neurochirurgie
199	EL FADLI Mohammed	Pr Ag	Oncologie médicale
200	AIT ERRAMI Adil	Pr Ag	Gastro-entérologie
201	CHETTATI Mariam	Pr Ag	Néphrologie
202	SAYAGH Sanae	Pr Ag	Hématologie
203	BOUTAKIOUTE Badr	Pr Ag	Radiologie
204	CHAHBI Zakaria	Pr Ass	Maladies infectieuses
205	ACHKOUN Abdessalam	Pr Ass	Anatomie
206	DARFAOUI Mouna	Pr Ass	Radiothérapie
207	EL-QADIRY Rabiya	Pr Ass	Pédiatrie
208	ELJAMILI Mohammed	Pr Ass	Cardiologie
209	HAMRI Asma	Pr Ass	Chirurgie Générale
210	EL HAKKOUNI Awatif	Pr Ass	Parasitologie mycologie
211	ELATIQUI Oumkeltoum	Pr Ass	Chirurgie réparatrice et plastique

212	BENZALIM Meriam	Pr Ass	Radiologie
213	ABOULMAKARIM Siham	Pr Ass	Biochimie
214	LAMRANI HANCHI Asmae	Pr Ass	Microbiologie-virologie
215	HAJHOUI Farouk	Pr Ass	Neurochirurgie
216	EL KHASSOUI Amine	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
217	MEFTAH Azzelarab	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
218	DOUIREK Fouzia	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
219	BELARBI Marouane	Pr Ass	Néphrologie
220	AMINE Abdellah	Pr Ass	Cardiologie
221	CHETOUI Abdelkhalek	Pr Ass	Cardiologie
222	WARDA Karima	Pr Ass	Microbiologie
223	EL AMIRI My Ahmed	Pr Ass	Chimie de Coordination bio-organnique
224	ROUKHSI Redouane	Pr Ass	Radiologie
225	EL GAMRANI Younes	Pr Ass	Gastro-entérologie
226	ARROB Adil	Pr Ass	Chirurgie réparatrice et plastique
227	SALLAHI Hicham	Pr Ass	Traumatologie-orthopédie
228	SBAAI Mohammed	Pr Ass	Parasitologie-mycologie
229	FASSI FIGHRI Mohamed jawad	Pr Ass	Chirurgie générale
230	BENCHAFAI Ilias	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
231	EL JADI Hamza	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
232	SLIOUI Badr	Pr Ass	Radiologie
233	AZAMI Mohamed Amine	Pr Ass	Anatomie pathologique
234	YAHYAOUI Hicham	Pr Ass	Hématologie
235	ABALLA Najoua	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
236	MOUGUI Ahmed	Pr Ass	Rhumatologie

237	SAHRAOUI Houssam Eddine	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
238	AABBASSI Bouchra	Pr Ass	Pédopsychiatrie
239	SBAI Asma	Pr Ass	Informatique
240	HAZIME Raja	Pr Ass	Immunologie
241	CHEGGOUR Mouna	Pr Ass	Biochimie
242	RHEZALI Manal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
243	ZOUITA Btissam	Pr Ass	Radiologie
244	MOULINE Souhail	Pr Ass	Microbiologie-virologie
245	AZIZI Mounia	Pr Ass	Néphrologie
246	BENYASS Youssef	Pr Ass	Traumato-orthopédie
247	BOUHAMIDI Ahmed	Pr Ass	Dermatologie
248	YANISSE Siham	Pr Ass	Pharmacie galénique
249	DOULHOUSNE Hassan	Pr Ass	Radiologie
250	KHALLIKANE Said	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
251	BENAMEUR Yassir	Pr Ass	Médecine nucléaire
252	ZIRAOUI Oualid	Pr Ass	Chimie thérapeutique
253	IDALENE Malika	Pr Ass	Maladies infectieuses
254	LACHHAB Zineb	Pr Ass	Pharmacognosie
255	ABOUDOURIB Maryem	Pr Ass	Dermatologie
256	AHBALA Tariq	Pr Ass	Chirurgie générale
257	LALAOUI Abdessamad	Pr Ass	Pédiatrie
258	ESSAFTI Meryem	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
259	RACHIDI Hind	Pr Ass	Anatomie pathologique
260	FIKRI Oussama	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
261	EL HAMDAOUI Omar	Pr Ass	Toxicologie

262	EL HAJJAMI Ayoub	Pr Ass	Radiologie
263	BOUMEDIANE El Mehdi	Pr Ass	Traumato-orthopédie
264	RAFI Sana	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
265	JEBRANE Ilham	Pr Ass	Pharmacologie
266	LAKHDAR Youssef	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
267	LGHABI Majida	Pr Ass	Médecine du Travail
268	AIT LHAJ El Houssaine	Pr Ass	Ophtalmologie
269	RAMRAOUI Mohammed-Es-said	Pr Ass	Chirurgie générale
270	EL MOUHAFID Faisal	Pr Ass	Chirurgie générale
271	AHMANNA Hussein-choukri	Pr Ass	Radiologie
272	AIT M'BAREK Yassine	Pr Ass	Neurochirurgie
273	ELMASRIOUI Joumana	Pr Ass	Physiologie
274	FOURA Salma	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
275	LASRI Najat	Pr Ass	Hématologie clinique
276	BOUKTIB Youssef	Pr Ass	Radiologie
277	MOUROUTH Hanane	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
278	BOUZID Fatima zahrae	Pr Ass	Génétique
279	MRHAR Soumia	Pr Ass	Pédiatrie
280	QUIDDI Wafa	Pr Ass	Hématologie
281	BEN HOUMICH Taoufik	Pr Ass	Microbiologie-virologie
282	FETOUI Imane	Pr Ass	Pédiatrie
283	FATH EL KHIR Yassine	Pr Ass	Traumato-orthopédie
284	NASSIRI Mohamed	Pr Ass	Traumato-orthopédie
285	AIT-DRISS Wiam	Pr Ass	Maladies infectieuses
286	AIT YAHYA Abdelkarim	Pr Ass	Cardiologie

287	DIANI Abdelwahed	Pr Ass	Radiologie
288	AIT BELAID Wafae	Pr Ass	Chirurgie générale
289	ZTATI Mohamed	Pr Ass	Cardiologie
290	HAMOUCHE Nabil	Pr Ass	Néphrologie
291	ELMARDOULI Mouhcine	Pr Ass	Chirurgie Cardio-vasculaire
292	BENNIS Lamiae	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
293	BENDAOUZ Layla	Pr Ass	Dermatologie
294	HABBAB Adil	Pr Ass	Chirurgie générale
295	CHATAR Achraf	Pr Ass	Urologie
296	OUMGHAR Nezha	Pr Ass	Biophysique
297	HOUMAID Hanane	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
298	YOUSFI Jaouad	Pr Ass	Gériatrie
299	NACIR Oussama	Pr Ass	Gastro-entérologie
300	BABACHEIKH Safia	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
301	ABDOURAFIQ Hasna	Pr Ass	Anatomie
302	TAMOUR Hicham	Pr Ass	Anatomie
303	IRAQI HOUSSAINI Kawtar	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
304	EL FAHIRI Fatima Zahrae	Pr Ass	Psychiatrie
305	BOUKIND Samira	Pr Ass	Anatomie
306	LOUKHNATI Mehdi	Pr Ass	Hématologie clinique
307	ZAHROU Farid	Pr Ass	Neurochirurgie
308	MAAROUFI Fathillah Elkarim	Pr Ass	Chirurgie générale
309	EL MOUSSAOUI Soufiane	Pr Ass	Pédiatrie
310	BARKICHE Samir	Pr Ass	Radiothérapie
311	ABI EL AALA Khalid	Pr Ass	Pédiatrie

312	AFANI Leila	Pr Ass	Oncologie médicale
313	EL MOULOUA Ahmed	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
314	LAGRINE Mariam	Pr Ass	Pédiatrie
315	OULGHOUL Omar	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
316	AMOCH Abdelaziz	Pr Ass	Urologie
317	ZAHLAN Safaa	Pr Ass	Neurologie
318	EL MAHFOUDI Aziz	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
319	CHEHBOUNI Mohamed	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
320	LAIRANI Fatima ezzahra	Pr Ass	Gastro-entérologie
321	SAADI Khadija	Pr Ass	Pédiatrie
322	DAFIR Kenza	Pr Ass	Génétique
323	CHERKAOUI RHAZOUANI Oussama	Pr Ass	Neurologie
324	ABAINOU Lahoussaine	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
325	BENCHANNA Rachid	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
326	TITOU Hicham	Pr Ass	Dermatologie
327	EL GHOUL Naoufal	Pr Ass	Traumato-orthopédie
328	BAHI Mohammed	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
329	RAITEB Mohammed	Pr Ass	Maladies infectieuses
330	DREF Maria	Pr Ass	Anatomie pathologique
331	ENNACIRI Zainab	Pr Ass	Psychiatrie
332	BOUSSAIDANE Mohammed	Pr Ass	Traumato-orthopédie
333	JENDOUI Omar	Pr Ass	Urologie
334	MANSOURI Maria	Pr Ass	Génétique
335	ERRIFAIY Hayate	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
336	BOUKOUB Naila	Pr Ass	Anesthésie-réanimation

337	OUACHAOU Jamal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
338	EL FARGANI Rania	Pr Ass	Maladies infectieuses
339	IJIM Mohamed	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
340	AKANOUR Adil	Pr Ass	Psychiatrie
341	ELHANAFI Fatima Ezzohra	Pr Ass	Pédiatrie
342	MERBOUH Manal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
343	BOUROUMANE Mohamed Rida	Pr Ass	Anatomie
344	IJDDA Sara	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques

LISTE ARRETEE LE 09/01/2024



DÉDICACES



« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »

Marcel Proust.



Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que

Je dédie cette thèse ... 



Tout d'abord à Allah,

اللهم لك الحمد حمداً كثيراً طيباً مباركاً فيه حمد خلقك ورضى نفسك ووزنة عرشك
ومداد كلماتك اللهم لك الحمد ولك الشكر حتى ترضى ولك الحمد ولك الشكر عند
الرضى ولك الحمد ولك الشكر دائماً وأبداً على نعمتك

*À mon honneur, grandeur, fierté ,
mes très chers parents*

Aujourd'hui, je tiens à prendre un instant pour exprimer ma profonde gratitude envers vous. Votre soutien inébranlable tout au long de mon parcours académique a été la clé de cette réussite.

Depuis mes premiers pas dans le monde jusqu'à cette étape cruciale, votre encouragement, vos conseils et votre amour ont été mes piliers. Vous avez été mes plus fervents supporters, m'insufflant la confiance nécessaire pour surmonter les défis et atteindre mes objectifs.

Votre sacrifice, vos encouragements et votre compréhension ont été le moteur qui a alimenté ma détermination. Aujourd'hui, je partage cette victoire avec vous, sans votre présence constante, cette réalisation ne serait pas possible.

Merci du fond du cœur pour chaque sacrifice, chaque mot d'encouragement et chaque instant de soutien. Cette réussite est aussi la vôtre, et je suis honorée de pouvoir partager ce moment significatif avec les personnes qui ont rendu tout cela possible.

*À ma merveilleuse maman
Qesmoun Fatima*

En ce jour exceptionnel, je ne peux m'empêcher de ressentir une profonde gratitude envers la femme extraordinaire qui a éclairé chacun de mes pas.

Maman, tu es ma source d'inspiration infinie, la lumière qui a guidé mes rêves vers la réalité. C'est grâce à ton amour inconditionnel, à ton soutien indéfectible et à tes encouragements constants que je me tiens aujourd'hui, prête à embrasser cette nouvelle aventure professionnelle. Chaque moment de ma vie, tu as été là, prêtant une oreille attentive à mes préoccupations, partageant mes joies et essuyant mes larmes. Ta force, ta bienveillance et ta sagesse ont sculpté la personne que je suis.

Aujourd'hui, cette réalisation, je la partage avec toi, maman. C'est le fruit de nos efforts combinés, de nos espoirs partagés et de notre amour incommensurable.

Merci, du fond du cœur, pour avoir été le pilier sur lequel je me suis appuyé tout au long de ce parcours. Ta présence dans ma vie est mon plus grand trésor, et cette réussite t'appartient autant qu'à moi.

Je t'aime mamati.

*À mon très cher honorable père
Boufenzi Mohamed*

En ce jour qui marque un chapitre mémorable de ma vie, je ressens le besoin de t'exprimer toute ma gratitude et mon amour. Aujourd'hui, ma réussite est le reflet de l'éducation exceptionnelle que tu m'as prodiguée et de l'amour infini que tu as toujours partagé.

Papa, tu as été mon mentor, mon guide et mon plus grand fan. À travers chaque défi, tu m'as montrée la force du dévouement, la valeur du travail acharné et l'importance de persévérer dans la poursuite de mes rêves.

Ta sagesse, ton soutien inébranlable et ta présence constante ont été mes plus grands cadeaux. Tu as su nourrir ma curiosité, encourager mes aspirations et alléger mes fardeaux. Ma réussite, je la partage avec toi, car chaque succès est une étape franchie ensemble.

Papa, merci pour tes sacrifices silencieux, pour tes conseils éclairés et pour ta tendresse inépuisable. Aujourd'hui, je célèbre non seulement ma réussite, mais aussi le lien exceptionnel qui nous unit.

Que cette journée soit aussi spéciale pour toi qu'elle l'est pour moi.

Je t'aime babati.

*À mon précieux frère,
Boufenzi Mouâd*

Aujourd'hui, je célèbre non seulement un accomplissement personnel, mais je partage également cette victoire avec celui qui a toujours été mon complice, mon soutien et mon ami le plus proche.

Frère, tu as été à mes côtés à chaque étape de ce parcours, encourageant mes rêves, partageant mes défis et célébrant mes succès. Ta présence a rendu cette aventure encore plus significative, et je suis reconnaissante d'avoir un frère aussi exceptionnel.

Les nuits de révisions, les moments de doute, les rires partagés et les encouragements silencieux, tu étais là. Aujourd'hui, alors que je m'apprête à franchir cette nouvelle étape, je le fais avec la certitude que notre lien indéfectible demeurera intact.

Cette réussite, je la dédie à notre complicité, à nos souvenirs partagés et à tous les moments qui ont forgé notre relation unique. Merci d'être bien plus qu'un frère, mais un ami précieux.

Que cette journée soit aussi spéciale pour toi qu'elle l'est pour moi.

Merci pour ton amour, ta présence et ton soutien indéfectible.

Je t'aime cher frère.

*À ma grand-mère
Qesmoun Maïmouna*

Je célèbre une étape majeure de ma vie, et je veux que vous sachiez combien votre amour et votre influence ont été déterminants dans cette réussite. C'est avec une immense joie et une profonde gratitude que je dédie ce travail à vous.

Vous êtes la source de ma force, persévérance et de ma foi en moi-même. Vos conseils sages, votre amour et votre présence ont été les fondations sur lesquelles j'ai construit ce chemin. Aujourd'hui, je partage avec vous cette victoire, sachant que chaque succès est le reflet de vos prières précieuses.

Merci, chère grand-mère, pour avoir été la force tranquille qui a guidé mes pas. Que cette réussite soit une source de fierté pour nous deux.

*À ma chère tante
Qesmoun Halïma*

En ce moment spécial de ma vie, je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers une personne importante qui a toujours été une source d'inspiration et de soutien.

C'est avec une immense joie et une humble reconnaissance que je dédie cette réussite à vous, chère tante. Votre amour, votre sagesse et vos encouragements constants ont illuminé mon parcours et m'ont donné la force de surmonter les défis.

Que cette réussite soit aussi la vôtre, car chaque étape de ce voyage a été marquée par votre tendresse, vos conseils éclairés et votre bienveillance. Merci d'avoir été la tante exceptionnelle que vous êtes.

*À ma chère tante
Qesmoun Meriem*

Je souhaite exprimer toute ma gratitude et ma reconnaissance envers vous, je dédie ce moment unique à une femme d'une tendresse exceptionnelle qui a joué un rôle essentiel dans mon succès.

Tante Meriem, votre soutien constant et votre amour ont été mes supports tout au long de cette aventure. Vos mots d'encouragement ont été des étoiles qui ont illuminé les moments sombres, et votre foi en moi a été le carburant qui a alimenté ma détermination.

Cette réussite, je la partage avec vous avec une joie débordante, car elle porte l'empreinte de vos valeurs et de votre amour inconditionnel. Merci d'avoir été ma tante et mon support indéfectible.

À toute la famille Qesmoun et Boufenzi

En ce moment spécial de ma vie, j'aimerais exprimer ma profonde gratitude envers chacun de vous. Votre amour, votre soutien et votre encouragement constant ont été les bases de mon parcours académique. Aujourd'hui, je souhaite partager ce moment de réussite avec vous.

À mes oncles, source infinie d'amour et de sagesse, qui m'a toujours inspirée à viser l'excellence. Merci pour vos sacrifices silencieux et votre foi en moi.

À mes tantes, exemples de persévérance et de détermination, qui m'ont montrée la valeur du travail acharné et de la résilience. Vos conseils éclairés ont été une boussole précieuse.

À mes cousines et cousins, compagnons de route, merci d'avoir partagé ce voyage avec moi. Vos encouragements joyeux ont illuminé même les journées les plus sombres.

A toute ma famille maternelle et paternelle, vous êtes les fondations solides sur lesquelles je me suis construite, et aujourd'hui, je célèbre cette réussite avec vous tous. Merci d'avoir été ma source inépuisable de soutien.

Je vous aime.

A tous ceux dont l'oubli de la plume n'est pas celui du cœur. À tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail. Cette thèse est dédiée à vous.



REMERCIEMENTS



À MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE PROFESSEUR SAÏD ZOUHAÏR, PROFESSEUR DE MICROBIOLOGIE, VICE-DOYEN CHARGÉ DE LA PHARMACIE ET CHÉF DE SERVICE DE MICROBIOLOGIE A L'HÔPITAL MILITAIRE AVICENNE

Je reste reconnaissante pour cette opportunité et aspire à mettre en pratique les enseignements que j'ai reçus sous votre guidance bienveillante.

En tant que président de thèse, vous avez été une source d'inspiration constante et un guide exceptionnel tout au long de ce parcours académique exigeant.

Je suis honorée d'avoir eu l'opportunité de travailler sous votre direction, et cette réussite est le reflet de votre dévouement envers l'excellence académique. Merci infiniment pour votre mentorat et pour avoir partagé votre passion pour la médecine, ce qui a grandement enrichi mon expérience d'apprentissage.

A MON MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE PROFESSEUR ARSALANE LAMIAE, PROFESSEUR DE MICROBIOLOGIE-VIROLOGIE AU SERVICE DE MICROBIOLOGIE A L'HÔPITAL MILITAIRE AVICENNE

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour l'honneur et le privilège immense que vous m'avez accordés en acceptant de superviser mon travail. Votre disponibilité sans faille et vos précieuses recommandations ont été d'une aide inestimable pour moi tout au long de ce parcours. Je vous remercie sincèrement pour votre sympathie, votre modestie et vos qualités humaines qui ont enrichi cette collaboration.

Que ces mots expriment ma sincère reconnaissance et ma gratitude profonde envers vous.

À MON MAÎTRE ET ANCIEN RAPPORTEUR DE THÈSE
PROFESSEUR MILOUDI MOUHCINE,
PROFESSEUR DE MICROBIOLOGIE-VIROLOGIE AU SERVICE
DE MICROBIOLOGIE A L'HOPITAL MILITAIRE AVICENNE

Je tiens à exprimer ma sincère gratitude pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant d'être le mentor de ce travail. Votre expertise et votre soutien tout au long de ce processus ont été inestimables, et je suis profondément reconnaissante de pouvoir bénéficier de vos conseils éclairés.

Votre engagement envers l'excellence, votre rigueur intellectuelle et votre capacité à guider mes réflexions ont grandement enrichi mon travail. Vos commentaires constructifs et surtout votre disponibilité ont contribué de manière significative à l'amélioration de ma thèse.

Merci infiniment d'avoir consacré votre temps et votre expertise à élaborer ce guide.

A MON MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE PROFESSEUR EL ME-
ZOUARI EL MOSTAFA, PROFESSEUR DE PARASITOLOGIE-
MYCOLOGIE AU SERVICE DE MICROBIOLOGIE A
L'HOPITAL MILITAIRE AVICENNE

Je vous exprime ma gratitude sincère. Votre engagement actif et vos commentaires précieux ont joué un rôle crucial dans l'amélioration de la qualité de ma recherche.

Je suis profondément touchée par votre générosité et votre amabilité en acceptant de faire partie de mon jury. L'honneur que vous m'accordez en évaluant mon travail est véritablement apprécié, et cela représente pour moi une opportunité significative de vous exprimer mon estime et mon respect. Veuillez accepter, le témoignage de ma sincère reconnaissance et de mes respects les plus distingués.

**A MON MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE PROFESSEUR BEL-
HADJ AYOUB, PROFESSEUR D'ANESTHÉSIE-
REANIMATION AU SERVICE DE MICROBIOLOGIE A
L'HOPITAL MILITAIRE AVICENNE**

Je tiens à exprimer ma sincère gratitude envers vous d'avoir accepté d'être membre du jury de ma thèse. Je vous remercie pour la grande amabilité avec laquelle vous m'avez accueillie, ainsi que pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail. Ce travail représente l'opportunité de vous témoigner mon admiration et ma reconnaissance.

Cher maître, veuillez recevoir mes sentiments les plus respectueux.

**A TOUTE L'ÉQUIPE DU SERVICE DE MICROBIOLOGIE A
L'HOPITAL MILITAIRE AVICIENNE**

Je tiens à exprimer ma sincère gratitude envers toute l'équipe du laboratoire de microbiologie pour son soutien inestimable tout au long de mon parcours. Votre expertise, dévouement et collaboration ont grandement contribué à la réussite de mon projet. Travailler au sein de ce laboratoire a été une expérience enrichissante, et je suis reconnaissante de pouvoir compter sur un groupe aussi compétent et bienveillant. Chacun d'entre vous a joué un rôle essentiel dans la réalisation de cette recherche,

Professeur Kamouni, Dr Nouha, Dr Insaf, Dr Fadwa, Dr Mehdi, Dr Zouhair, Mme Loubna, Mlle Oumaima, Mr Saber et Mr Saïd, je tiens à vous remercier sincèrement pour votre encouragement, vos conseils précieux et l'atmosphère collaborative qui règne au sein de notre équipe. Votre impact positif sur mon parcours restera gravé dans ma mémoire, et je me sens honorée d'avoir eu l'opportunité de travailler avec des professionnels aussi dévoués. Merci du fond du cœur pour cette expérience exceptionnelle.



LISTE DES ABRÉVIATIONS



LISTE DES ABRÉVIATIONS

- ADN : Acide désoxyribonucléique
- ARN : Acide ribonucléique
- ATB : Antibiotique
- BGN : Bactérie gram négatif
- BGP : Bactérie gram positif
- BHRe : Bactéries hautement résistantes émergentes
- BLSE : Bactéries productrices de béta-lactamases à spectre élargi
- BMR : Bactéries multi résistantes
- CA-SFM : Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie
- CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute
- CMB : Concentration minimale bactéricide
- CMI : Concentration minimale inhibitrice
- C3G : Céphalosporines 3^{ème} génération
- IBL : Inhibiteur de β -lactamases
- Ehpad : Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
- EPC : Entérobactéries productrices de béta-lactamases
- ERG : *Enterococcus faecium* résistantes aux glycopeptides
- ERV : *Enterococcus* résistant à la vancomycine
- EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
- HMA: Hôpital militaire avicenne
- LPS : Lipopolysaccharide
- MH : Gélose Mueller-Hinton
- MLSK : Macrolides, lincosamides, synergistines, kétolides
- MLS : Macrolides-Lincosamides-Streptogramines
- MTB : *Mycobacterium tuberculosis*
- PCR : Réaction de polymérisation en chaîne
- PGN : Peptidoglycane

- PLPs : Protéines de liaison des pénicillines
- PSDP : Pneumocoques de sensibilité diminuée aux pénicillines
- SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline
- TRI : TEM Résistantes aux Inhibiteurs
- VAN : Vancomycine
- VRSA : *Staphylococcus aureus* résistant à la vancomycine



PLAN



INTRODUCTION.....	1
OBJECTIF	5
RAPPEL.....	7
1. Structures obligatoires et facultatives	8
1.1. Structures obligatoires.....	8
1.2. Structures facultatives.....	15
2. Rappel sur les antibiotiques.....	20
2.1. Définition et origine.....	20
2.2. Historique.....	20
2.3. Classification.....	22
2.4. Mode d'action et cibles.....	24
II. MÉCANISMES DE RÉSISTANCE DES BACTÉRIES.....	41
1. Mécanisme génétique	41
1.1. Résistance naturelle ou intrinsèque	42
1.2. Résistance acquise	43
2. Mécanisme biochimique.....	46
2.1. Modification de la cible.....	46
2.2. Inactivation enzymatique de l'antibiotique.....	48
2.3. Mécanisme d'efflux	51
2.4. Diminution de la perméabilité de la membrane	53
3. Mécanismes de résistance par grandes familles d'antibiotiques	55
3.1. Résistance aux β -lactamines	55
3.2. Résistance aux aminosides	59
3.3. Résistance aux quinolones	61
3.4. Résistance aux glycopeptides.....	62
3.5. Résistance aux macrolides	63
3.6. Résistance aux autres antibiotiques.....	64
III. MÉTHODES D'ÉTUDE DE LA SENSIBILITÉ DES BACTÉRIES	65
1. Méthodes classiques	65
1.1. Approche quantitative	66
1.2. Approche qualitative.....	69
1.3. Avantages et inconvénients.....	81
1.4. Principales causes d'erreurs.....	84

2. Méthodes rapides	85
2.1. Détection génotypique	85
2.2. Détection phénotypique.....	90
IV. INTERPRÉTATION DES ANTIBIOGRAMMES DES PRINCIPAUX GENRES BACTÉRIENS..	96
1. Cocci à Gram positif	96
a. Interprétation de l'antibiogramme de <i>Staphylococcus aureus</i>	97
b. Interprétation de l'antibiogramme de l' <i>Enterococcus</i>	116
c. Interprétation de l'antibiogramme de <i>Streptococcus pneumoniae</i>	129
d. Interprétation de l'antibiogramme des <i>Streptococcus</i> des groupes A, B, C ou G.....	142
2. Bacilles à Gram négatif non exigeants.....	151
a. Interprétation de l'antibiogramme des <i>Enterobacteriaceae</i>	152
3. Bacilles à Gram négatif non fermentaires	179
a. Interprétation de l'antibiogramme de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	179
b. Interprétation de l'antibiogramme de <i>Acinetobacter baumannii</i>	196
RECOMMANDATIONS.....	203
BIBLIOGRAPHIE.....	205



INTRODUCTION



L'antibiogramme est l'un des tests du laboratoire de microbiologie les plus attendus par les cliniciens : il permet de tester l'efficacité des différents antibiotiques auxquels l'espèce bactérienne en question est habituellement sensible et permet ainsi de prescrire de façon éclairée une antibiothérapie ciblée et théoriquement efficace sur la bactérie responsable de l'infection.

Pour une espèce bactérienne donnée, la fréquence des résistances acquises varie avec le temps et le lieu (pays, région, hôpital, service de soins...) mais aussi avec le mode d'hébergement du patient : domicile, hôpital de court, moyen ou long séjour, établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (Ehpad). Ainsi, à titre d'exemple, la proportion de souches de *S.aureus* résistant à la méticilline (SARM) était en moyenne de 12,3% parmi toutes les souches de *S.aureus* isolées lors de prélèvements diagnostiques en France en 2021, mais elle atteignait 44,8% parmi celles issues de patients hébergés en unité de soins de longue durée (SPARES, 2023).

Lorsqu'un patient présente une suspicion d'infection, le clinicien devrait idéalement pouvoir disposer des résultats des analyses des prélèvements à visée diagnostique microbiologique avant de prescrire des antibiotiques. Cependant, l'obtention de ces résultats requiert un délai de 48 heures avec les méthodes ordinaires. Ce délai n'est pas compatible avec la prise en charge du patient, et peut même hypothéquer ses chances de survie en cas d'infection grave comme le choc septique. Pour ces raisons, le clinicien prescrit le plus souvent une antibiothérapie de première ligne appelée également antibiothérapie probabiliste ou empirique, en tenant compte de certains paramètres :

- Contexte clinique du patient
- Gravité de l'infection
- Antécédents de prise d'antibiotique dans les mois précédents
- Connaissance d'antécédents d'infection ou de portage de bactéries multirésistantes
- Site anatomique impliqué dans l'infection

- Type de bactéries habituellement en cause dans l'infection suspectée
- Fréquence habituelle de leurs résistances acquises
- Et éventuellement des premiers résultats microbiologiques disponibles le jour même

Cette antibiothérapie est souvent à large spectre afin de couvrir toutes les bactéries potentiellement impliquées dans l'infection suspectée et doit être réévaluée et adaptée aux résultats de l'antibiogramme. Cette réévaluation, appelée désescalade antibiotique, est basée sur les résultats de l'antibiogramme (généralement obtenu après 48 heures), dont la lecture et l'interprétation sont assurées habituellement par le microbiologiste.

Aujourd'hui, le principal défaut de l'antibiogramme est son délai de réalisation : il nécessite une culture pure de la bactérie, soit un premier délai de 18 à 24 heures, puis une incubation de même durée, soit un délai total au mieux de 48 heures. Alors que l'identification bactérienne a été raccourcie de 24 heures à quelques minutes par l'utilisation de la spectrométrie de masse, l'antibiogramme classique reste l'étape limitante d'une prise en charge rapide et ciblée des infections bactériennes. Dans certaines situations, le résultat de l'antibiogramme de première intention ne permet pas de s'assurer de la sensibilité de la souche bactérienne à l'antibiotique ou d'identifier la présence d'une résistance acquise, il faut alors réaliser des tests complémentaires pour mettre en évidence des mécanismes particuliers de résistance ou déterminer précisément la concentration minimale inhibitrice. Par ailleurs, la réalisation d'un antibiogramme par le laboratoire ne constitue pas une incitation à traiter et à prescrire des antibiotiques, hormis lorsqu'il porte sur une bactérie pathogène isolée d'un site stérile (sang circulant, liquide cérébro-spinal...). Le bon usage des antibiotiques inclut la juste prescription des tests diagnostiques : prescrits en excès, ils peuvent mettre en évidence des colonisations et contaminations qui n'ont aucun intérêt dans la prise en charge du patient mais augmentent inutilement la prescription d'antibiotiques, avec toutes les conséquences nocives à la fois individuelles et collectives, notamment sur la sélection et la diffusion de bactéries multirésistantes (Woods-Hill et al., 2022).

Ce travail vise à simplifier la compréhension du phénomène complexe de la résistance des bactéries aux antibiotiques et de ses implications. L'objectif ultime est de promouvoir un changement de pratiques vers une diminution de l'utilisation des antibiotiques, **tout en fournissant aux cliniciens des moyens pour interpréter les résultats de l'antibiogramme et orienter leur prise de décision.**



- **Élaboration d'un guide complet**

L'objectif de cette étude est d'établir un guide d'interprétation de l'antibiogramme destiné aux cliniciens, en analysant les différents phénotypes de résistance bactérienne observés dans les résultats des antibiogrammes.



RAPPEL



I. RAPPEL

Notre perception des bactéries est largement influencée par leur échelle minuscule. Ces organismes, parmi les plus anciens de la planète, n'ont été pleinement reconnus qu'au XVIII^e siècle grâce à l'invention du microscope. Originellement conceptualisées comme des "sacs d'enzymes", les avancées récentes en imagerie, en phylogénie moléculaire, et plus récemment en génomique, ont révélé une diversité extraordinaire au sein de ce royaume de la vie autrefois invisible (Levin & Angert, 2015).

1. Structures obligatoires et facultatives

Parmi les bactéries, on observe la présence de structures incontournables présentes chez toutes les bactéries, ainsi que des structures facultatives qui définissent certains groupes bactériens spécifiques (Cf. Figure 1).

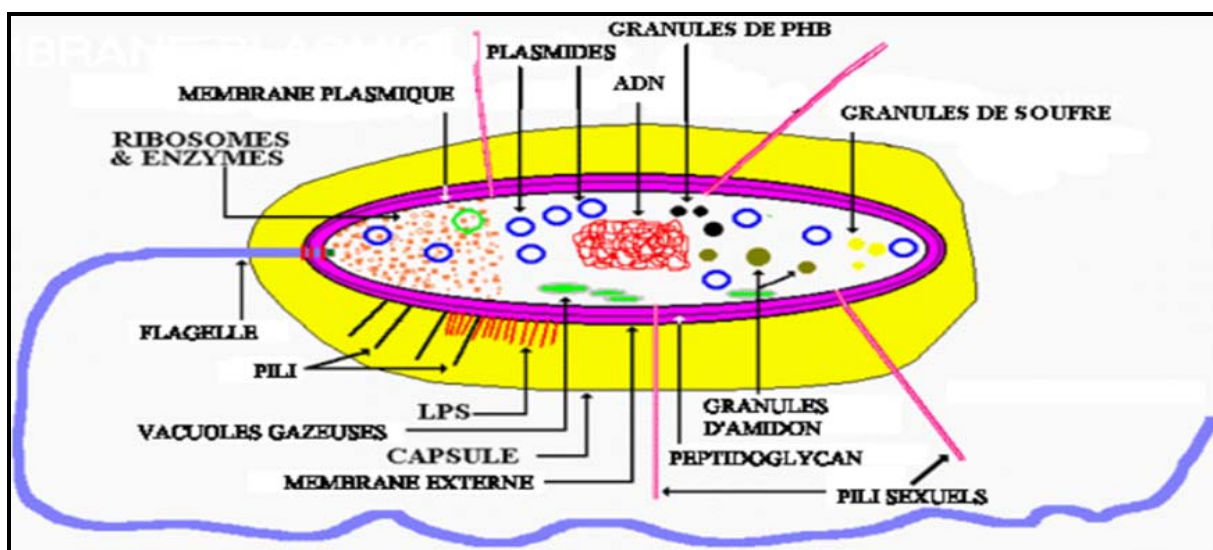


Figure 1: Les principales structures bactériennes

Source : Hurlbert (1996)

1.1. Structures obligatoires

1.1.1. Paroi bactérienne

La paroi bactérienne, une structure robuste et résiliente, enveloppe le cytoplasme et sa membrane, conférant ainsi une protection essentielle à la bactérie tout en déterminant sa morphologie. À l'exception des mycoplasmes, toutes les bactéries possèdent une paroi bactérienne,

caractérisée par une structure variable. Cette enveloppe joue un rôle crucial en préservant l'intégrité cellulaire et en contribuant à la définition de la forme caractéristique de chaque micro-organisme.

L'appartenance des bactéries au groupe des bactéries à Gram positif ou à Gram négatif dépend de la structure de cette paroi. Les deux groupes partagent un constituant essentiel et spécifique au monde bactérien, le **peptidoglycane** ou muréine. Ce composant confère à la bactérie sa forme et sa rigidité, lui permettant de résister à la forte pression osmotique intracytoplasmique (Cf. Figure 2).

1.1.2. Structure du peptidoglycane

Le peptidoglycane représente une structure tridimensionnelle, étant un polymère constitué de plusieurs chaînes linéaires composées de l'alternance de N-acétyl-glucosamine et d'acide N-acétyl-muramique, comprenant de 20 à 100 molécules. Ces chaînes polyosidiques sont connectées par des chaînes peptidiques courtes, les tétrapeptides, composées d'une séquence L-R1 + D-Glu + L-R3 + D-Ala, où L-R1 et L-R3 sont des acides aminés variables comme L-Ala, Gly, L-Ser pour L-R1 et L-Lys, L-Orn, ou acide mésodiaminopimélique pour L-R3. La séquence est généralement du type L-D-L-D, à moins qu'elle ne contienne de la glycine (Jehl et al., 2012).

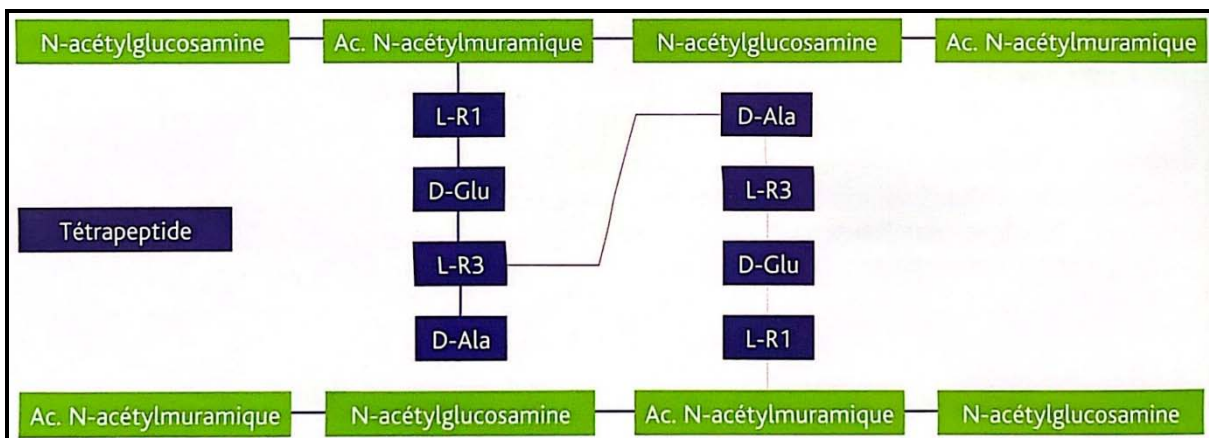


Figure 2: Structure générale du peptidoglycane

Source : Jehl et al. (2012)

1.1.3. Étapes de la synthèse du peptidoglycane

La synthèse du peptidoglycane s'effectue en trois étapes distinctes : cytoplasmique, membranaire et pariétale (*Cf.* Figure 3).

Dans la première **étape cytoplasmique**, des réactions impliquant l'UTP, la N-acétylglucosamine-P, le phosphoénolpyruvate et le NADPH conduisent à la formation de l'acide UDP-N-acétylmuramique. Les acides aminés constituant le térapeptide se fixent successivement sur ce sucre dans l'ordre L-R1, D-Glu, L-R3, et enfin un dipeptide D-Ala-D-Ala, formant ainsi un pentapeptide à ce stade. Ce précurseur est ensuite pris en charge par un transporteur lipidique, un phospholipide en C55, pour traverser la membrane cytoplasmique.

Dans l'**étape membranaire**, lors de la traversée du couple précurseur-transporteur, une molécule de N-acétylglucosamine s'ajoute pour former un disaccharide-pentapeptide-transporteur, où le transporteur se détache.

Enfin, l'**étape pariétale** voit le disaccharide-pentapeptide se lier au peptidoglycane en cours de formation. Ce disaccharide-pentapeptide peut soit s'attacher à un fragment identique à l'extérieur de la bactérie, entraînant un allongement, soit s'attacher à un fragment identique à l'intérieur, provoquant la formation du septum en vue de la division bactérienne, soit s'attacher à un polymère préexistant, aboutissant à l'épaississement de la paroi.

Les enzymes clés impliquées dans la synthèse du peptidoglycane comprennent, lors de l'étape cytoplasmique, une pyruvyltransférase fixant le phosphoénolpyruvate sur la N-acétylglucosamine. Pendant l'étape pariétale, quatre groupes d'enzymes jouent un rôle crucial :

- Les glycosyltransférases, les transpeptidases, les carboxypeptidases et les enzymes lytiques (Jehl et al., 2012).

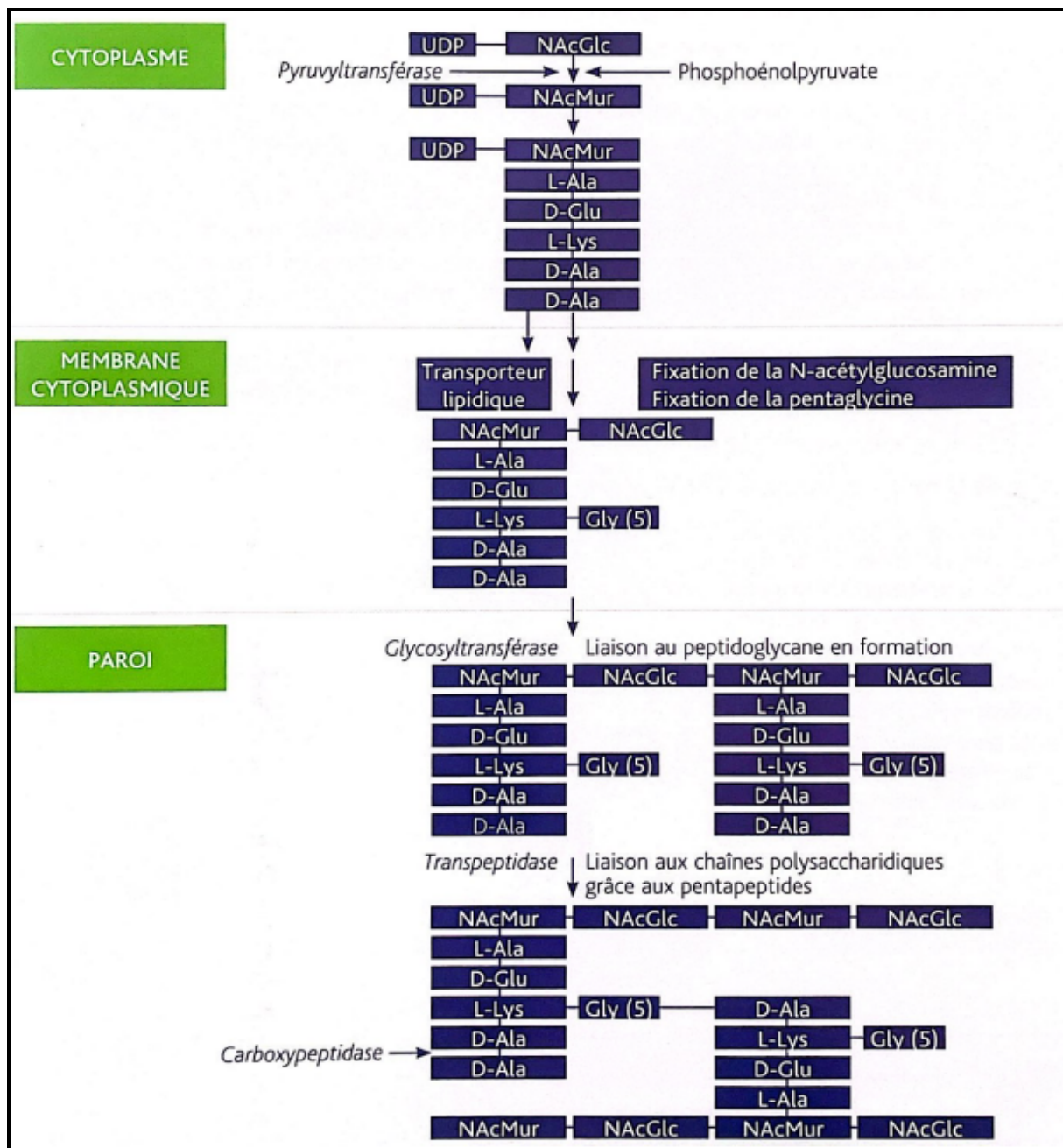


Figure 3: Structure et synthèse du peptidoglycane de *Staphylococcus aureus*

Source : Jehl et al. (2012)

1.1.4. Paroi des bactéries à Gram positif

La paroi des BGP (bactéries à Gram positif), d'une épaisseur généralement comprise entre 20 et 80 nm, est principalement constituée de peptidoglycane. En plus du peptidoglycane, elle renferme d'autres composants tels que les acides téichoïques et teichuroniques. Ces derniers

sont des polyglycérophosphates ou polyribitolphosphates fixés par des liaisons phosphodiesters, remplaçant le carbone en C6 de certains résidus d'acide N-acétylmuramique. Outre ces éléments structurels constants, la présence d'une capsule externe polysaccharidique, un facteur de virulence, est facultative (Jehl et al., 2012).

1.1.5. Paroi des bactéries à Gram négatif

La structure des BGN (bactéries à Gram négatif) est plus délicate et élaborée. En partant de l'extérieur vers l'intérieur, on observe successivement une membrane externe, un peptidoglycane beaucoup plus fin que chez les BGP (2,5 nm), un espace périplasmique et la membrane cytoplasmique. L'espace périplasmique fait référence à l'espace entre la membrane externe et la membrane cytoplasmique (Cf. Figure 4).

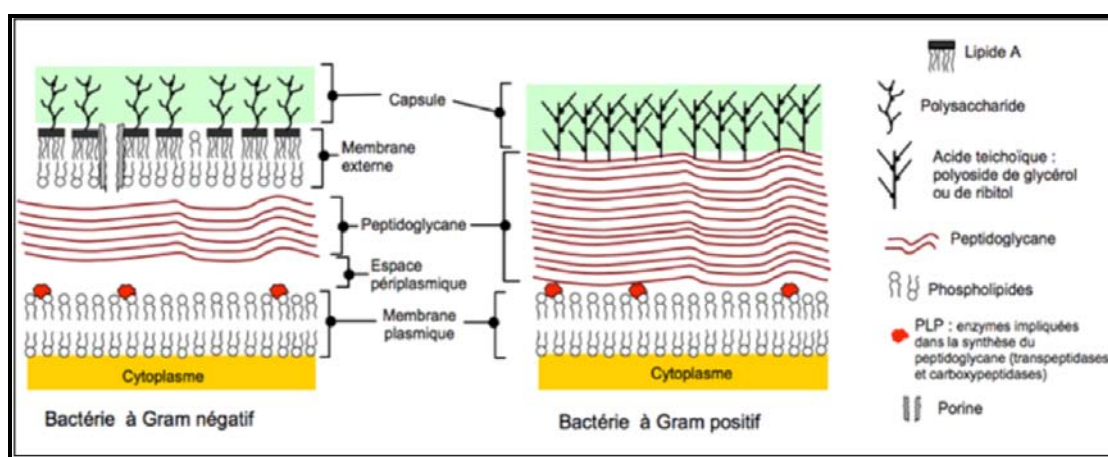


Figure 4: Structure de la paroi des bactéries à Gram positif et à Gram négatif

Source : Société marocaine d'infectiologie pédiatrique et vaccinologie (2017)

Le tableau suivant présente les différences entre les structures bactériennes des BGP et BGN.

Tableau 1: Tableau comparatif des structures des BGN et BGP

	BGP	BGN
ASPECT EN MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE	Une couche épaisse et amorphe	Deux couches séparées par un espace clair
PRÉSENCE D'UNE MEMBRANE EXTERNE	Non	Oui
PRÉSENCE D'UN ESPACE	Non	Oui

PÉRIPLASMIQUE		
PEPTIDOGLYCANE	Epais, représente 40% du poids sec, détermine la morphologie bactérienne	Mince, représente moins de 10% du poids sec, détermine la morphologie bactérienne
ACIDES TÉICHOÏQUES	Présents	Absents
PRÉSENCE DE PROTÉINES	Possible : Liaisons covalentes avec le peptidoglycane, rôle éventuel dans le pouvoir pathogène, rôle éventuel dans l'antigénicité spécifique	Fréquentes
PRÉSENCE DE POLYSACCHARIDES	Possible : Antigènes spécifiques de groupe pour certaines espèces	Possible
LPS	Absents	Présents

Source : Composé par nos soins

1.1.6. Membrane externe

La membrane externe, élément crucial dans la physiologie des BGN, représente une structure de résistance aux facteurs de défense de l'hôte tels que le lysozyme et les protéines leucocytaires. Elle protège les entérobactéries du tube digestif contre la dégradation par les sels biliaires et les enzymes digestives. Composée d'un double feuillet lipidique, le feuillet interne est principalement phospholipidique, tandis que le feuillet externe est majoritairement constitué de lipopolysaccharides (LPS).

Les porines, qui peuvent couvrir jusqu'à 60% de la surface de la membrane externe, forment des pores groupés qui s'ouvrent au niveau de la partie externe de la membrane, atteignant l'extrémité interne du peptidoglycane (Jehl et al., 2012).

1.1.7. Espace périplasmique

Cet espace, localisé entre la membrane cytoplasmique et la membrane externe, abrite le peptidoglycane. Il est le lieu de présence de diverses enzymes, dont certaines sont de nature hydrolytique, notamment les β -lactamases.

1.1.8. Membrane cytoplasmique

La membrane cytoplasmique, constituant la couche la plus interne de la paroi bactérienne, détermine l'espace intracellulaire. Il s'agit d'un double feuillet phospholipidique d'une épaisseur de 60 à 125 nm. Deux types de protéines sont identifiés dans cette membrane :

- Les **protéines intrinsèques**, principalement hydrophobes.
- Les **protéines extrinsèques**, hydrophiles.

Les glucides présents dans la membrane cytoplasmique sont fréquemment des galactosamines liées à des lipides (Jehl et al., 2012).

1.1.9. Cytoplasme

Le cytoplasme, un hydrogel colloïdal délimité par la membrane plasmique, constitue une région cruciale de la cellule bactérienne où divers composants sont logés. Parmi eux, on retrouve le matériel génétique, à savoir l'ADN chromosomique et plasmidique, ainsi que l'ARN ribosomal, élément central dans les processus de synthèse protéique. En plus de ces éléments fondamentaux, le cytoplasme abrite des granulations et des substances de réserve telles que le glycogène et le fer, contribuant ainsi aux fonctions métaboliques et de stockage de la cellule.

1.1.10. Ribosomes

Les ribosomes, sites essentiels au sein de la cellule bactérienne, sont responsables de la traduction du message génétique en protéines. Ces structures cruciales se présentent sous la forme de petites granulations sphériques, composées de deux sous-unités distinctes, à savoir les sous-unités 50S et 30S. En raison de leur rôle central dans la synthèse des protéines, les ribosomes deviennent des cibles privilégiées pour certains antibiotiques. Des médicaments tels que les aminosides, l'acide fusidique, les cyclines, les phénicolés et les macrolides agissent en bloquant spécifiquement la synthèse protéique au niveau de ces ribosomes bactériens.

1.1.11. Granulations et substances de réserve

Chaque groupe bactérien engage la synthèse exclusive d'une catégorie de substance, et parmi les différentes réserves possibles, on distingue les suivantes :

- Le glycogène (ou l'amidon, moins répandu)
- Les polyphosphates inorganiques
- Le fer et le soufre
- Chromatophores et pigments responsables de la couleur des colonies

1.1.12. Chromosome

Le chromosome bactérien, porteur de l'information génétique essentielle, se localise dans le cytoplasme au sein d'une région spécifique appelée nucléoïde. À la différence des cellules eucaryotes, il n'existe pas de membrane nucléaire délimitant le nucléoïde.

Ce chromosome se présente sous la forme d'un unique filament d'ADN, constitué d'une séquence de nucléotides reliés les uns aux autres par leur sucre (désoxyribose) et leur groupement phosphate. Cette molécule porteuse de l'information génétique est associée à différentes protéines qui y sont fixées, chacune assumant des rôles cruciaux dans les processus cellulaires.

Parmi ces protéines, l'ARN polymérase est impliquée dans la transcription, processus au cours duquel l'information génétique est transcrite de l'ADN vers l'ARN. L'ADN polymérase, quant à elle, joue un rôle central dans la réplication, la réparation et la recombinaison de l'ADN, garantissant la transmission fidèle de l'information génétique lors de la division cellulaire.

Les topoisomérases sont une autre catégorie de protéines associées au chromosome bactérien. Elles interviennent en modifiant le degré d'enroulement de l'ADN, régulant ainsi la topologie de la molécule et assurant son bon fonctionnement. Ces différentes protéines forment un ensemble coordonné permettant le maintien de l'intégrité et la régulation des processus génétiques au sein de la cellule bactérienne.

1.2. Structures facultatives

1.2.1. Polysaccharides de surface

Les bactéries peuvent s'entourer d'enveloppes supplémentaires plus ou moins structurées (capsule) ou diffuses (glycocalyx).

1.2.1.1. Capsule

La capsule bactérienne, une structure enveloppante souvent composée de polysaccharides, bien que chez *Bacillus anthracis* (le bacille du charbon) elle se compose d'un polypeptide d'acide D-glutamique. Au sein des espèces bactériennes munies de capsules, des mutations peuvent altérer la production de cette dernière : les bactéries sauvages encapsulées génèrent des colonies lisses (S pour « smooth ») ou muqueuses, tandis que les bactéries mutantes non encapsulées produisent des colonies rugueuses (R pour « rough »). Des variations transitoires peuvent également influencer la production de capsule, souvent dépendante de concentrations élevées de sucres ou de sérum (variation phénotypique).

Du point de vue antigénique, les antigènes capsulaires sont désignés sous le terme d'antigène K chez les entérobactéries. La capsule revêt une importance cruciale dans la virulence de certaines espèces bactériennes telles que *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella*, et *E. coli K1*, en assurant une protection contre la phagocytose et en limitant l'activation du système complémentaire.

1.2.1.2. Glycocalyx

Le glycocalyx représente un feutrage de fibres polysaccharidiques qui assure l'adhésion aux surfaces et favorise les interactions entre bactéries, formant ainsi des biofilms, tels que la plaque dentaire ou les bactéries intestinales. Son rôle s'étend à la protection des bactéries contre la dessiccation, conférant une résistance notable aux antiseptiques, désinfectants et antibiotiques.

Lorsqu'il est présent en quantité abondante, on parle de SLIME, soulignant ainsi l'importance de cette matrice polysaccharidique dans la survie et la résistance des bactéries aux divers agents extérieurs.

1.2.2. Endospores

Certaines bactéries, telles que *Bacillus* et *Clostridium*, démontrent la capacité de former des structures sphériques ou ovales appelées spores, caractérisées par une exceptionnelle résistance aux températures élevées et aux environnements hostiles. Le processus de sporulation est déclenché par l'épuisement des nutriments dans le milieu de croissance,

conduisant à la formation d'une spore à l'intérieur de chaque bactérie. Cette spore peut se développer de manière centrale, subterminale ou terminale et est libérée lors de l'autolyse de la bactérie hôte.

1.2.2.1. Thermorésistance

La thermorésistance, caractérisée par une capacité à supporter des températures élevées allant de 80 à 120 °C, pose des défis majeurs dans l'industrie alimentaire. En particulier, lors de la préparation des conserves avec une cuisson brève, les spores bactériennes ne sont pas éliminées, permettant leur germination ultérieure et la contamination des aliments.

1.2.2.2. Résistance aux agents physicochimiques

Les bactéries présentent une résistance remarquable face à divers agents physiques et chimiques. Elles sont capables de survivre à des conditions environnementales hostiles, notamment aux rayons ultraviolets (UV) et aux rayons X. De plus, leur robustesse s'étend à des pressions élevées.

Sur le plan chimique, les bactéries démontrent une résistance aux antiseptiques, aux désinfectants et même aux antibiotiques, bien que ces derniers aient une action légèrement spirostatique, c'est-à-dire qu'ils inhibent la formation des spores sans les éliminer complètement. Cette capacité de résistance contribue à la survie et à la persistance des bactéries dans des environnements variés.

1.2.2.3. Synthèse d'antibiotiques

La production d'antibiotiques est une capacité remarquable observée chez certaines bactéries, illustrée par des exemples tels que la synthèse de la bacitracine par *Bacillus licheniformis* ou celle de la polymyxine par *Bacillus polymyxa*.

Il convient de noter que les spores bactériennes, formes de résistance, affichent une durée de vie exceptionnellement longue, s'étendant sur plusieurs dizaines à plusieurs centaines d'années.

1.2.3. Flagelles

Les cils, également appelés flagelles, représentent des structures variables chez les bactéries, se présentant sous la forme d'appendices filamenteux constitués exclusivement

de protéines, notamment de flagellines, mesurant de 6 à 15 µm de long sur 12 à 30 nanomètres d'épaisseur.

Ces organes de locomotion bactériens peuvent adopter deux configurations principales :

- Une distribution sur toute la surface de la bactérie, formant une ciliature péritriche.
- Un regroupement à un ou deux pôles, constituant une ciliature polaire.

Le rôle majeur des flagelles inclut la mobilité, perceptible à travers des méthodes telles que l'examen microscopique à l'état frais, l'exploration des géloses par culture en nappe, ou la culture en gélose molle avec ensemencement en piqûre centrale, où les bactéries mobiles colonisent toute la gélose tandis que les immobiles se développent le long de la piqûre. Ils participent également au chimiotactisme et confèrent une antigénicité, comme démontré par la mise en évidence des antigènes flagellaires (Ag H) à travers des réactions d'agglutination sur lame en présence d'anticorps spécifiques, illustré par le sérotypage des salmonelles selon la classification de Kauffmann-White.

1.2.4. Pili

Les pili, surtout présents chez les BGN, se font rares chez les BGP. Ces appendices de surface, plus courts et plus fins que les flagelles, sont désignés sous les termes de pili (du latin "*pilus*" signifiant poil) ou de fimbriae (frange), et sont constitués par une unique protéine appelée piline.

On distingue deux principales catégories de pili :

- **Les pili communs**

Ils jouent un rôle crucial dans le processus d'adhésion aux surfaces.

Ces structures protéiques filamenteuses, mesurant de 2 à 3 µm de long, sont disposées de manière régulière à la surface de la bactérie.

La piline, sous-unité polypeptidique, polymérise pour former les pili communs. Ces derniers comprennent également des polypeptides mineurs, dont l'adhésine, capable d'inte-

ractions avec des récepteurs cellulaires hydrocarbonés (glycolipides ou glycoprotéines) présents à la surface des cellules eucaryotes. En tant que support d'adhésine, les pili facilitent la fixation de certaines bactéries sur les muqueuses, influençant ainsi leur pouvoir pathogène.

- **Les pili « sexuels »**

Bien qu'ils soient plus longs, ils sont présents en nombre limité (1 à 4) par rapport aux pili communs.

Leur codage est assuré par des plasmides conjugatifs, tels que le facteur F.

Ces pili « sexuels » jouent un rôle essentiel dans le processus de conjugaison bactérienne, facilitant le transfert de plasmides d'une bactérie à une autre.

Chez certaines BGP, des protéines de surface telles que la protéine A de *Staphylococcus aureus* et la protéine M de *Streptococcus pyogenes* dépassent largement de la paroi et participent à l'adhérence bactérienne, pouvant être assimilées aux fimbriae.

1.2.5. ADN extrachromosomique

1.2.5.1. Plasmide

Les plasmides sont de petits fragments d'ADN circulaire extrachromosomique, dotés d'une capacité de répllication autonome, appelée réplicon, et transmissibles de manière stable à la descendance bactérienne. Ils peuvent également s'intégrer aux chromosomes, dans ce cas, on les nomme épisomes.

Il existe deux principales catégories de plasmides :

- Les plasmides conjugatifs, qui renferment les gènes de transfert et sont donc capables d'être transférés d'une bactérie à une autre par le biais de la conjugaison.
- Les plasmides non conjugatifs, qui sont transférés lors du processus de mobilisation des plasmides.

1.2.5.2. Transposons

Les transposons, également connus sous le nom de "gènes sauteurs", sont des fragments d'ADN ayant la capacité de se déplacer à l'intérieur du chromosome bactérien ou d'être transférés vers un autre réplicon, comme un plasmide, par exemple. Contrairement

aux plasmides, les transposons ne possèdent pas une capacité de réplication autonome. Leur réplication est étroitement liée à celle du réplicon qui les héberge, dépendant ainsi du mécanisme de réplication du chromosome ou du plasmide qui les contient.

1.2.5.3. Prophages

Il s'agit de séquences d'ADN dérivées de virus bactériens, communément appelés "bactériophages".

2. Rappel sur les antibiotiques

En 1910, le Salvarsan a marqué le début de l'ère des antibiotiques, et au cours des 100 dernières années, ces médicaments ont profondément transformé la médecine moderne, contribuant à une augmentation significative de l'espérance de vie humaine, prolongée de 23 ans en moyenne. L'avènement de la pénicilline en 1928 a inauguré l'âge d'or de la découverte des antibiotiques d'origine naturelle, culminant dans les années 1950. Cependant, depuis lors, la découverte d'antibiotiques a connu un déclin progressif, tandis que le développement et l'émergence de la résistance aux médicaments chez de nombreux agents pathogènes humains ont conduit à la crise actuelle de la résistance antimicrobienne (Hutchings et al., 2019).

2.1. Définition et origine

Les antibiotiques sont définis comme des substances naturelles ou synthétiques ayant la capacité d'inhiber la croissance ou de provoquer la mort des bactéries sans nuire à l'hôte. Lorsqu'un antibiotique provoque la mort des bactéries, il est qualifié de bactéricide, tandis que s'il inhibe seulement leur croissance, il est appelé bactériostatique. Les champignons constituent la principale source d'antibiotiques, bien que parfois même les bactéries puissent en être la source.

2.2. Historique

L'introduction des antibiotiques dans la pratique médicale est incontestablement considérée comme la plus grande avancée médicale du 20^{ème} siècle (*Cf.* Figure 5). En plus de traiter les maladies infectieuses, les antibiotiques ont rendu possible de nombreuses procédures médicales modernes, notamment le traitement du cancer, les greffes d'organes et la chirurgie à cœur ouvert. Cependant, l'utilisation inappropriée de ces composés essentiels a conduit à une

émergence rapide de la résistance aux antimicrobiens (RAM), rendant certaines infections pratiquement incurables (Hutchings et al., 2019).

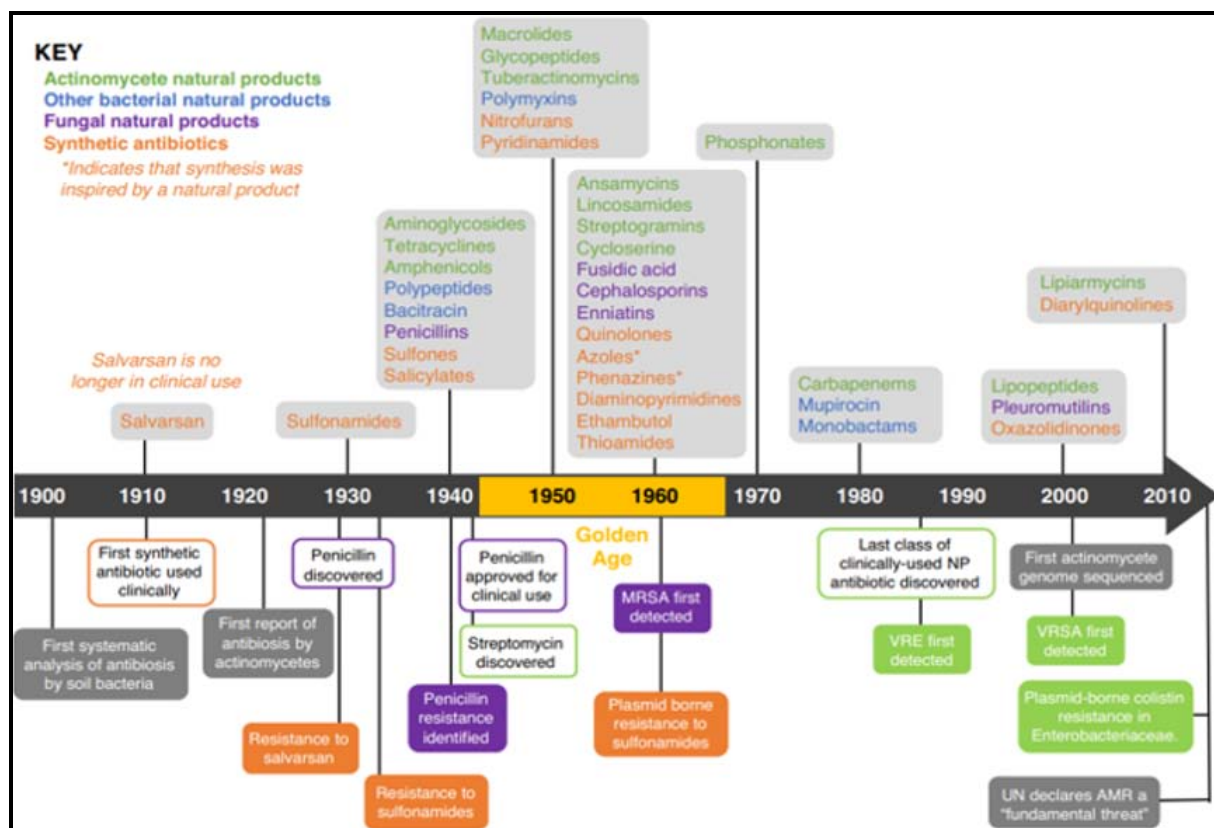


Figure 5:Chronologie illustrant les dates d'apparition des antibiotiques

Source : Hutchings et al.(2019)

Cette chronologie illustre la décennie au cours de laquelle de nouvelles classes d'antibiotiques ont fait leur apparition en clinique. Les antibiotiques sont codés par couleur en fonction de leur source : vert pour les actinomycètes, bleu pour d'autres bactéries, violet pour les champignons, et orange pour les antibiotiques synthétiques. Au bas de la chronologie, des dates clés sont indiquées en lien avec la découverte d'antibiotiques et la résistance aux antimicrobiens, incluant les premiers rapports de souches résistantes aux médicaments, telles que le SARM, les entérocoques résistants à la vancomycine (ERV), le *Staphylococcus aureus* résistant à la vancomycine (VRSA) et la résistance à la colistine transmise par plasmide chez les entérobactéries (Hutchings et al., 2019).

2.3. Classification

Les antibiotiques, qu'ils soient naturels, synthétiques ou semi-synthétiques, sont regroupés en familles en fonction de similitudes de structure chimique (comme les β -lactamines)

et/ou de cible d'action (comme les MLS : macrolides, lincosamides, synergistines,). Les céphalosporines incluent une notion de "génération" liée à leur progression dans la découverte, justifiée par une diversité de spectres d'activité (Cf. Tableau 2). La classification biochimique reste la plus utilisée (Demoré, 2018).

Tableau 2:Classification des antibiotiques

CLASSE	DCI
B-LACTAMINES	
PÉNICILLINES	G : Benzylpénicilline (et forme retard) V : Phénoxyméthylpénicilline M : Cloxacilline, Oxacilline A : Amoxicilline, Ampicilline Carboxypénicillines : Ticarcilline Urédopénicillines : Pipéracilline Apparenté : Pivmécillinam Témocilline
INHIBITEURS DE β -LACTAMASES	Acide clavulanique, Tazobactam - Amoxicilline + Acide Clavulanique - Ticarcilline + Acide Clavulanique - Pipéracilline + Tazobactam - Ceftolozane + Tazobactam
CÉPHALOSPORINES	1 ^{ère} génération : Céfaclor, Céfadroxil, Céfatrizine, Céfalexine, Céfazoline 2 ^{ème} génération : Céfamandole, Céfuroxime 3 ^{ème} génération (injectable) : Céfotaxime, Ceftazidime, ceftriaxone 3 ^{ème} génération (orale) : Céfixime, Cefpodoxime, Céfotiam, Ceftazidime-Avibactam 4 ^{ème} génération : Céfépime Autres céphalosporines : Ceftobiprole, Ceftaroline, Ceftolozane + Tazobactam
CÉPHAMYCINE	Céfoxitine
CARBAPÉNÈMES	Imipénème, Ertapénème, Méropénème
MONOBACTAME	Aztréonam
GLYCOPEPTIDES	
Vancomycine, Télcoplanine, Télavancine (AMM européenne)	
POLYPEPTIDES	
POLYMYXINES	Polymyxine B, Colistine (polymyxine E)
LIPOPEPTIDES	Daptomycine
QUINOLONES	
QUINOLONES 1 ^{ère} GÉNÉRATION al	Acide Pipémidique, Fluméquine

FLUOROQUINOLONES	Norfloxacine, Ofloxacine, Péfloxacine, Ciprofloxacine, Lévofloxacine, Moxifloxacine, Loméfloxacine
RIFAMYCINES	
Rifampicine, Rifabutine	
SULFAMIDES	
Sulfaméthoxazole - Triméthoprim	
NITRO-IMIDAZOLÉS	
Métronidazole, Ornidazole	
AMINOSIDES	
Tobramycine, Gentamicine, Amikacine	
TÉTRACYCLINES	
CYCLINES	Minocycline, Doxycycline
GLYCYLCYCLINES	Tigécycline
MLSK : MACROLIDES, LINCOSAMIDES, SYNERGISTINES, KÉTOLIDES	
MACROLIDES	Érythromycine, Azithromycine, Clarithromycine, Josamycine, Roxithromycine, Spiramycine
LINCOSAMIDES	Clindamycine, Lincomycine
SYNERGISTINE - STREPTOGRAMINE	Pristinamycine
KÉTOLIDE	Télithromycine
OXAZOLIDINONES	
Linézolide, Tédizolide	
PHÉNICOLÉS	
Thiamphénicol	
DIVERS	
Acide Fusidique, Fosfomycine, Nitrofurantoïne	

Source : Demoré (2018)

2.4. Mode d'action et cibles

Les médicaments antibactériens reposent sur quatre mécanismes d'action fondamentaux, tous fondés sur le principe de toxicité sélective (Hills 2010). Ces mécanismes englobent l'inhibition de :

- La synthèse de la paroi cellulaire bactérienne.
- La synthèse bactérienne d'acide désoxyribonucléique (ADN).
- La synthèse protéique bactérienne.
- La synthèse du folate (Kaufman, 2011).

Ces derniers agissent par de multiples mécanismes d'action regroupés dans le tableau 3, et ciblent divers éléments de la bactérie, affichés dans la figure 6.

Tableau 3: Mécanismes d'action des antibiotiques

CLASSE	MÉCANISME D'ACTION
INHIBITION DE LA BIOSYNTHÈSE DE LA PAROI BACTÉRIENNE	
B-LACTAMINES	Elles se fixent sur les PLP et inhibent la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane. Cela entraîne un arrêt de la croissance bactérienne (effet bactériostatique). L'effet bactéricide repose sur une surexpression des enzymes lytiques : glycosidases, amidases et peptidases (destruction de la paroi et lyse de la bactérie).
GLYCOPEPTIDES	Inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane à la dernière étape. Ils se fixent sur le dipeptide DAla-DAla situé à l'extrémité des précurseurs pentapeptidiques du peptidoglycane. Par encombrement stérique, les glycopeptides vont ainsi empêcher l'action des PLP, bloquant ainsi l'élongation du peptidoglycane.
FOSFOMYCINE	Agit au début de la synthèse du peptidoglycane, dans la phase cytoplasmique. Elle se comporte comme un analogue du phosphoénolpyruvate et inhibe la pyruvate-UDP-N-acétylglucosamine-transférase (murA) : blocage de la formation d'acide N-acétylmuraminique.
ANTIBIOTIQUES AGISSANT AU NIVEAU DES MEMBRANES (EXTERNE ET CYTOPLASMIQUE)	
POLYMYXINES	Agissent comme des détergents cationiques : grâce à leur caractère amphipathique, elles pénètrent dans la bactérie et s'insèrent parmi les phospholipides, perturbant ainsi la perméabilité membranaire.
DAPTOMYCINE	Elle se lie à la membrane cytoplasmique, mécanisme Ca ²⁺ -dépendant : oligomérisation dans la membrane conduisant à un efflux de potassium. Cela conduit à la mort de la bactérie par dysfonctionnement des voies de synthèse macromoléculaires.
ANTIBIOTIQUES AGISSANT SUR LA SYNTHÈSE DES ACIDES NUCLÉIQUES	
FLUOROQUINOLONES	Les quinolones pénètrent dans le cytoplasme par la voie des porines et par diffusion passive. Leurs cibles intracytoplasmiques sont les topoisomérases de type II : ADN-gyrase et topoisomérase IV. Elles inhibent la transcription et la réplication de l'ADN par formation d'un complexe ADN-gyrase-quinolone indissociable, entraînant la mort rapide de la bactérie.
RIFAMYCINES	La rifampicine bloque l'initiation de la transcription de l'ADN en se fixant de façon covalente sur la sous-unité B de l'ARN-polymérase ADN-dépendante bactérienne, enzyme responsable de la transcription. L'effet bactéricide pourrait s'expliquer par la stabilité de cette liaison qui aboutit à la formation de radicaux libres toxiques pour l'ADN bactérien.
SULFAMIDES ET TRI-MÉTHOPRIME	Agissent par inhibition de la synthèse de l'acide tétrahydrofolique, cofacteur de la synthèse ultérieure des bases puriques et pyrimidiques. Les sulfamides en tant qu'analogues de l'acide para-aminobenzoïque bloquent la synthèse de l'acide dihydroptéroïque en inhibant de manière compétitive la dihydroptéroate-synthétase. Analogue de l'acide dihydrofolique, le triméthoprimine inhibe spécifiquement la dihydrofolate réductase. NB : les bactéries doivent synthétiser leur acide folique par cette voie métabolique, alors que les eucaryotes assimilent directement l'acide folique

	apporté par l'alimentation.
NITRO-IMIDAZOLÉS	Ils sont réduits ($\text{NO}_2 \rightarrow \text{NH}_2$) par les transporteurs d'électrons intracytoplasmiques des bactéries. Ce sont les dérivés intermédiaires de réduction qui sont actifs. Ceci explique que seules les bactéries anaérobies et les micro-aérophiles soient sensibles aux nitro-imidazolés. Ils entraînent la fragmentation de l'ADN, par un mécanisme encore mal connu aboutissant à la mort de la bactérie.
ANTIBIOTIQUES INHIBANT LA SYNTHÈSE PROTÉIQUE	
AMINOSIDES	Agissent par fixation sur l'ARN 16S, au niveau de la sous-unité 30S du ribosome bactérien, entraînant un changement morphologique de l'ensemble du ribosome et une altération de toutes les étapes de la synthèse des protéines. En raison des nombreuses erreurs de lecture, il y a synthèse de protéines anormales, incorporées ensuite dans la membrane cytoplasmique qui perd son intégrité
TÉTRACYCLINES	Elles se fixent sur l'ARN 16S de la sous-unité 30S du ribosome bactérien. Par encombrement stérique, elles empêchent ainsi la liaison de l'aminocyl-ARNt sur le complexe ARNm-ribosome. De plus, elles interfèrent avec les systèmes enzymatiques de la bactérie par un mécanisme de complexation ionique (Mg^{2+} en particulier).
MLSK	Les macrolides se fixent sur la sous-unité 50S de l'ARN 23S des ribosomes bactériens. Ils empêchent ainsi le transfert du complexe peptidyl-ARNt depuis le site P vers le site A, ce qui entraîne une inhibition de l'élongation de la chaîne peptidique.
OXAZOLIDINONES	Ils se fixent directement sur l'ARN 23S de la sous-unité 50S du ribosome bactérien, provoquant une distorsion du site de fixation de la N-formyl-méthionine-ARNt-synthétase et empêchant la formation du complexe d'initiation fonctionnel 70S qui est essentiel à la synthèse des protéines.
PHÉNICOLÉS	Ils se fixent à la sous-unité 50S des ribosomes bactériens. Ils inhibent la synthèse des protéines en empêchant la liaison du complexe amino-cyl-ARNt à son site de fixation, et par conséquent la réaction de transpeptidation.
ACIDE FUSIDIQUE	Agit en inhibant la synthèse protéique, en se fixant au facteur EF-G d'élongation de la traduction, ce qui empêche la fixation des amino-cyl-ARNt.

Source : Demoré (2018)

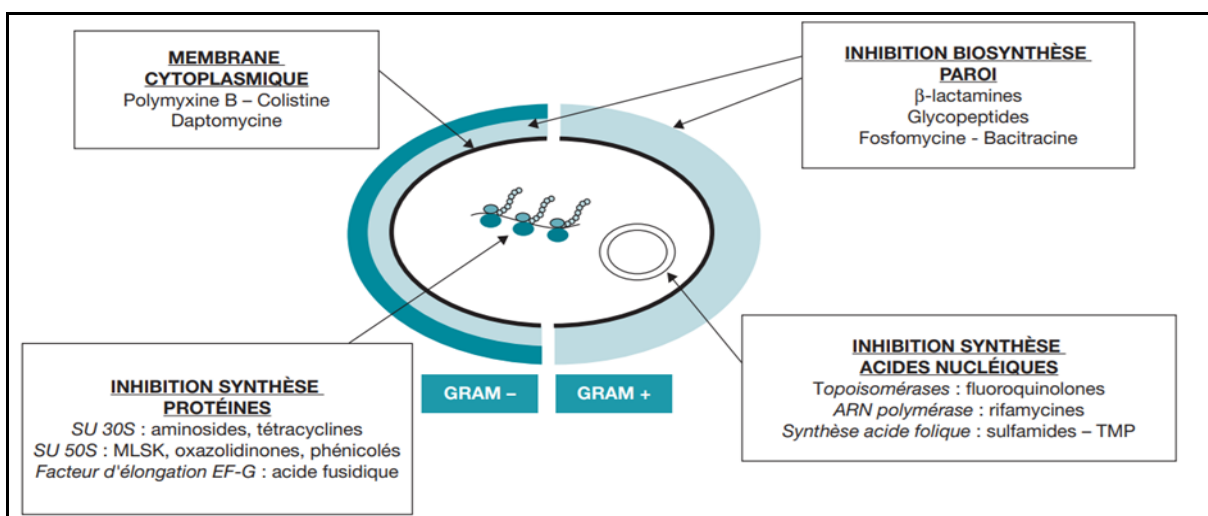


Figure 6: Cibles des principales familles d'antibiotiques

Source : Demoré (2018)

2.4.1. Les antibiotiques actifs sur la paroi bactérienne

2.4.1.1. Mécanismes d'action des β-lactamines

Les β-lactamines sont des acides organiques relativement forts présentant des pKa d'environ 2,7. La plupart d'entre elles sont solubles dans l'eau et se trouvent complètement ionisées en solution. En raison de cette ionisation, elles rencontrent certaines difficultés à traverser les membranes. Toutefois, étant donné que leur cible se situe à l'extérieur de la membrane cytoplasmique, la paroi constitue le seul obstacle entre les β-lactamines et leurs cibles. La sensibilité de la bactérie aux β-lactamines sera en partie déterminée par la composition de la paroi, qui varie en fonction de la nature de la bactérie (Jehl et al., 2012).

- **Bactéries à Gram positif**

Chez les BGP, la pénétration est généralement facilitée car le peptidoglycane, composant essentiel de la paroi, ne constitue pas une barrière significative pour des molécules aussi petites que les β-lactamines. Il est toutefois important de noter que, dans le cas de certaines BGP, comme *Enterococcus faecalis*, une augmentation de la teneur en lipides de la paroi est associée à une diminution de la sensibilité aux β-lactamines.

- **Bactéries à Gram négatif**

Passage par voie lipophile : Bien que cette voie ne constitue pas le principal moyen d'accès des β -lactamines à leurs cibles, elle semble jouer un rôle non négligeable dans la pénétration de certaines d'entre elles, bien que cela ait été longtemps méconnu. Les bicouches lipidiques sont connues pour leur perméabilité à certains composés lipophiles. Étant donné que certaines β -lactamines présentent des propriétés lipophiles, il est raisonnable de supposer qu'elles empruntent cette voie. Cependant, le passage des β -lactamines lipophiles à travers la bicouche lipidique semble être entravé en partie par le LPS, qui joue un rôle essentiel de barrière. Plus la membrane externe est riche en LPS et pauvre en phospholipides, moins les molécules lipophiles peuvent diffuser.

Les porines ont la capacité de s'associer pour former des canaux, les pores, remplis d'eau, facilitant ainsi la diffusion à travers la membrane de divers solutés hydrophiles dont le poids moléculaire est inférieur à 600 daltons. Elles représentent un élément essentiel des BGN, et l'absence totale de porines viables n'est pas connue chez ces bactéries. Souvent, une bactérie donnée possède plusieurs types de porines.

Les porines constituent le principal moyen de passage des β -lactamines hydrophiles. Chez la plupart des BGN, ces protéines ont un poids moléculaire compris entre 35 000 et 40 000 daltons, et chez *Escherichia coli*, on en dénombre environ 100 000 par bactérie.

L'aspect purement quantitatif de la vitesse de diffusion des β -lactamines à travers les porines est crucial pour comprendre leur mode d'action chez les entérobactéries. Comme la diffusion est un phénomène passif, la concentration dans le périplasme doit pouvoir égaler celle à l'extérieur de la bactérie, indépendamment de la vitesse de diffusion, à condition qu'aucun processus d'inactivation ou d'expulsion de l'antibiotique ne se produise dans l'espace périplasmique.

Le deuxième aspect crucial, en supposant qu'il existe des processus périplasmiques réduisant la concentration locale d'antibiotique, est **l'équilibre** entre la vitesse d'entrée par les porines et ces mécanismes de diminution.

Les facteurs physico-chimiques influant sur la pénétration. La vitesse de pénétration des β -lactamines (et de tout soluté) à travers les porines est conditionnée par leurs propriétés physico-chimiques. Les plus importantes incluent l'hydrophobicité, la taille et la charge des molécules. Bien que ces propriétés soient souvent interdépendantes, il est plus pratique de les considérer séparément. Par exemple, des charges importantes sur une molécule peuvent lui conférer une forte hydrophilie en raison de l'hydratation associée. C'est pourquoi les zwitterions présentent une excellente pénétration, qui est peu influencée par l'hydrophobicité de leur structure. D'un autre côté, la charge elle-même peut souvent prédominer sur l'hydratation, expliquant ainsi l'effet "retardateur" observé avec les charges négatives (Jehl et al., 2012).

2.4.1.1.1. Comportement vis-à-vis des β -lactamases périplasmiques

Le facteur déterminant du comportement d'une β -lactamine dans l'espace périplasmique réside dans le rapport entre sa vitesse de pénétration et sa résistance aux β -lactamases périplasmiques, présentes à des niveaux même minimes, indétectables par les techniques conventionnelles.

Parmi les β -lactamines de 1^{ère} génération, une corrélation nette existe entre leur activité contre les BGN et leur taux de diffusion (ampicilline, céfalotine). En effet, leur débit d'entrée est tel qu'il subsiste toujours suffisamment de molécules pour inhiber les protéines de liaison des pénicillines (PLP), même si une partie est hydrolysée par d'éventuelles β -lactamases.

Cette relation est moins évidente pour les composés plus récents. Des molécules telles que la pipéracilline ou les céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G), bien que présentant des taux de diffusion relativement faibles, sont très actives. Cela s'explique par la faible vitesse d'hydrolyse par les β -lactamases, assurant ainsi une stabilité adéquate de ces molécules qui se retrouvent finalement aux mêmes concentrations dans l'espace périplasmique qu'à l'extérieur. En effet, de la molécule la plus rapide à la moins rapide, la demi-vie de pénétration des β -lactamines varie de 0,1 s à 50 s. Comparée au temps de génération d'*E. coli*, par exemple (environ 20 minutes), il est évident que même la molécule diffusant le moins efficacement restera active à condition de résister à l'hydrolyse par les β -lactamases périplasmiques.

En résumé, on peut schématiser ce qui précède de la manière suivante : Si un antibiotique hydrolysable pénètre et que sa vitesse de pénétration dépasse l'hydrolyse, il sera actif. S'il est inférieur à l'hydrolyse, il sera inactif, et enfin, si c'est un antibiotique non hydrolysable qui pénètre, même mal, il sera également actif. Pour une molécule qui diffuse rapidement et présente une grande stabilité aux β -lactamases, ces deux effets se cumulent, expliquant pourquoi la céfépime et le ceftiofime sont sensiblement plus actifs que les autres C3G.

2.4.1.1.2. Interaction des β -lactamines avec les PLP

C'est grâce aux travaux de Spratt (1975) que le site d'action précis des β -lactamines a été identifié, à savoir les PLP. Ces protéines englobent les enzymes essentielles à la synthèse du peptidoglycane, telles que les transpeptidases, les carboxypeptidases et les glycosyltransférases. L'inhibition de ces enzymes par les β -lactamines, établissant une liaison covalente, se traduit par un blocage de la synthèse du peptidoglycane, entraînant ainsi l'arrêt de la croissance bactérienne (Jehl et al., 2012).

2.4.1.1.3. Multiplicité des PLP

Le nombre de PLP varie d'une espèce bactérienne à l'autre, avec des poids moléculaires compris entre 30 000 et 120 000 daltons. Deux groupes fonctionnels, haut et bas poids moléculaire, sont distingués pour des raisons fonctionnelles. Chez *E. coli*, les PLP 1A, 1B, 2 et 3 possèdent un poids moléculaire élevé, tandis que les PLP 4, 5, 6 présentent un poids moléculaire bas. Les PLP 1A et 1B sont des enzymes bifonctionnelles, intervenant à la fois dans l'élongation des chaînes glycanes par transglycosylation et dans la réticulation du peptidoglycane par transpeptidation. Les PLP 2 et 3 sont des transpeptidases, tandis que les PLP de bas poids moléculaire agissent comme carboxypeptidases.

La fixation des β -lactamines sur les PLP entraîne leur inactivation par la formation de complexes covalents. L'effet d'une β -lactamine spécifique dépend de son affinité pour les différentes PLP, chaque β -lactamine montrant une affinité maximale envers une PLP particulière, déterminée à de faibles concentrations d'antibiotiques. L'augmentation de la concentration d'antibiotiques peut entraîner l'inhibition d'autres PLP. En 1977, les travaux de

Rolinson et coll. ont démontré chez *E. coli* K 12 cette notion de cible préférentielle selon l'antibiotique utilisé.

La complexité des effets inhibiteurs peut découler de plusieurs facteurs. Certaines protéines enzymatiques peuvent avoir plusieurs fonctions au sein d'une même bactérie. Par exemple, sous l'action de la transpeptidase, le fragment naissant de peptidoglycane peut s'unir soit au peptidoglycane existant à l'extérieur de la cellule, entraînant une élongation, soit à un autre fragment de peptidoglycane naissant, ayant déjà subi l'action de la carboxypeptidase, provoquant la formation d'un septum. De plus, une même protéine peut porter plusieurs activités enzymatiques, illustré par des cas tels que la transpeptidase et la glycosyltransférase, ou la carboxypeptidase et l'endopeptidase chez *E. coli*, soulignant les limitations d'une correspondance rigide entre PLP et enzymes.

En résumé, la variabilité des cibles et des activités enzymatiques explique la diversité des réponses inhibitrices des β -lactamines selon les différentes bactéries et les antibiotiques utilisés (Jehl et al., 2012).

2.4.1.1.4. Conséquences de la fixation-Effets bactériostatiques

Lorsqu'une β -lactamine se fixe de manière préférentielle sur une PLP, divers effets morphologiques peuvent être observés, conduisant à la formation de filaments, de sphéroplastes suivie d'une lyse bactérienne, ou de formes globulaires. Par exemple, l'inhibition de la PLP 2 induit l'apparition de formes rondes, tandis que l'inhibition de la PLP 3 conduit à la formation de filaments.

La lyse bactérienne peut résulter de l'inhibition simultanée de différents ensembles de PLP, tels que les PLP 1A + 1B, PLP 2 + 3, ou PLP 1A + 3. La plupart des C3G montrent une forte affinité pour les PLP 1A et 3, avec souvent une préférence pour la PLP 3.

L'inhibition des PLP essentielles entraîne un arrêt de croissance, caractérisant un effet bactériostatique, où les bactéries ne peuvent plus se multiplier (Jehl et al., 2012).

2.4.1.1.5. Lyse bactérienne-Effet bactéricide

- **Caractéristiques de la lyse bactérienne**

Les β -lactamines, en tant qu'antibiotiques bactéricides, présentent des rapports CMI/CMB généralement proches de 1. Leur effet bactéricide repose, dans la plupart des cas, sur l'implication d'autres groupes d'enzymes qui, à la différence des PLP, participent à la dégradation (réarrangement) du peptidoglycane. Ces enzymes font partie des systèmes lytiques et comprennent des glycosidases (responsables de la rupture des chaînes de glycane), des amidases (détachant les peptides) et des peptidases. Il est important de souligner que ces enzymes ne sont pas des PLP. Actuellement, le mécanisme précis déclenchant une activité accrue de ces enzymes à la suite de l'inhibition des PLP demeure sujet à des interrogations.

- **Mécanismes de la lyse bactérienne**

Ces mécanismes ont fait l'objet d'études approfondies par Tomasz et ses collaborateurs, en se penchant notamment sur le pneumocoque et sur *E. coli*.

La lyse du pneumocoque

Sous l'action rapide de la benzylpénicilline, la lyse du pneumocoque s'opère. L'enzyme autolytique responsable de l'hydrolyse de la muréine chez le pneumocoque est la N-acétylmuramyl-L-alanine amidase, également appelée muréine hydrolase. Cette enzyme, considérée comme périplasmique, pourrait contribuer à la lyse bactérienne de deux manières possibles.

- Lyse par rupture de l'équilibre entre les activités hydrolyse/synthèse de la paroi :

Normalement, pendant la croissance cellulaire, l'hydrolyse facilite la rupture des filaments de muréine, permettant l'accrochage ultérieur de nouvelles unités pariétales synthétisées dans le cytoplasme et traversant la membrane. L'inhibition des réactions de synthèse, sans inhibition concomitante des hydrolases, pourrait conduire à la rupture de la paroi et à la lyse cellulaire.

- Lyse par libération d'une autolysine activée uniquement pendant la division bactérienne :

L'autolysine serait normalement inhibée dans la cellule par de l'acide lipotéichoïque lié à la partie externe de la membrane cytoplasmique, avec l'inhibition du site catalytique par la choline. La pénicilline, en entravant la synthèse du peptidoglycane, perturberait les équilibres moléculaires normaux, entraînant la libération de la muréine hydrolase de son inhibiteur, suivie de

son expulsion hors de la cellule. Cela exposerait les sites critiques de la paroi, constituant les substrats pour l'enzyme libérée, conduisant ainsi à l'hydrolyse du glycopeptide pariétal.

La lyse d'E. coli

La fixation de certaines β -lactamines sur la PLP 1B chez E. coli entraîne un effet lytique. L'inhibition probable de la transpeptidase liée à la PLP 1B provoque d'abord un effet bactériostatique, suivi ultérieurement de l'activation d'au moins deux types d'enzymes : la muréine hydrolase et/ou l'endopeptidase, contrairement au pneumocoque où une seule enzyme est activée.

- Activation de la muréine hydrolase : Le mécanisme d'activation n'est pas clairement élucidé. L'accumulation de précurseurs de la paroi, non liés à la muréine en raison de l'inhibition de la transpeptidase, pourrait exposer une hydrolase normalement inhibée lorsque la paroi est complète.
- Activation de l'endopeptidase : Une endopeptidase peut également être activée, bien que les détails de ce processus restent à clarifier (Jehl et al., 2012).

2.4.1.2. Mécanismes d'action des glycopeptides

Sous le terme générique de glycopeptides, on rassemble deux molécules présentant une structure générale sensiblement identique, bien qu'avec une légère différence : la vancomycine est un glycopeptide proprement dit, tandis que la téicoplanine est un lipoglycopeptide. Bien que leurs structures tridimensionnelles en forme de poche soient similaires, ces deux molécules cycliques de poids moléculaire élevé (1 500 – 2 000 daltons) jouent un rôle crucial dans l'inhibition de la synthèse du peptidoglycane bactérien, particulièrement dans sa phase finale, au stade pariétal.

Le mécanisme d'action des glycopeptides implique la poche recouvrant le D-Ala-D-Ala terminal du pentapeptide-disaccharide, théoriquement prêt à être incorporé dans le peptidoglycane en cours d'élongation. En raison de leur volume, les glycopeptides entravent l'action des glycosyltransférases et des transpeptidases, bloquant ainsi l'élongation du peptidoglycane. Bien que les glycopeptides aient une action bactéricide lente (de 24 à 48 heures), les méca-

nismes sous-jacents de cette bactéricidie demeurent inconnus. Ils ne sont pas efficaces contre les bactéries à Gram négatif, en raison de leur taille qui les empêche de pénétrer dans la bactérie par les porines.

2.4.1.3. *Mécanisme d'action de la fosfomycine*

La fosfomycine exerce son action au début de la synthèse du peptidoglycane, agissant dans la phase cytoplasmique en inhibant une enzyme cruciale, la pyruvyl-transférase. Cette inhibition résulte de la similitude structurale entre la fosfomycine et le substrat naturel de l'enzyme. La fosfomycine traverse la membrane externe par le biais des porines, facilitant son passage à travers le peptidoglycane en raison de sa petite taille.

Le franchissement de la membrane cytoplasmique est orchestré par deux systèmes de transport actif :

- GlpT : principal système de transport du glycérophosphate, à expression constitutive,
- UhpT : système de transport des hexoses monophosphates, secondaire, à expression inductible. L'inductibilité de ce système nécessite la présence de glucose-6-phosphate dans les milieux utilisés pour évaluer la sensibilité des bactéries à la fosfomycine.

Le mécanisme d'action spécifique de la fosfomycine se traduit par une synergie quasi-constante avec d'autres antibiotiques agissant sur la paroi bactérienne. La fosfomycine possède une activité bactéricide (Jehl et al., 2012).

2.4.2. Les antibiotiques actifs sur la membrane cytoplasmique

2.4.2.1. *Mécanisme d'action de la daptomycine*

La daptomycine, un glycolipopeptide cyclique, exerce son activité sur les BGP, notamment les staphylocoques, streptocoques, pneumocoques et entérocoques. En raison de sa taille, elle ne peut franchir la membrane externe des BGN.

Le mécanisme d'action de la daptomycine demeure sujet à débat. Il semble que, en présence de calcium, la daptomycine s'incorpore dans la membrane cytoplasmique des BGP, induisant une dépolarisation membranaire qui entraîne une fuite de potassium. Ce processus con-

duit à l'arrêt de la synthèse de l'ADN, de l'ARN et des protéines. Ce mécanisme original confère à la daptomycine une activité sur les bactéries en phase stationnaire de croissance, et contrairement aux glycopeptides, elle n'induit pas de lyse bactérienne (Cf. Figure 7).

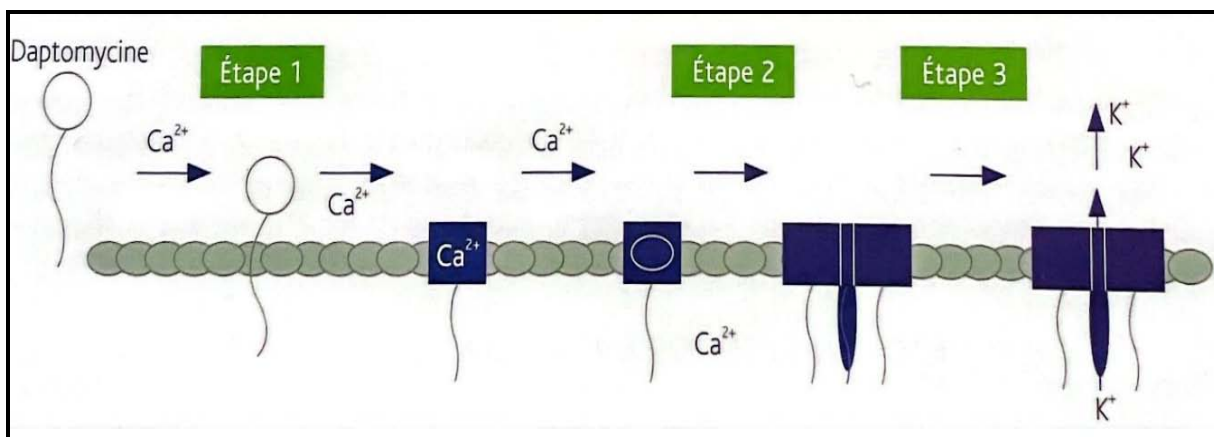


Figure 7: Mécanisme d'action de la daptomycine

Source : Jehl et al. (2012)

2.4.2.2. Mécanisme d'action des polymyxines : Colistine, Polymyxine B

La colistine, également connue sous le nom de polymyxine E, appartient à une ancienne famille d'antibiotiques qui a regagné de l'importance en raison de la montée croissante et significative des résistances, ainsi que du manque de nouvelles molécules antibiotiques.

La colistine, sous forme de sulfate de colistine, présente une charge cationique, tandis que sous forme de méthane sulfonate, elle est anionique. Le méthane sulfonate agit comme un précurseur du sulfate. Les régions polycationiques de la colistine interagissent avec la membrane externe des BNG en déplaçant les ions divalents (Ca^{2+} et Mg^{2+}) des phosphates des phospholipides. Cette interaction conduit à la destruction de la membrane externe et à la libération du LPS. De plus, la colistine possède des régions hydrophiles et lipophiles qui agissent sur la membrane cytoplasmique de manière similaire à un détergent, solubilisant ainsi la membrane et provoquant une fuite cellulaire. La colistine exerce une action bactéricide (Jehl et al., 2012).

2.4.3. Les antibiotiques actifs sur la synthèse des protéines ou des acides nucléiques

2.4.3.1. Mécanismes d'action des aminosides

- Pénétration des aminosides dans la bactérie

Les aminosides présentent, du point de vue chimique, des caractéristiques de polycations, les rendant ainsi des molécules chargées positivement. Cette particularité leur permet de se concentrer dans l'environnement immédiat des bactéries en attirant les charges négatives présentes principalement au niveau des LPS et des phospholipides de la membrane externe des BGN, ainsi qu'au niveau des acides téichoïques encastrés dans le peptidoglycane des BGP. Chez les BGN, cette concentration rapide et significative autour de la bactérie est suivie d'une pénétration rapide par les porines. La traversée du peptidoglycane est aisée, tout comme chez les BGP, et un deuxième phénomène de concentration se produit à proximité de la membrane cytoplasmique (phosphates des phospholipides).

La traversée de la membrane cytoplasmique se déroule en deux phases dépendantes de l'énergie (EDP I et EDP II). EDP I est une phase lente, principalement liée à un gradient transmembranaire électrique. Cependant, au fur et à mesure que cette phase progresse et que l'antibiotique se lie au ribosome, il se produit une auto-accélération du phénomène, passant alors à la phase EDP II, qui est rapide.

Ces mécanismes de pénétration impliquent des systèmes de transport actif qui correspondent aux enzymes de la respiration bactérienne (respiration de l'oxygène) présentes dans la membrane cytoplasmique des bactéries aérobies strictes ou des anaérobies facultatifs. Cela explique pourquoi les bactéries dépourvues de ces enzymes (catalases, oxydases, cytochromes) ne sont que peu sensibles aux aminosides, notamment les anaérobies stricts ou les bactéries à dominante anaérobie comme les streptocoques.

- Effets des aminosides

Les effets des aminosides sont multiples. Une fois fixés sur l'ARN ribosomal 16S, composant de la sous-unité 30S, ils induisent des changements morphologiques à l'échelle de l'ensemble du ribosome, entraînant des altérations à toutes les étapes de la synthèse protéique,

notamment l'initiation, l'élongation et la terminaison. En raison de nombreuses erreurs de lecture, une synthèse de protéines anormales se produit, lesquelles sont incorporées dans la membrane cytoplasmique. Cela conduit à une perte d'intégrité de la membrane, favorisant ainsi une augmentation de la pénétration des aminosides (phase EDP II). La bactéricidie rapide et profonde des aminosides résulte principalement de l'arrêt de la synthèse protéique et de la perte de l'intégrité membranaire. Un troisième phénomène, évoqué, serait une inhibition de la réplication de l'ADN (Jehl et al., 2012).

2.4.3.2. Mécanismes d'action des quinolones

Les quinolones sont classées en deux catégories : les anciennes molécules, parfois désignées comme quinolones de 1^{ère} génération, qui sont efficaces uniquement contre les BGN responsables d'infections urinaires basses, et les fluoroquinolones (FQ), qui ont un spectre d'action plus large et peuvent être utilisées de manière systémique. Les mécanismes d'action sont communs aux deux catégories.

- Pénétration des quinolones dans la bactérie

La pénétration des quinolones est régie par un mécanisme passif non saturable. Dans les BGN, ces petites molécules hydrophiles empruntent principalement la voie des porines telles que Ompf. Pour les molécules présentant une certaine hydrophobicité, une alternative existe à travers la voie du LPS. En chélatant le Mg²⁺ associé au LPS, les quinolones libéreraient la surface de la membrane externe, facilitant ainsi leur accès à la bicouche lipidique et favorisant leur propre diffusion.

La traversée du peptidoglycane, aussi bien chez les BGP que chez celles à Gram négatif, se déroule aisément. Enfin, la pénétration à l'intérieur du cytoplasme s'effectue par diffusion passive non saturable à travers la membrane cytoplasmique. Dans l'ensemble, ce processus de passage est très rapide, prenant seulement quelques minutes. Il convient de noter l'existence d'un processus naturel d'excrétion des quinolones par des systèmes d'efflux fonctionnant à bas niveau, et la quantité disponible pour la bactérie résulte de l'interaction de ces deux phénomènes.

- **Effets des quinolones**

Les quinolones induisent rapidement une inhibition de la synthèse de l'ADN, conduisant à la mort bactérienne. Elles ciblent des enzymes intracytoplasmiques impliquées dans la régulation du surenroulement de l'hélice d'ADN, nécessaire pour le compactage du chromosome bactérien, qui est environ 1 000 fois plus long que la bactérie elle-même. Les principales cibles des quinolones sont les topoisomérases, des enzymes essentielles pour la réplication et la transcription de l'ADN. L'ADN gyrase (topoisomérase II), composée de deux sous-unités A et deux sous-unités B, ainsi que l'ADN topoisomérase IV, sont particulièrement sensibles aux quinolones.

L'ADN gyrase, en activité, réalise des coupures transitoires dans le double brin d'ADN, suivies d'un recollage des brins. Lors de la coupure, l'ADN et la gyrase sont liés de manière covalente. Les quinolones forment un complexe ternaire irréversible quinolone-ADN-gyrase, inhibant ainsi l'enzyme de manière permanente, et la coupure de l'ADN n'est pas réparée. Le même principe s'applique à l'inhibition de la topoisomérase IV. Toutefois, l'inhibition de ces deux enzymes explique seulement l'effet bactériostatique des quinolones. Le déclenchement de l'effet bactéricide résulte de la présence non réparable de la coupure du double brin d'ADN, générant des phénomènes secondaires encore mal compris, liés à l'activation d'un système SOS (réparation des dommages causés à l'ADN). Selon certaines perspectives, l'activation de ce système SOS aboutirait à la mort bactérienne, tandis que d'autres suggèrent un effet protecteur.

2.4.3.3. Mécanismes d'action du groupe Macrolides-Lincosamides-Streptogramines (MLS)

Les familles d'antibiotiques, bien que différentes sur le plan de la structure chimique, sont souvent regroupées en raison de similitudes dans les spectres antibactériens et les mécanismes d'action. Les streptogramines, également appelées synergistines, comprennent deux composés A et B, I et II pour Met S dans la virginiamycine. Dans le Synercid™, une synergistine injectable, la streptogramine A est la dalfopristine et la B est la quinupristine.

Les macrolides, les lincosamides, et les deux composés A et B des streptogramines se lient à l'ARN ribosomal 23S de la sous-unité 50S du ribosome. Les sites de fixation étant très

proches les uns des autres, cela entraîne une inhibition de la phase d'élongation de la synthèse protéique en bloquant la translocation ou les transferts peptidiques.

Les macrolides et les lincosamides sont généralement considérés comme bactériostatiques. Chacun des deux composés des synergistines pris individuellement est également bactériostatique, mais la prise simultanée des deux est synergique, rendant l'association bactéricide. Cette synergie s'explique par le fait que la fixation de A sur le ribosome 50S modifie le positionnement de certaines protéines du ribosome, entraînant une augmentation de l'affinité pour le second composé de l'association, B (Jehl et al., 2012).

2.4.3.4. Mécanismes d'action des autres antibiotiques

Les mécanismes d'action de ces antibiotiques sont regroupés dans le tableau 4. Il est notable que :

- **Les sulfamides**, le triméthoprim et leur association agissent en tant qu'antibiotiques parce que la bactérie est incapable d'utiliser les folates exogènes, indispensables à la synthèse des acides nucléiques. Ces antibiotiques agissent en tant qu'inhibiteurs de cette synthèse.
- **Les nitro-imidazolés**, après avoir pénétré dans la bactérie par simple diffusion, deviennent actifs à la suite de la réduction de leur groupement NO. Cette réduction se produit uniquement chez les bactéries anaérobies et quelques espèces micro-aérophiles telles que *Helicobacter pylori*, *Campylobacter spp*, et *Gardnerella vaginalis*. Ces bactéries effectuent des réactions d'oxydo-réduction à un potentiel rédox suffisamment bas pour réduire le groupement nitro.

Tableau 4: Mécanismes d'action d'autres antibiotiques

MOLÉCULE OU FAMILLE	MÉCANISME	EFFET
Sulfamides Triméthoprime Association des 2	Inhibition de la DHPS ¹ Inhibition de la DHFR ²	Bactériostatique Bactériostatique Bactéricide
Nitro-imidazolés	Coupage des brins d'ADN (anaérobies) Formation de radicaux libres (<i>Helicobacter</i> , <i>Gardnerella</i>)	Bactéricide
Tétracyclines	Fixation irréversible sur le 30S du ribosome	Inhibition de la phase d'élongation de la synthèse protéique. Bactériostatique
Nitrofuranes	Coupage et mutation de l'ADN	Bactéricide
Rifamycines	Inhibition de l'ARN polymérase DNA dépendante	Inhibition de la transcription de la synthèse protéique. Bactéricide
Acide fusidique	Complexe ribosome - EF-G ³ stabilisé par l'antibiotique	Blocage de la phase d'élongation de la synthèse protéique. Bactériostatique
Oxazolidinones	Inhibiteur de la synthèse protéique (phase d'initiation)	Bactériostatique sur les entérocoques et staphylocoques Bactéricide sur les streptocoques
Chloramphénicol	Fixation sur l'ARN 23S du 50S	Inhibition de la phase d'élongation (transfert). Bactériostatique

1 - DHPS : Dihydroptéroate synthase ; 2 - DHFR : Dihydrofolate réductase ; 3 - EF-G : Facteur d'élongation G lié au GDP

Source : Jehl et al. (2012)

Les nitro-imidazolés peuvent être bactéricides à forte concentration (CMB = 10 x CMI). Bien qu'ils partagent un spectre similaire, certains présentent une activité à des concentrations plus faibles que d'autres (CMI tinidazole < CMI ornidazole < CMI métronidazole).

- **Les tétracyclines**, bactériostatiques à large spectre, traversent la membrane cytoplasmique des BGN par les porines ou directement à travers la bicouche lipidique pour les plus lipophiles. Leur fixation sur les ribosomes au niveau du site A bloque l'étape de reconnaissance de la phase d'élongation de la chaîne peptidique, inhibant ainsi la synthèse protéique. La tigécycline, une glycylycine, possède un mécanisme d'action similaire, restant active sur des souches résistantes aux tétracyclines.
- **Les nitrofuranes**, réservés aux traitements des infections intestinales ou urinaires, nécessitent une réduction de leur groupement NO par les nitroréductases des bactéries aérobies. Les dérivés réduits induisent des coupures et des mutations dans l'ADN, avec un effet bactériostatique ou bactéricide selon la dose.

- **Les rifamycines** inhibent l'ARN polymérase bactérienne, empêchant l'initiation de la synthèse des ARNm. Elles sont bactéricides, agissant même sur les bactéries au repos. Leur toxicité sélective pour les bactéries est due à leur absence d'activité sur les ARN polymérases des cellules eucaryotes. La rifampicine, active sur les mycobactéries, pénètre bien dans les cellules eucaryotes et est efficace contre les bactéries intracellulaires.
- **L'acide fusidique**, antibiotique stéroïdien hydrophobe, agit spécifiquement sur les BGP, en particulier les staphylocoques. Son mécanisme d'action intervient pendant la translocation en se liant à la sous-unité 50S du ribosome, inhibant ainsi la phase d'élongation des synthèses peptidiques. Cette action semble être liée à la stabilisation par l'acide fusidique d'un complexe ribosome-facteur d'élongation, complexe qui devrait normalement se dissocier après la translocation du peptide.
- **Les oxazolidinones**, représentées par le linézolide (Zyvoxid®), sont uniques dans leur capacité à agir précocement sur la synthèse protéique bactérienne. Elles se fixent directement sur l'ARN 23S de la sous-unité 50S du ribosome bactérien, induisant une distorsion du site de fixation de la N-formyl-méthionine-ARNt-synthétase et entravant la formation du complexe d'initiation fonctionnel 70S, essentiel à la traduction. De plus, elles se lient également à l'ARN 16S de la sous-unité 30S (Jehl et al., 2012).

II. MÉCANISMES DE RÉSISTANCE DES BACTÉRIES

1. Mécanisme génétique

La croissance de la résistance aux antibiotiques représente un défi de plus en plus préoccupant pour la santé publique. Les souches multirésistantes d'hier, telles que le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline, cèdent désormais la place à de nouvelles bactéries multirésistantes (BMR), notamment les entérobactéries sécrétrices de β -lactamase à spectre élargi (EBLSE), ainsi que les redoutables bactéries hautement résistantes émergentes (BHRe). Malgré les efforts en cours pour développer de nouveaux antibiotiques, l'émergence de ces résistances suscite des inquiétudes quant au risque d'impasse thérapeutique.

Il devient crucial d'identifier les mécanismes de résistance responsables de ces épidémies, tels que ceux observés chez le SARM, les EBLSE, les entérobactéries productrices de carbapénèmes (EPC), et les souches d'*Enterococcus faecium* résistantes aux glycopeptides (ERG). Cette identification est essentielle pour contenir rapidement la transmission croisée de ces agents pathogènes et pour limiter l'abus d'antibiotiques. En parallèle au développement de nouveaux agents antimicrobiens, il est impératif de mettre en place des stratégies visant à contrôler efficacement ces résistances émergentes (Baquer et al., 2021).

Les bactéries peuvent manifester une résistance de manière intrinsèque ou l'acquérir par le biais de mutations au niveau de leur ADN, altérant ainsi la cible ou modifiant l'expression de gènes déjà présents. Une autre voie d'acquisition de résistance est la réception de gènes hétérologues de résistance. Les mutations ponctuelles dans la cible jouent un rôle significatif dans certaines formes de résistance, notamment la résistance aux fluoroquinolones. Néanmoins, les mécanismes de résistance les plus fréquemment observés sont liés à l'acquisition horizontale de gènes (Aarestrup, 2006).

Les micro-organismes présents dans l'environnement, y compris ceux produisant naturellement des substances antimicrobiennes, sont considérés comme des sources primaires majeures de gènes de résistance. Cela s'est particulièrement illustré dans la plupart des mécanismes codant la résistance aux aminoglycosides, glycopeptides, macrolides et tétracyclines. Certains microorganismes peuvent également acquérir des gènes provenant d'organismes producteurs d'antibiotiques, développant ainsi la capacité de survivre et de prospérer dans des environnements initialement hostiles. Les gènes d'entretien ménager sont également identifiés comme une probable source de déterminants de la résistance (Aarestrup, 2006).

1.1. Résistance naturelle ou intrinsèque

La notion de résistance naturelle se réfère à la situation où toutes les souches d'une même espèce bactérienne démontrent une résistance innée à un antibiotique particulier. Il s'agit essentiellement de bactéries qui ne sont pas affectées par le mode d'action de l'antibiotique, une caractéristique propre à l'espèce (Veyssiere, 2019).

Cette forme de résistance est identifiée dès les premières investigations sur l'antibiotique, contribuant ainsi à définir son spectre antibactérien. Elle peut résulter de divers facteurs tels que l'inaccessibilité de la cible de l'antibiotique, une faible affinité entre la cible et l'antibiotique, ou même l'absence de la cible. Par exemple, la résistance naturelle des entérobactéries et du *Pseudomonas* aux macrolides, ou des BGN à la vancomycine, relève de cette catégorie. Contrairement à d'autres formes de résistance, la résistance bactérienne naturelle est stable, présente dans le génome chromosomique, et se transmet de manière verticale lors de la division cellulaire. Elle est généralement non transférable entre différentes bactéries, représentant ainsi un caractère permanent de la lignée bactérienne (Carle, 2009).

1.2. Résistance acquise

Le terme de résistance acquise est utilisé lorsqu'une ou plusieurs souches d'une espèce bactérienne initialement sensible à un antibiotique développent une résistance à celui-ci. Cette forme de résistance se distingue par l'émergence soudaine d'une capacité de résistance à un ou plusieurs antibiotiques chez des bactéries qui étaient antérieurement sensibles à ces substances (Veysiere, 2019).

Les bactéries peuvent acquérir une résistance à un antibiotique initialement sensible, impliquant des altérations génétiques. Cette résistance est souvent caractérisée par son caractère instable et peut découler de deux mécanismes distincts : une mutation spontanée sur le chromosome bactérien ou l'acquisition de gènes provenant d'un autre micro-organisme (extra-chromosomique) (Riley & Currie, 2005 ; Lewis, 1995 ; Yamashita et al., 2000).

1.2.1. Résistance chromosomique par mutation

Les mutations peuvent se produire au niveau du chromosome bactérien, résultant en des événements ponctuels qui permettent de contourner l'effet délétère d'un antibiotique. Toutefois, ce phénomène est spécifique à un antibiotique ou à une famille d'antibiotiques à la fois. Il survient souvent par la substitution d'un nucléotide par un autre lors de la réplication de l'ADN, parfois par délétion ou insertion. Bien que ce soit un phénomène rare, il demeure stable et spécifique, n'affectant qu'une seule famille d'agents antibactériens.

La transmission horizontale de cette résistance est possible. Bien que représentant environ 10% de la résistance observée en milieu clinique, ce type de résistance peut engendrer d'importants problèmes thérapeutiques.

1.2.2. Résistance extra-chromosomique

L'acquisition de gènes de résistance peut résulter du transfert de matériel génétique porteur d'un ou plusieurs gènes de résistance provenant d'une bactérie résistante. Ce deuxième mécanisme est le plus répandu et le plus préoccupant, car il peut simultanément impliquer plusieurs antibiotiques, voire plusieurs familles d'antibiotiques. L'incorporation d'un ADN exogène peut se produire par le transfert de matériel génétique entre bactéries, et ce transfert peut s'effectuer selon trois mécanismes distincts : la conjugaison, la transduction et la transformation.

1.2.2.1. *Conjugaison*

Parmi les bactéries, l'un des principaux vecteurs de transfert de gènes est constitué par de petits fragments circulaires d'ADN appelés plasmides. Ces plasmides peuvent être transmis par le biais d'un contact physique direct entre les bactéries, un processus connu sous le nom de conjugaison (*Cf.* Figure 8), favorisant ainsi le partage des gènes de résistance aux antibiotiques entre les bactéries voisines.

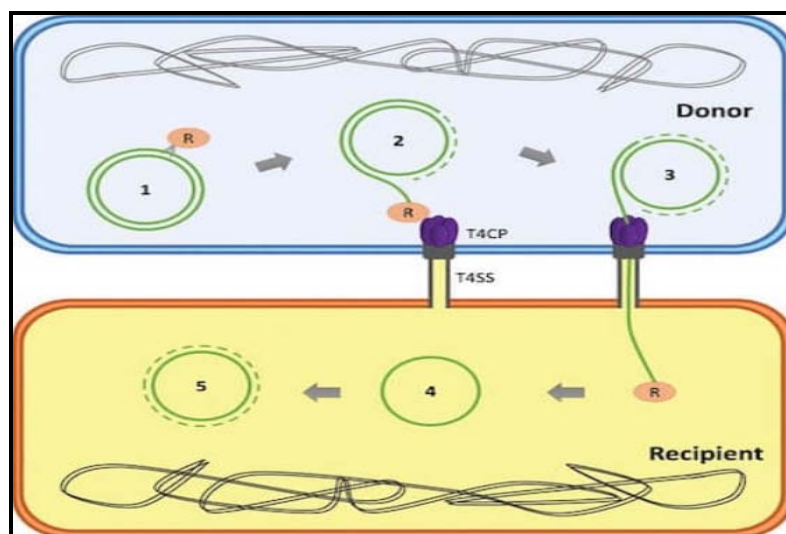


Figure 8: Transfert d'un plasmide (boucle verte) entre deux cellules bactériennes par le processus de conjugaison

Source : Getting et al (2018)

1.2.2.2. Transduction

La transduction représente une méthode de transfert génétique d'une bactérie à une autre par l'intermédiaire d'un virus, sans nécessiter un contact direct entre les cellules bactériennes. Au cours de ce processus, les bactériophages, des virus infectant les bactéries, utilisent des cellules hôtes pour effectuer leur réplication à travers un cycle lytique, (Cf. Figure 9). Lors de l'assemblage des bactériophages, il arrive occasionnellement qu'ils incorporent de l'ADN bactérien. Par la suite, lorsque ces virus infectent de nouvelles cellules bactériennes, le matériel génétique bactérien qu'ils transportent peut s'intégrer dans le génome de l'hôte.

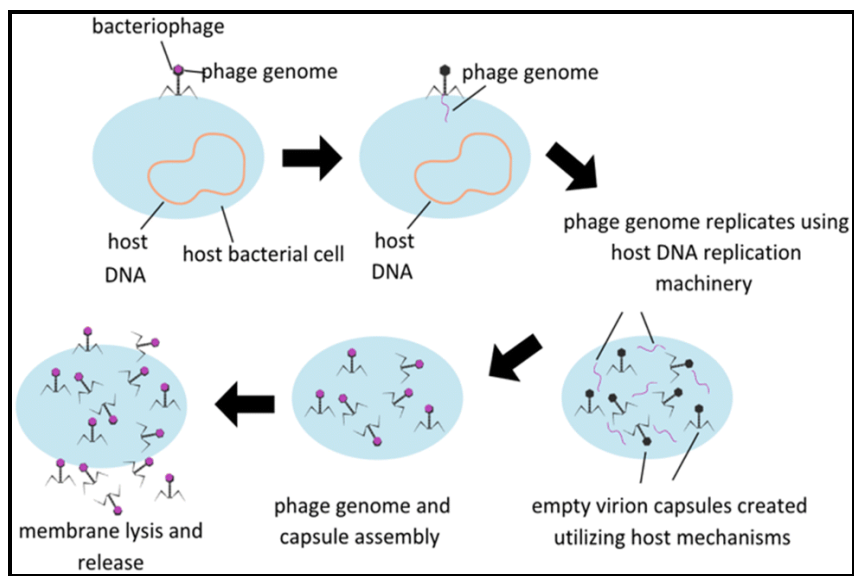


Figure 9:Schéma de réplication des bactériophages lytiques

Source : Durr & Leipzig (2023)

1.2.2.3. Transformation

Certains types de bactéries ont la capacité d'assimiler directement des fragments d'ADN de leur environnement externe. Le tableau 5 synthétise les trois catégories de résistance acquise extra chromosomique.

Tableau 5: Mécanismes de résistance extra chromosomique

CONJUGAISON	TRANSDUCTION	TRANSFORMATION
Le transfert d'ADN d'une bactérie donatrice à une bactérie réceptrice s'effectue après un contact initié par des pili sexuels. Ce processus concerne principalement les plasmides, qui sont des molécules d'ADN circulaires à double brin, indépendantes du chromosome principal, de taille variable et capables de se répliquer de manière autonome.	Le transfert de matériel génétique par l'intermédiaire des virus des bactéries, les bactériophages, implique la répllication de l'ADN du phage, qui peut être transféré dans le chromosome bactérien par erreur, se produisant ainsi d'une espèce à une autre.	Des fragments d'ADN bactérien, potentiellement libérés lors de la lyse bactérienne, ont la capacité de pénétrer à l'intérieur des bactéries et de s'intégrer dans leur ADN. Ce phénomène est observé chez des genres tels que <i>Streptococcus</i> , <i>Neisseria</i> et <i>Haemophilus</i> .

Source : Composé par nos soins

2. Mécanisme biochimique

La résistance aux antibiotiques peut émerger de divers mécanismes biochimiques, tels que la production d'une enzyme capable de modifier ou détruire l'antibiotique, la modification de la cible de l'antibiotique, ou encore l'imperméabilisation de la membrane de la bactérie. Ces mécanismes peuvent se manifester de manière isolée ou être combinés. C'est dans ce dernier scénario que le contournement de la résistance devient particulièrement difficile (Veysiere, 2019).

2.1. Modification de la cible

La modification de la cible constitue un mécanisme d'auto-résistance agissant contre plusieurs classes d'antibiotiques, incluant les β -lactames, les glycopeptides, les MLS, ainsi que les aminoglycosides. La structure de l'antibiotique β -lactame est similaire à celle des substrats précurseurs de peptidoglycanes, ce qui lui permet de s'associer et d'induire une acylation de la sérine au site actif, conduisant à son inhibition (Xu et al., 2012).

Cette altération qualitative peut résulter de la mutation de la cible de l'antibiotique, car ces derniers se fixent sur des cibles spécifiques à l'intérieur de la cellule, telles que la paroi cellulaire ou les ribosomes. Une modification induite par une mutation génétique ou par des

protéines qui bloquent l'accès au site de fixation est souvent suffisante pour entraver la liaison. Ce processus représente l'un des mécanismes de résistance à la streptomycine, qui fut parmi les premiers antibiotiques utilisés pour traiter la tuberculose mais est désormais obsolète.

2.1.1. Modification qualitative

Cette altération qualitative peut résulter de la mutation de la cible de l'antibiotique, car ces derniers se fixent sur des cibles spécifiques à l'intérieur de la cellule, telles que la paroi cellulaire ou les ribosomes. Une modification induite par une mutation génétique ou par des protéines qui bloquent l'accès au site de fixation est souvent suffisante pour entraver la liaison. Ce processus représente l'un des mécanismes de résistance à la streptomycine, qui fut parmi les premiers antibiotiques utilisés pour traiter la tuberculose mais est désormais obsolète. En ce qui concerne la modification de la cible, les bactéries ont la capacité de sécréter une enzyme spécifique qui effectue une modification chimique covalente de la cible. Par exemple, une méthylation réalisée par cette enzyme peut inhiber la fixation de l'antibiotique. Ce type de mécanisme est observé dans la résistance aux macrolides, où une méthylase confère la résistance en modifiant l'ARN ribosomique au niveau du site de liaison de l'antibiotique.

Un autre scénario de résistance peut également se présenter, relevant de la résistance innée, comme c'est le cas de l'absence de paroi chez les bactéries du genre *Mycoplasma*. Cette absence de paroi est responsable de leur résistance naturelle aux β -lactamines, car ces antibiotiques agissent sur la paroi, notamment au niveau des précurseurs de peptidoglycanes (PLPs) (Veyssiere, 2019).

2.1.2. Modification quantitative

Cette modification se manifeste par la surexpression de la cible de l'antibiotique. En augmentant la production de la macromolécule ciblée, la bactérie parvient à maintenir une activité biologique suffisante pour se développer, même en présence de l'antibiotique. Dans ce cas, l'antibiotique se trouve dépassé, et l'augmentation des concentrations ne parvient pas à contre-carrer ce phénomène (Veyssiere, 2019).

2.2. Inactivation enzymatique de l'antibiotique

Grâce à ce mécanisme, la bactérie développe la capacité d'inactiver l'action des antibiotiques en sécrétant des enzymes avant même qu'ils aient pénétré à l'intérieur du micro-organisme (Babic et al., 2006). Les classes d'antibiotiques visées par ces enzymes sont les β -lactamines, les MLS, les aminosides et les phénicolés.

2.2.1. β -lactamases

La production de β -lactamase constitue un mécanisme de résistance fréquemment observé aussi bien chez les BGP que les BGN. Il représente le mode de résistance le plus répandu. Le support génétique codant pour ces enzymes peut être soit d'origine plasmidique, soit chromosomique. Les β -lactamases se classent en deux principales catégories : les enzymes d'inactivation de type sérine (classes A, C et D) et les métalloenzymes (classe B). Leurs substrats incluent les β -lactamines, et elles peuvent être regroupées en sous-catégories en fonction de la structure du noyau de base, comprenant notamment les pénames, oxapénames, pénèmes, céphèmes, oxacéphèmes et azétididones.

En raison de l'extrême diversité de ce groupe enzymatique, la nécessité d'une classification est ancienne. La première classification scientifiquement fondée a été introduite dans les années 75 par Ambler. Cette classification repose sur des critères tels que les analogies de séquence peptidique, notamment celles du site enzymatique. En conséquence, quatre classes (A, B, C et D) ont été identifiées (Cf. Tableau 6).

Tableau 6: β -lactamases des Enterobactéries, classification d'Ambler

	Classe A Sérines Blactamases (penicillinases)	Classe B Metallo Blactamases	Classe C cephalosporinases	Classe D oxacillinases	
chromosomiques	Penicillinases <i>K. Pneumoniae</i> <i>Citrobacter freundii</i>		AmpC non inductibles <i>E. coli</i>		Spectre d'hydrolyse
			AmpC inductibles <i>Enterobacter sp</i> <i>Citobacter freundii</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Hafnia alvei</i> <i>Providencia stuartii</i>		Penicillines C1G
Éléments mobiles transférables (plasmides transposons)	Penicillinases TEM SHV		AmpC déréprimées		C2G C3G +/- C4G
	BLSE TEM SHV & CTX-M (souvent associées à d'autres macanismes de R)	Carbapenemases VIM IMP & NDM	AmpC plasmidiques	OXA spectre étroit	Carba penemes +/- autres Blactamines
	Carbapenemases <i>K. Pneumoniae</i> C			BLSE OXA	
				Carbapenemases OXA 48 variants	

Source : Bru (2016)

La classification fonctionnelle élaborée par Bush, Jacoby, et Medeiros (*Cf.* Tableau 7) offre une représentation plus précise du spectre des enzymes, en prenant en considération le profil du substrat (pénicilline, oxacilline, carbénicilline, céphaloridine, C3G, imipenème) ainsi que le profil d'inhibition. Cette classification introduit également la notion de groupes fonctionnels, tels que le groupe 2b, subdivisé en sous-groupes 2ba, 2bc, etc. Cependant, ces enzymes présentent un potentiel évolutif, et une seule mutation (ponctuelle) peut modifier le profil d'inactivation et d'inhibition, entraînant ainsi une subdivision du groupe 2b en 2be. Malgré ces nuances, cette classification est peu couramment employée dans la pratique médicale (Philippon, 2006 ; Jacoby & Munoz-Price, 2005) ; (Bush et al., 1995).

Tableau 7: Classification fonctionnelle de Bush–Jacoby–Medeiros pour les β -lactamases

Group	Enzyme type	Inhibition by clavulanate	Molecular class	No. of enzymes	Example
1	Cephalosporinase	No	C	53	<i>E. cloacae</i> P99, MIR-1
2a	Penicillinase	Yes	A	20	<i>S. aureus</i> , <i>S. albus</i>
2b	Broad-spectrum	Yes	A	16	TEM-1, SHV-1
2be	Extended-spectrum	Yes	A	38	TEM-3, SHV-2, <i>Klebsiella oxytoca</i> K1
2br [†]	Inhibitor-resistant	Diminished	A	9	TEM-30, TRC-1
2c	Carbenicillinase	Yes	A	15	PSE-1, CARB-3, BRO-1
2d	Cloxacillinase	Yes	D or A	18	OXA-1, PSE-2, <i>Streptomyces cacaoi</i>
2e	Cephalosporinase	Yes	A	19	<i>Proteus vulgaris</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> CepA
2f [†]	Carbapenemase	Yes	A	3	<i>E. cloacae</i> IMI-1, NMC-A
3	Metalloenzyme	No	B	15	<i>Xanthomonas maltophilia</i> L1
4	Penicillinase	No		7	<i>Pseudomonas cepacia</i>

[†] New groups.

Source : Bush & Jacoby (2010)

2.2.2. Inactivation enzymatique des aminosides

L'inactivation enzymatique des aminosides représente le mécanisme de résistance le plus fréquemment constaté. Il explique la résistance de plus de 95% des souches d'entérobactéries aux aminosides, de 95% des souches d'*Acinetobacter spp*, de 50% des souches de *Pseudomonas aeruginosa*, et de 95% des souches de BGP (Jana & Deb, 2006 ; Wright, 2003).

Chaque aminoside présente des groupements aminés et des groupements hydroxyles indispensables à leur activité, et ces groupements peuvent être la cible de trois catégories d'enzymes (Jana & Deb, 2006 ; Azucena & Mobashery, 2001 ; Wright, 1999).

Les phosphotransférases, également appelées APH, transfèrent un groupement phosphate sur les groupements hydroxyles, tandis que les nucléotidyltransférases, ou O-adénylyl (ANT ou AAD), agissent par adénylation des groupements hydroxyles. Les acétyltransférases, ou AAC, catalysent l'acétylation des groupements aminés. Il est important de noter les points suivants :

- Un seul aminoside peut être inactivé par plusieurs enzymes.
- Une seule enzyme peut inactiver plusieurs antibiotiques.

- Une seule souche peut produire plusieurs enzymes.

Toutes ces enzymes ont une localisation intracellulaire et peuvent être encodées par des gènes chromosomiques, des plasmides, des éléments génétiques transposables, ou des intégrons. La résistance d'origine chromosomique est généralement peu significative, car les gènes sont soit faiblement exprimés, rendant les souches qui les portent faiblement résistantes, soit non exprimés, rendant les souches parfaitement sensibles. En revanche, le codage par des plasmides, des éléments génétiques transposables ou des intégrons est plus fréquent et explique la diffusion étendue des gènes de résistance aux aminosides parmi les souches bactériennes.

Le gène majeur de résistance aux aminosides, rencontré chez les BGP, code pour une enzyme qui inactive la Kanamycine, la Gentamicine, la Josamycine, la Tobramycine et la Dibécacine. Ce gène est porté par des transposons composites, favorisant ainsi sa dissémination chez de nombreuses espèces de BGP. Il est important de noter que le gène codant pour l'APH (3') -III, présent notamment chez *Staphylococcus aureus*, a également été identifié chez *Campylobacter jejuni*.

2.2.3. Inactivation enzymatique des phénicolés

Concernant le Chloramphénicol et le Thiamphénicol, le mécanisme de résistance le plus fréquemment observé est l'inactivation enzymatique. Il s'opère par acétylation du groupement hydroxyle de la molécule, catalysée par une Chloramphénicol acétyltransférase. Trois enzymes de ce type ont été identifiées chez les BGN, et cinq chez les BGP (Babic et al., 2006 ; Wright, 2005)

À l'exception de *Streptococcus pneumoniae*, ces enzymes sont génétiquement codées par des plasmides. Il est important de noter que les chloramphénicol acétyltransférases demeurent inactives sur le florfénicol.

2.3. Mécanisme d'efflux

Ces mécanismes de transport membranaire sont universellement présents chez les organismes vivants et jouent un rôle essentiel dans la physiologie bactérienne. Ils contribuent à préserver l'équilibre physico-chimique du milieu intracellulaire en empêchant l'accumulation de

substances toxiques, qu'elles soient d'origine naturelle ou synthétique. De plus, ces mécanismes assurent le transport de substances nutritives essentielles et l'exportation de substances toxiques. Le mécanisme de résistance par le système des efflux repose sur l'excrétion active de l'antibiotique par les pompes à protons, constituant ainsi un mode intrinsèque de résistance chez les bactéries. Cependant, une exposition aux antibiotiques peut entraîner une surexpression des transporteurs par mutation, induisant une augmentation des résistances bactériennes, qui peut également concerner des antibiotiques n'ayant pas de lien structural entre eux (Chevalier et al., 2008 ; Schumacher et al., 2006).

Les pompes à efflux se distinguent selon plusieurs critères :

- La spécificité des molécules exportées.
- La structure, pouvant être composée d'une à trois protéines.
- Le type d'énergie nécessaire, utilisant soit l'ATP, soit la force proton-motrice.
- Le mode d'expression, pouvant être inductible ou constitutif.

Il existe cinq principales familles de systèmes d'efflux actif :

- ABC (ATP binding cassette transporter) : comprenant 12 domaines transmembranaires et un domaine de fixation d'ATP.
- RND (resistance nodulation cell division) : composé de trois éléments, incluant une protéine de transport dans la membrane cytoplasmique, une protéine dans le périplasma formant un canal reliant les deux membranes, et une protéine dans la membrane externe de type porine expulsant le substrat.
- MFS (major facilitator superfamily) ou MF : caractérisée par 12 ou 14 domaines transmembranaires.
- SMR (small multidrug resistance): comportant 4 domaines transmembranaires.
- MATE (multidrug and toxic exclusion).

Dans le règne bactérien, certaines pompes sont exclusivement présentes chez les BGN, telles que la Pompe RND, tandis que chez les BGP, ce sont les pompes MFS et ABC qui sont plus fréquentes.

2.4. Diminution de la perméabilité de la membrane

Pour exercer leur action, les antibiotiques doivent pouvoir entrer à l'intérieur de la cellule bactérienne. De nombreux antibiotiques exploitent les systèmes de transport spécifiques de la bactérie, utilisés pour ses échanges avec l'environnement, afin de pénétrer à l'intérieur (Marchou et al., 1987).

Pour développer une résistance, la bactérie contrecarre l'entrée de substances toxiques en altérant la perméabilité de sa membrane, notamment par les moyens suivants :

- Altération des porines : Ce mécanisme de résistance affecte exclusivement les bactéries Gram négatif. La membrane externe de ces bactéries constitue une barrière de diffusion très efficace. Les porines, protéines formant les pores de la membrane, permettent le passage des antibiotiques. Ce passage est d'autant plus aisé pour des molécules de petite taille, neutres et très hydrophiles. Toute altération des porines rend le passage des molécules hydrophobes (comme la famille des β -lactamines) encore plus difficile.
- L'absence de passage ou le prolongement du temps de passage confère une protection aux bactéries, les rendant ainsi résistantes.
- Inhibition du transport actif.
- Inhibition de la pénétration à travers les peptidoglycanes recouvrant la membrane plasmique chez les bactéries Gram positives.
- Modification de la composition du lipopolysaccharide, soit dans le polysaccharide, soit dans le noyau, pouvant conduire à une diminution de la perméabilité.

Cependant, ce mécanisme n'est pas particulièrement efficace, car il peut être contourné en augmentant simplement les doses d'antibiotiques pour compenser la diminution de la perméabilité membranaire. Néanmoins, lorsqu'il est combiné à d'autres mécanismes de résistance,

ce système peut protéger la bactérie de manière plus efficace, même face à des doses importantes d'antibiotiques (Pagès, 2004).

Il existe une multitude de mécanismes de résistance bactérienne, et la figure 10 illustre ceux qui relèvent de la sphère biochimique.

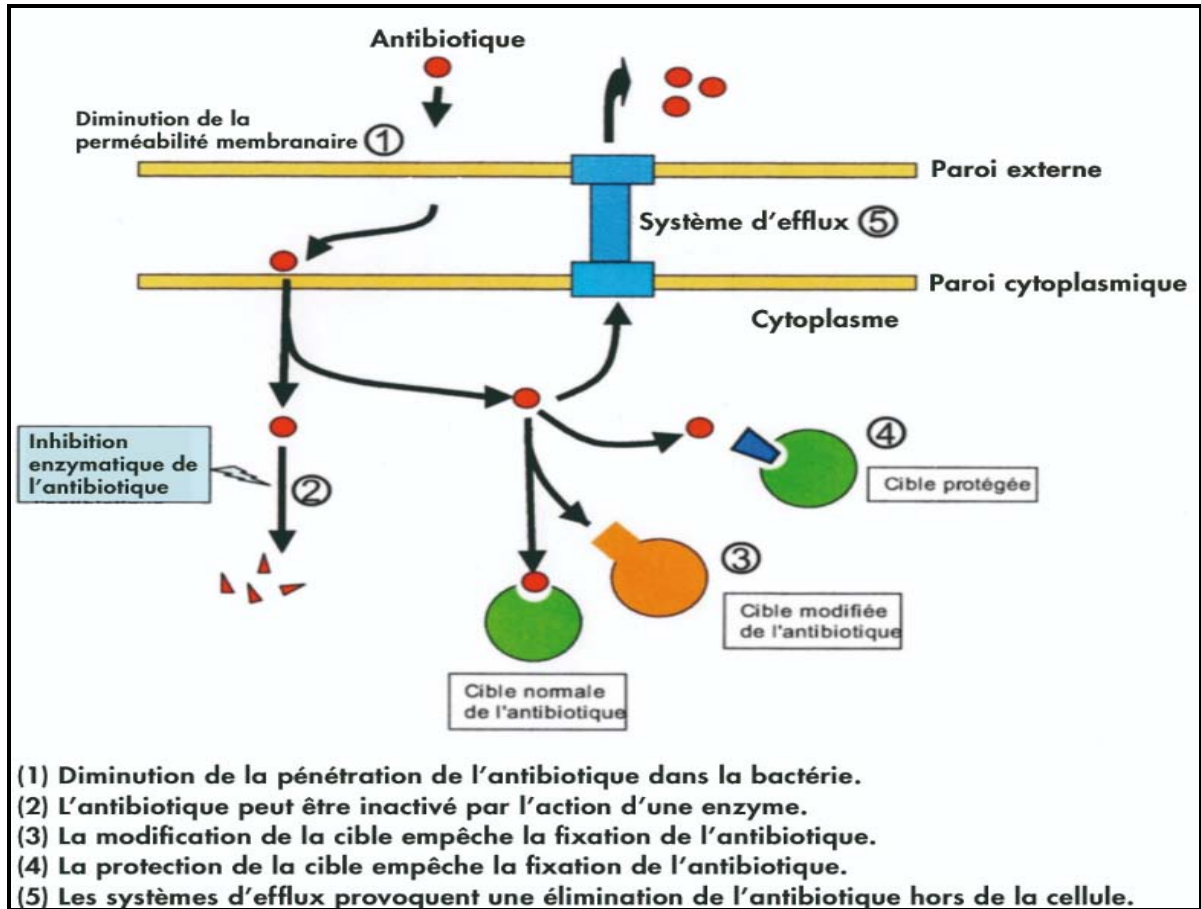


Figure 10: Les différents mécanismes de résistance aux antibiotiques

Source : Lesseur (2014)

3. Mécanismes de résistance par grandes familles d'antibiotiques

3.1. Résistance aux β -lactamines

Tous les mécanismes sont recensés dans cette famille.

3.1.1. *Imperméabilité*

Chez les bactéries à Gram négatif, la résistance aux antibiotiques peut résulter de mutations affectant les porines, comme illustré par la résistance spécifique à l'imipénème chez *Pseudomonas aeruginosa* due à une mutation entraînant un déficit de la porine D2.

Une altération qualitative ou quantitative des porines peut induire une résistance aux antibiotiques chez les entérobactéries. Cette forme de résistance, généralement de bas niveau, peut affecter plusieurs classes d'antibiotiques simultanément et est souvent associée à d'autres mécanismes tels que l'efflux actif ou la production de β -lactamases.

Deux exemples de résistance par imperméabilité chez les entérobactéries sont la résistance à la céfoxitine et la résistance à l'imipénème. Ces résistances peuvent se manifester chez des souches d'*Enterobacter* ou de *Klebsiella* qui combinent l'imperméabilité avec une production à haut niveau d'une céphalosporinase ou d'une β -lactamase à spectre étendu (Jehl et al., 2012).

3.1.2. *Efflux actif*

La résistance chez *Pseudomonas aeruginosa* offre un exemple concret de la relation entre l'efflux actif et l'imperméabilité. Quatre systèmes d'efflux différents ont été identifiés (MexA–MexB–OprM, MexC–MexD–Opr, MexE–MexF–OprN, MexX–MexY–OprM), dont la surexpression entraîne une résistance à certaines β -lactamines (ticarcilline et aztréonam pour MexAB, céfépime pour MexCD et MexXY), aux fluoroquinolones, et dans le cas de MexXY, aux aminosides. De plus, le système MexEF illustre bien le lien entre l'efflux et l'imperméabilité. Sa surexpression confère une résistance aux fluoroquinolones, mais n'induit pas de résistance per se aux β -lactamines. Cependant, la co-régulation négative de l'expression de la porine OprD, induite par ce système, conduit à une résistance associée à l'imipénème.

La résistance par efflux actif est également présente chez les entérobactéries, souvent associée à une altération des porines. Par exemple, l'activation par mutation de l'opéron mar-RAB provoque une diminution de l'expression des porines et une augmentation de l'efflux actif,

notamment via le système d'efflux AcrAB. Dans la plupart des cas, l'efflux actif chez les entérobactéries conduit à une multirésistance aux antibiotiques, incluant les β -lactamines, les fluoroquinolones, les tétracyclines et le chloramphénicol.

3.1.3. *Modification des PLP*

Elle est fréquemment observée chez les cocci à Gram positif, et différents mécanismes peuvent être à l'origine de cette résistance. Il peut s'agir de mutations dans les gènes de structure, comme c'est le cas chez les entérocoques. Une autre possibilité est le remplacement, dans les gènes de PLP, de certains fragments par des fragments correspondants d'autres espèces de streptocoques, un phénomène connu sous le nom de « gènes-mosaïque », observé notamment chez les pneumocoques présentant une sensibilité diminuée aux β -lactamines. Enfin, un autre mécanisme de résistance consiste en l'intégration dans le chromosome d'un gène codant pour une nouvelle protéine de liaison aux pénicillines, ce qui est observé chez les staphylocoques résistants à la méticilline.

3.1.4. *Inactivation enzymatique par production de β -lactamase*

C'est un mécanisme fréquemment rencontré dans le monde bactérien, avec plusieurs centaines d'enzymes différentes présentes chez les bactéries aérobies et anaérobies, qu'elles soient à Gram positif ou négatif, distinguées en plusieurs catégories selon les classifications d'Ambler et du Bush et Jacoby (Cf. Tableau 8).

Les tableaux 9 et 10 répertorient les différents types, genres ou espèces de bactéries qui possèdent des β -lactamases, qu'elles soient naturelles ou acquises. Chez les entérobactéries, *P. aeruginosa* et *A. baumannii*, l'émergence et la diffusion des carbapénèmases acquises, conférant une résistance à la plupart des β -lactamines, suscitent de vives préoccupations. Divers types de carbapénèmases ont été décrits (Cf. Tableau 11).

Tableau 8: Classification de β -lactamases

CLASSIFICATION		TYPE D'ENZYME	CARACTÉRISTIQUES
Structurale (Ambler)	Fonctionnelle (Bush)		
A	2a	Pénicillinasés à spectre étroit	C1G ¹ peu ou pas touchées, C2G ² non touchées, très S à l'AC ³
	2b	Pénicillinasés à spectre large	C1G fortement touchées, C2G touchées de façon variable (sauf céphamycines), très S à l'AC ; Enzymes les plus fréquentes: TEM-1, TEM-2, SHV-1
	2be	Pénicillinasés à spectre étendu	Toutes les céphalosporines (sauf céphamycines) et aztréonam touchés, très S à l'AC
	2br	Pénicillinasés résistantes aux inhibiteurs de type TRI (TEM résistantes aux inhibiteurs)	C1G peu ou pas touchées, R à l'AC
	2c	Carbénicillinasés (CARB ou PSE)	Carboxypénicillines très fortement touchées, peu S à l'AC
	2e	Céfuroximasés	Aminopénicillines, C1G et C2G (sauf céphamycines) fortement touchées, très S à l'AC
	2f	Carbapénémases	Pénicillines, céphalosporines et aztréonam aussi touchées, S variable à l'AC
B (métaallo-enzymes à Zn)	3	Carbapénémases	Pénicillines et céphalosporines aussi touchées mais pas aztréonam, R à l'AC mais S à l'EDTA
C	1	Céphalosporinasés	Aminopénicillines et C1G touchées, C2G touchées de façon variable, C3G ⁴ non touchées (sauf mutant déréprimé ou enzyme plasmidique), R à l'AC
D	2d	Oxacillinasés (Inactif plus l'oxacilline que la pénicilline G)	Activité variable sur C1G et C2G, C3G très rarement touchées, céfépime souvent faiblement touché, carbapénèmes touchés par certaines enzymes (OXA-48 notamment) ; peu S à l'AC

1 - C1G : céphalosporines de première génération ; 2 - C2G : céphalosporines de deuxième génération ; 3 - AC : acide clavulanique ; 4 - C3G : céphalosporines de troisième génération

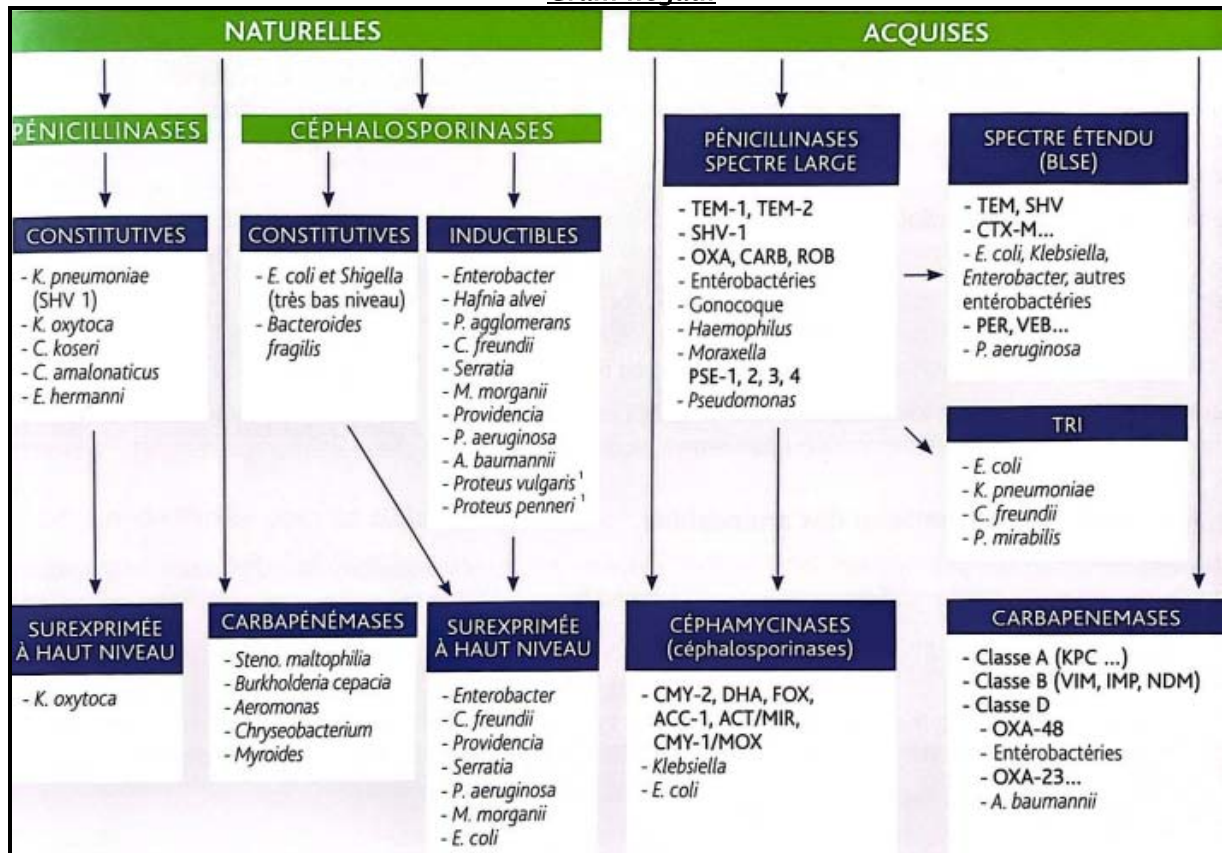
Source : Jehl et al. (2012)

Tableau 9: Types, genres et espèces bactériens pouvant résister aux β -lactamines par production de β -lactamase naturelle ou acquise

BACTÉRIE	CARACTÉRISTIQUES DE LA OU DES β -LACTAMASES
Entérobactéries	Très nombreuses enzymes naturelles ou acquises (voir chapitre 4)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Acinetobacter baumannii</i>	Céphalosporinase naturelle pouvant être hyperproduite par mutation Très nombreuses enzymes acquises
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Céphalosporinase naturelle sensible à l'acide clavulanique, de niveau d'expression variable + Carbapénémase naturelle. Enzymes acquises possibles
Autres bacilles à Gram négatif non fermentaires	Enzymes naturelles et éventuellement acquises Les espèces naturellement les plus résistantes aux β -lactamines sont : <i>Burkholderia cepacia</i> , les espèces de l'ancien genre « <i>Flavobacterium</i> » notamment <i>Elisabethkingia (Chryseobacterium) meningoseptica</i> , <i>Chryseobacterium indologenes</i> , <i>Myroides odoratus</i>
<i>Aeromonas</i> spp.	Présence d'une à trois enzymes naturelles de classe A, B et D. Enzymes acquises possibles
<i>Haemophilus influenzae</i>	Pénicillinase acquise plasmidique sensible à l'acide clavulanique (20% des souches)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Pénicillinase acquise chromosomique sensible à l'acide clavulanique, très fréquente (90% des souches)
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Pénicillinase acquise plasmidique peu sensible à l'acide clavulanique (10% des souches)
<i>Campylobacter</i> spp.	β -lactamase acquise fréquente, touchant les pénicillines et les céphalosporines, sensible à l'acide clavulanique
<i>Bacteroides</i> du groupe <i>fragilis</i>	Céphalosporinase naturelle sensible à l'acide clavulanique. Hyperproduction possible de cette enzyme
<i>Staphylococcus</i> spp.	Pénicillinase plasmidique sensible à l'acide clavulanique

Source : Jehl et al. (2012)

Tableau 10: Classificatin schématique des principales β-lactamases des bactéries aérobies à Gram négatif



Source : Jehl et al. (2012)

Tableau 11: Différents types de carbapénèmases décrits chez les bacilles à Gram négatif

CLASSE D'AMBLER	DIFFÉRENTES FAMILLES
A	KPC, GES, IMI, NMC, PER, IBC, SFC, SFO, SME
B (métaallo-enzymes)	VIM, NDM, IMP, GIM, SIM, SPM
D	OXA, PSE

Source : Jehl et al. (2012)

3.2. Résistance aux aminosides

Les trois catégories de résistances aux aminosides, à savoir le défaut d'accumulation, la modification de la cible et les enzymes inactivatrices, présentent des degrés d'efficacité variables, et leurs fréquences respectives varient considérablement.

3.2.1. *Défaut d'accumulation*

Divers mécanismes peuvent être invoqués pour expliquer la résistance aux aminosides. Par exemple, chez *S. marcescens*, une altération des porines a été associée à une résistance croisée aux aminosides et aux β -lactamines. En revanche, chez certaines bactéries telles que *P. aeruginosa*, une production d'exopolysaccharide ou une modification du LPS peut parfois conduire à une résistance à bas niveau. Au niveau de la membrane cytoplasmique, toute altération de la chaîne respiratoire, affectant la force proton-motrice nécessaire au transport actif des aminosides, peut entraîner une résistance généralement de bas niveau.

Il est également possible que l'efflux actif joue un rôle dans la résistance aux aminosides, comme illustré par le système MexXY de *P. aeruginosa*. D'autres systèmes d'efflux ont été décrits chez *E. coli* (acrD) et chez certains BGN non fermentaires, tels qu'*Acinetobacter baumannii* et *Burkholderia pseudomallei* (Jehl et al., 2012).

3.2.2. *Modification de la cible*

Des mutations dans le gène de l'ARN ribosomal 16S peuvent être impliquées dans la résistance aux aminosides. Cependant, étant donné que la plupart des bactéries possèdent plusieurs copies de l'opéron ribosomal, cette forme de résistance, bien que rare, touche particulièrement les espèces ne possédant qu'une seule copie de l'opéron, comme c'est le cas chez *Mycobacterium tuberculosis*. Des mutations dans les gènes codant pour certaines protéines ribosomales peuvent également conduire à une résistance à des aminosides spécifiques tels que la streptomycine ou la spectinomycine.

De manière plus récente, il a été découvert que l'acquisition d'un gène plasmidique codant pour une ARN méthylase confère une résistance de haut niveau à l'ensemble des aminosides. Ce mécanisme, décrit plus récemment, a été observé chez des entérobactéries et *P. aeruginosa*.

3.2.3. *Inactivation enzymatique des aminosides*

Il s'agit du mécanisme le plus fréquent. Trois classes d'enzymes sont responsables de cette résistance : Les aminosides-phosphotransférases (APH), les aminosides-nucléotidyltransférases (ANT) et les aminosides-acétyltransférases (AAC).

Les deux premières classes d'enzymes accomplissent la phosphorylation et la nucléotidylation des groupements hydroxyles (OH), tandis que la troisième classe catalyse l'acétylation des groupements aminés. Au sein de chaque classe, les enzymes sont identifiées par leur type d'activité (AAC, ANT, APH), le numéro du carbone portant le groupement modifié (1 à 6), et le cycle concerné par la modification (prime, seconde, ou aucun). Un chiffre romain éventuel suivant ces informations indique le spectre de substrat de l'enzyme (c'est-à-dire l'ensemble des molécules hydrolysées), par exemple AAC (6') - 1.

Une bactérie peut synthétiser une ou plusieurs enzymes. Le tableau 12 fournit des détails sur les principales enzymes ainsi que les phénotypes de résistance qu'elles confèrent. Ces enzymes sont souvent associées à des déterminismes génétiques plasmidiques, parfois liés à des transposons, expliquant ainsi une dissémination étendue dans différentes espèces. La présence d'intégrons, des éléments portés par des transposons ou des plasmides contenant un ou plusieurs gènes de résistance (cassettes) aux aminosides, contribue également à cette dissémination. Bien que des gènes chromosomiques puissent exister, ils sont souvent peu ou pas exprimés (Jehl et al., 2012).

Tableau 12: Principaux phénotypes de résistance aux aminosides et enzymes responsables

ENZYMES SYNTHÉTISÉES PAR LES BACTÉRIES		PHÉNOTYPE DE RÉSISTANCE EN RÉSULTANT
À GRAM POSITIF	À GRAM NÉGATIF	
ANT (6) - I	APH (3'') - I	Streptomycine
ANT (9) - I		Spectinomycine
	ANT (3'') - I	Streptomycine, Spectinomycine
APH (3') - III		Kanamycine, (Amikacine) ¹
	APH (3') - I ; APH (3') - II	Kanamycine, (Tobramycine) ²
	AAC (3) - I	Gentamicine
	ANT (2'')	Kanamycine, Tobramycine, Gentamicine
	AAC (2')	Gentamicine, Tobramycine, Nétilmicine
ANT (4') (4'') - I		Kanamycine, Tobramycine, (Amikacine) ¹
	APH (3') - VI	Kanamycine, Amikacine
	AAC (3) - II ; AAC (6') - II ;	Kanamycine, Gentamicine, Tobramycine, Nétilmicine
	ANT (4') - II	Tobramycine, Amikacine
	AAC (6') - I	Kanamycine, Tobramycine, Nétilmicine, Amikacine
AAC (6') - APH (2'')		Kanamycine, Tobramycine, Gentamicine, (Amikacine, Nétilmicine) ¹

1 - Molécules entre parenthèses : activité bactériostatique quasiment inchangée mais activité bactéricide très diminuée ; 2 - Tobramycine : piégée par l'enzyme mais non hydrolysée, d'où une résistance à bas niveau

Source : Jehl et al. (2012)

3.3. Résistance aux quinolones

3.3.1. Défaut d'affinité pour la cible

La cible d'action des quinolones est le complexe covalent réversible ADN-ADN topoisomérase de type II, comprenant la gyrase et la topoisomérase IV. Ces enzymes sont sujettes à des mutations dans les régions critiques des gènes de structure, communément appelées « quinolone resistance-determining region » ou QRDR. Ces mutations entraînent des substitutions ponctuelles d'acides aminés, notamment au niveau des acides aminés 83 et/ou 87 de la sous-unité A de l'ADN gyrase (numérotation chez *E. coli*). Ces modifications réduisent l'affinité de l'antibiotique pour sa cible.

Des modifications similaires s'observent au niveau de la sous unité C (ParC) de la topoisomérase IV. Des mutations entraînant une substitution d'un acide aminé critique des sous-unités GyrB et ParE peuvent aussi être rencontrées (Jehl et al., 2012).

3.3.2. *Protection de la cible*

Une résistance plasmidique aux quinolones, basée sur la protection de la cible, a été observée chez les entérobactéries. Les protéines responsables, appelées NR, se fixent sur les topoisomérases, inhibant ainsi la fixation des quinolones sur leur cible sans altérer le fonctionnement normal de ces cibles. Bien que ce mécanisme confère une résistance de bas niveau, il favorise significativement l'émergence de mutants de la cible.

3.3.3. *Diminution de la concentration intra-cytoplasmique*

Le mécanisme prédominant entraînant un défaut d'accumulation, tant chez les bactéries à Gram positif que chez celles à Gram négatif, est l'efflux actif. Chez les BGN, cet efflux actif peut être associé à une diminution de l'expression des porines. En règle générale, l'efflux actif conduit à une multirésistance à différentes familles d'antibiotiques, avec une efficacité particulièrement marquée pour les quinolones hydrophiles telles que la norfloxacin et la ciprofloxacine.

Sur le plan génétique, l'efflux actif est généralement associé à des mutations qui augmentent l'expression des pompes d'efflux. Par exemple, un gène plasmidique d'efflux, *qep (A)*, a été identifié chez *E. coli*.

Chez les BGN, une diminution isolée de l'expression des porines entraîne une augmentation modérée des CMI, correspondant à une résistance de bas niveau, généralement de l'ordre de 2 à 4 fois.

3.3.4. *Inactivation enzymatique*

Au sein des entérobactéries, une forme de résistance plasmidique aux quinolones implique une inactivation enzymatique. Cette résistance repose sur des modifications génétiques affectant l'enzyme d'inactivation des aminosides AAC (6) –1. Ces mutations confèrent à l'enzyme la capacité d'acétyler également certaines fluoroquinolones, notamment la norfloxacin et la ciprofloxacine (Jehl et al., 2012).

3.4. Résistance aux glycopeptides

Le site de fixation habituel des glycopeptides est le D-Ala-D-Ala terminal du précurseur du peptidoglycane. Cependant, chez les entérocoques naturellement résistants à la vancomycine tels qu'*E. gallinarum* et *E. casseliflavus*, ce D-Ala-D-Ala est remplacé par D-Ala-D-Ser, un

dipeptide présentant une moindre affinité pour la vancomycine mais une affinité normale pour la téicoplanine. Parmi les résistances acquises, les types les plus fréquents chez les entérocoques sont VanA et VanB.

Certaines BGP, telles que de nombreuses espèces de lactobacilles, ainsi que des cocci à Gram positif des genres *Pediococcus* et *Leuconostoc*, sont naturellement résistantes aux glycopeptides. Ces bactéries produisent naturellement un précurseur de peptidoglycane terminé par un dipeptide D-Ala-D-Lac, qui ne présente pas d'affinité pour les glycopeptides.

Il a été occasionnellement signalé aux États-Unis le transfert à *S.aureus* de l'opéron de résistance entérocoquique vanA, sans qu'il n'y ait de cas secondaires. Par ailleurs, *S.aureus* peut manifester une résistance hétérogène, instable et de faible niveau aux glycopeptides, associée à des modifications de la structure et de l'épaisseur du peptidoglycane (anciennement appelées souches GISA pour « Glycopeptide Intermediate *Staphylococcus aureus* »).

3.5. Résistance aux macrolides

3.5.1. Modification de la cible

Il s'agit d'une modification spécifique par méthylation de l'ARN ribosomal 23S de la sous-unité 50S du ribosome. Cette modification induit une diminution de l'affinité des MLS pour le ribosome. Elle est associée à l'acquisition du gène *erm*, lequel code pour une ARN méthylase généralement présente sur un plasmide (dans le cas des staphylocoques et des streptocoques) ou située sur un transposon (dans le cas du pneumocoque).

3.5.2. Résistance enzymatique

Les entérobactéries présentent une résistance naturelle de bas niveau aux macrolides due à une imperméabilité. Une résistance à haut niveau est induite par l'acquisition d'estérases ou de phosphotransférases.

Certains staphylocoques développent une résistance aux streptogramines A et B en produisant une acétyltransférase qui hydrolyse la streptogramine A, ainsi qu'une hydrolase qui inactive la streptogramine B (phénotype SA + SB). D'autres staphylocoques résistent aux lincosamides grâce à la production d'une nucléotidyltransférase (Jehl et al., 2012).

3.5.3. Efflux actif

Certains staphylocoques peuvent développer une résistance aux macrolides à 14 et 15 atomes par un mécanisme d'efflux. Ce phénomène est associé à la protéine MsrA, dont le gène est situé sur un plasmide et est inductible. Par ailleurs, une résistance par efflux a également été observée chez le pneumocoque et les streptocoques α -hémolytiques.

3.6. Résistance aux autres antibiotiques

Les mécanismes de résistance aux autres antibiotiques sont regroupés dans le tableau 13.

Tableau 13: Mécanismes de résistance acquise aux autres antibiotiques

ANTIBIOTIQUES	IMPERMÉABILITÉ EFFLUX	ENZYMES D'INACTIVATION	MODIFICATION OU PROTECTION DE LA CIBLE
Tétracyclines	Protéines d'efflux Tet	Rare, rôle réel ?	Protéines de protection ribosomale Tet
Fosfomycine	Défaut transport actif Systèmes GlpT et UhpT	Glutathion transférase	
Acide fusidique			Mutation : facteur élongation G (EF-G) Protéine de protection de EF-G
Rifampicine			Mutation sous unité β de l'ARN polymérase
Chloramphénicol	Mutation porine Efflux	Chloramphénicol acétyltransférase (CAT)	
Sulfamides	Mutation porine Efflux		Mutation DHPS ¹ Hyperproduction DHPS Hyperproduction PAB ²
Triméthoprim	Mutation porine		Mutation DHFR ³ Hyperproduction DHFR DHFR additionnelles
Linézolide			Mutation ARNr 23S ARN Méthylase Cfr
Daptomycine			Mutation : diminution fixation à la membrane cytoplasmique

1 - DHPS : Dihydroptéroate synthétase ; 2 - PAB : Acide para-aminobenzoïque ; 3 - DHFR : Dihydrofolate réductase

Source : Jehl et al. (2012)

III. MÉTHODES D'ÉTUDE DE LA SENSIBILITÉ DES BACTÉRIES

Il existe diverses approches pour évaluer la sensibilité d'une bactérie à un ou plusieurs antibiotiques, chacune présentant des avantages et des inconvénients distincts. C'est pourquoi, au sein d'un même laboratoire, différentes méthodes coexistent afin de déterminer la sensibilité d'un microorganisme à divers agents antimicrobiens. La variété des méthodes disponibles permet de prendre en compte la diversité des bactéries et des antibiotiques, offrant ainsi une évaluation plus complète de la résistance bactérienne. Cette approche polyvalente permet aux laboratoires de choisir la méthode la plus appropriée en fonction du contexte clinique, des ressources disponibles et des caractéristiques spécifiques des micro-organismes testés. En combinant ces méthodes, les laboratoires peuvent fournir des informations précieuses pour guider les décisions cliniques en matière de traitement antimicrobien, contribuant ainsi à une gestion plus efficace des infections bactériennes (Leysour de Rohello, 2020).

1. Méthodes classiques

L'objectif des tests de sensibilité aux antibiotiques est de fournir une estimation directe ou indirecte de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI), une mesure cruciale pour évaluer l'efficacité d'un antibiotique contre une bactérie spécifique. Les méthodes directes, telles que l'E-test et les dilutions en milieu liquide, permettent une évaluation quantitative précise de la concentration minimale d'antibiotique nécessaire pour inhiber la croissance bactérienne. D'un autre côté, les méthodes indirectes, comme l'antibiogramme par diffusion sur gélose, offrent une approche plus rapide et pratique en mesurant la zone d'inhibition autour des disques d'antibiotiques. Ces tests sont essentiels dans la prise de décision clinique, guidant les choix de traitement en fonction de la sensibilité bactérienne aux antibiotiques. Il est également important de noter que l'émergence de nouvelles technologies, telles que la spectrométrie de masse et le séquençage génomique, contribue à enrichir les méthodes de détermination de la sensibilité en fournissant des informations complémentaires sur les mécanismes de résistance génétique et les profils d'expression des gènes associés. Cette combinaison de techniques offre une

approche holistique pour l'évaluation de la sensibilité bactérienne aux antibiotiques, contribuant ainsi à une gestion plus efficace des infections (Leysour de Rohello, 2020).

1.1. Approche quantitative

1.1.1. Concentration minimale inhibitrice (CMI)

La détermination de la CMI constitue une approche fondamentale dans l'évaluation *in vitro* de la sensibilité ou de la résistance des micro-organismes pathogènes aux agents antimicrobiens. Elle consiste à identifier la concentration la plus basse d'une substance antimicrobienne, telle qu'un antifongique, un antibiotique ou un médicament bactériostatique, qui inhibera de manière observable la croissance d'un micro-organisme après une incubation d'une nuit à 37°C. Cette méthode s'avère cruciale pour orienter les décisions thérapeutiques en déterminant l'efficacité potentielle d'un traitement antimicrobien contre une souche bactérienne spécifique.

Il est essentiel de distinguer la CMI de la Concentration Minimale Bactéricide (CMB) dans le contexte des tests d'antibiogramme. La CMB évalue l'effet bactéricide d'un antibiotique en déterminant la concentration minimale nécessaire pour induire la mort d'au moins 99,99% des bactéries après une incubation de 18 heures à 37°C. En raison de la complexité et de la mise en œuvre difficile de la mesure de la CMB, cette valeur ne peut être régulièrement estimée en routine dans les laboratoires de bactériologie. En revanche, la CMI, est couramment exploitée au quotidien. La mesure de la CMI demeure la méthode de référence pour évaluer la sensibilité d'un pathogène à un antimicrobien, offrant ainsi une approche fiable et pratique pour guider les décisions thérapeutiques et orienter le choix des traitements antimicrobiens (Leysour de Rohello, 2020).

La CMI peut être évaluée à l'aide d'une dilution en bouillon (*Cf.* Figure 11) ou d'un milieu gélosé.

1.1.1.1. Méthode de dilution en bouillon

La méthode de dilution en bouillon peut être réalisée de deux manières : la macro-dilution, qui utilise un tube à essai standard avec un volume de bouillon d'1 ml, et la micro-dilution, qui utilise un volume total de bouillon d'environ 0,05 à 0,1 ml et peut être effectuée dans une plaque ou un plateau de micro-titrage (ETH researchers, 2015).

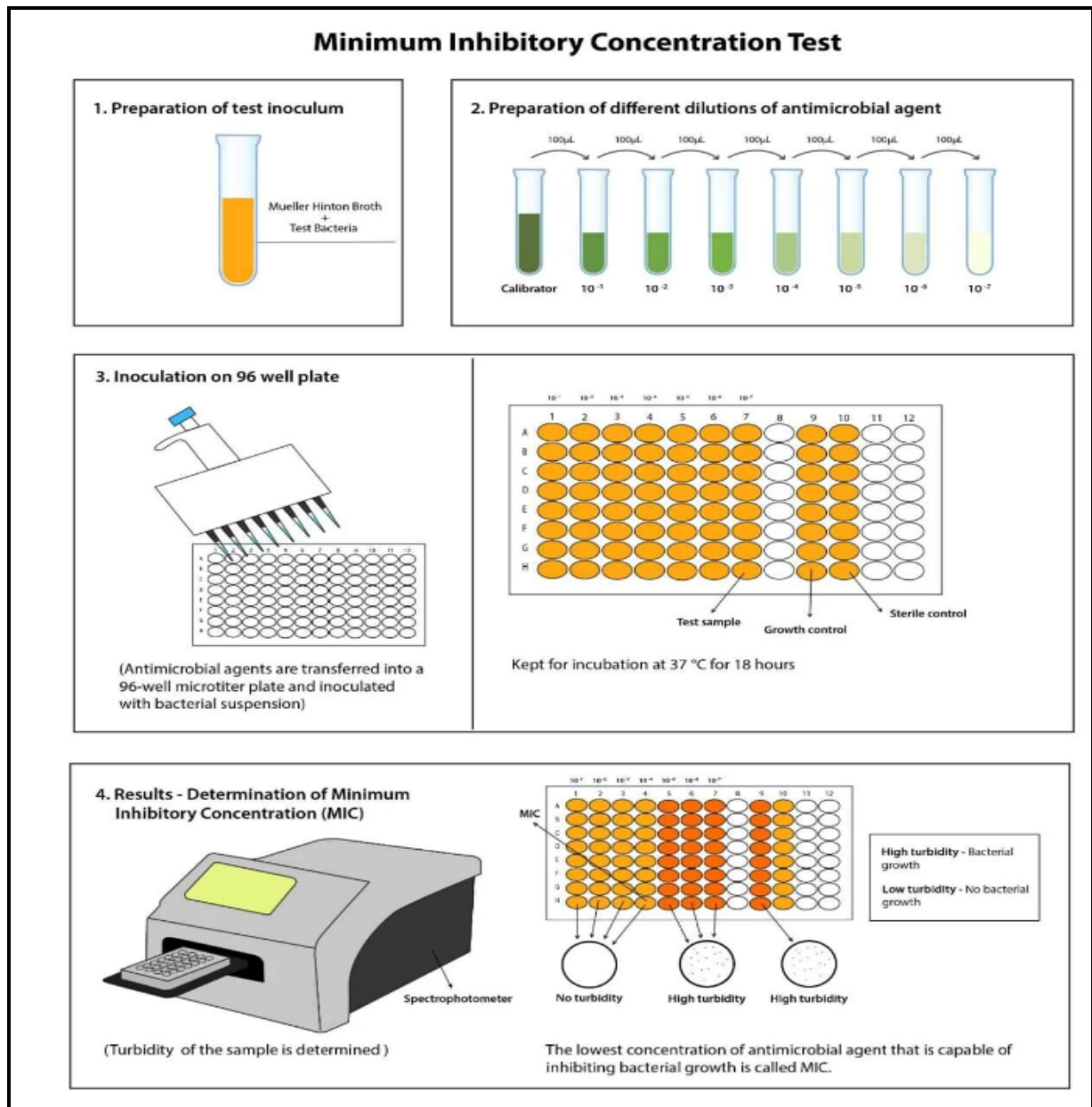


Figure 11: Test de réalisation de la concentration minimale inhibitrice (CMI)

Source : ETH researchers (2015)

La valeur de la CMI en mg/L doit être évaluée par rapport à une concentration critique, également connue sous le terme anglais de "clinical breakpoint". Cette concentration critique permet de catégoriser une souche bactérienne en tant que sensible (S), intermédiaire ou résistante (R) à l'antibiotique testé. Il existe ainsi trois cas de figure possibles :

- La CMI est inférieure à la concentration critique basse : la souche est considérée comme sensible (S), indiquant une probabilité élevée de succès thérapeutique en utilisant la posologie et la voie d'administration recommandées.
- La CMI est supérieure à la concentration critique haute : la souche est classée comme résistante (R), suggérant une forte probabilité d'échec du traitement, indépendamment de la posologie et de la voie d'administration.
- La CMI se situe entre la concentration critique basse et la concentration critique haute : la souche est considérée comme sensible à forte posologie. La probabilité de succès thérapeutique est significative uniquement si le traitement est administré par voie systémique et à une posologie élevée, ou lorsque l'antibiotique se concentre au niveau du site de l'infection.

Cette classification remplace l'ancienne catégorie "intermédiaire" (I) utilisée de 2002 à 2019, qui était appliquée dans des situations d'incertitude sur l'efficacité thérapeutique, la concentration du médicament dans des compartiments particuliers, l'utilisation de fortes posologies ou la présence d'une incertitude de mesure. Cette évolution de la définition entraînera des ajustements dans certaines concentrations critiques (Leysour de Rohello, 2020).

1.1.1.2. Méthode sur milieu gélosé

Le test E-Test[®], également connu sous le nom commercial d'Epsilon-mètre, est couramment utilisé pour évaluer la sensibilité des micro-organismes aux antibiotiques. Cette méthode implique une bandelette saturée de concentrations croissantes de l'antibiotique, positionnée sur un milieu gélosé préalablement inoculé (Cf. Figure 12). L'antibiotique diffuse à travers la bandelette, créant un gradient distinct qui se traduit par une zone d'inhibition elliptique sur le milieu de culture. L'interprétation des résultats est réalisée directement sur la bandelette à l'endroit où elle croise la zone d'inhibition. Cependant, en raison de son coût élevé, le test E-Test[®] n'est pas fréquemment utilisé en routine.

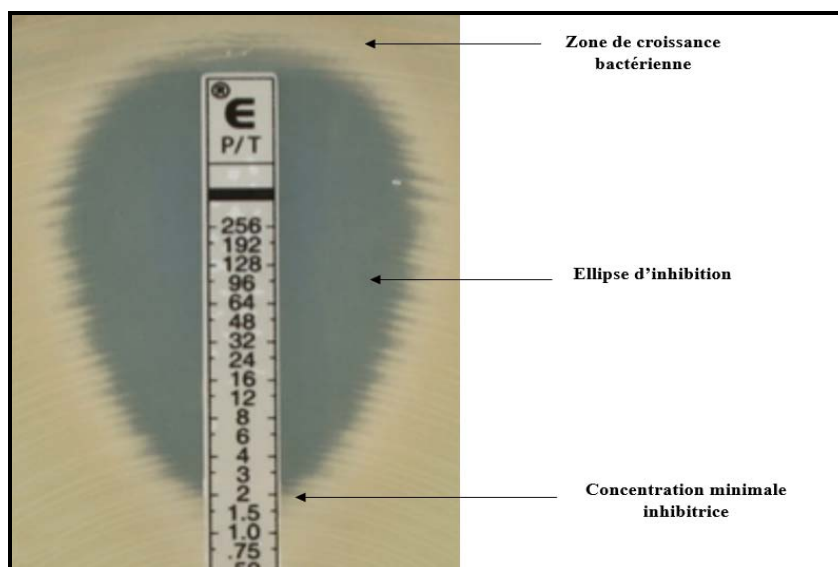


Figure 12: Ellipse caractéristique observée sur E-Test

Source : García-Fernández (2020), composé par nos soins

1.2. Approche qualitative

1.2.1. *Antibiogramme classique par diffusion en milieu gélifié*

L'antibiogramme constitue une analyse essentielle pour déterminer la sensibilité d'une bactérie à un ensemble d'antibiotiques (Cf. Figure 13). Une des techniques fondamentales employées est l'antibiogramme réalisé par la méthode de diffusion sur milieu gélifié, utilisant des disques calibrés imbibés d'antibiotiques.

Le processus débute par le dépôt d'un inoculum standardisé de la bactérie à étudier sur une gélose Mueller-Hinton (MH). La composition de ce milieu, qu'il soit utilisé pour les méthodes en milieu gélifié ou en milieu liquide, est normalisée, intégrant notamment des ions calcium, magnésium et de la thymine. Pour répondre aux exigences de croissance de certaines bactéries comme le pneumocoque ou les streptocoques, *Haemophilus influenzae*, la gélose peut être enrichie de sang de cheval défibriné et de α -NAD. Dans le cas de bactéries spécifiques, un autre milieu que la MH peut être utilisé, tel que la gélose chocolat Polyvitex® pour *Neisseria gonorrhoeae* ou une gélose *Brucella* additionnée de sang de mouton, vitamine K1 et hémine pour les anaérobies.

La gélose, préalablement imprégnée de disques, est ensuite incubée dans une étuve à 35°C ± 2°C pendant 20h ± 4h. Les diamètres d'inhibition observés autour des disques sont mesurés, interprétés et comparés aux critères définis par le Comité Européen des Tests de Sensibilité aux Antimicrobiens (EUCAST), permettant ainsi une évaluation de la sensibilité en fonction de diamètres critiques (Veysiere, 2019).

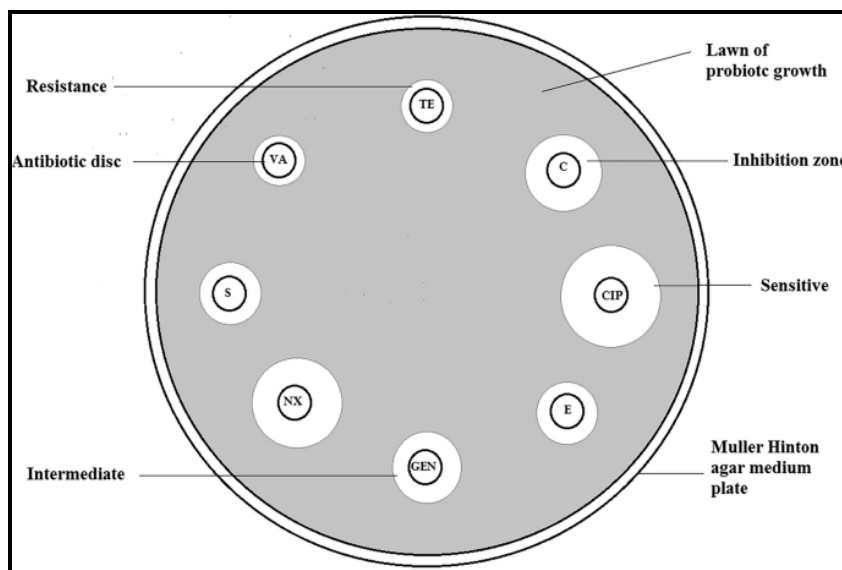


Figure 13:Schéma représentant un antibiogramme

Source : Veerapagu et al. (2022)

1.2.2. Définition

L'antibiogramme par diffusion, développé par Kirby-Bauer, demeure la méthode la plus fréquemment employée (Bauer et al., 1966). Cette technique implique l'ensemencement d'une quantité régulée de la souche à tester à la surface d'une gélose, suivie du dépôt d'un disque imprégné d'antibiotique. L'antibiotique se diffuse depuis le papier buvard vers la gélose, créant ainsi un gradient de concentration uniforme et décroissant, du disque antibiotique vers la gélose (Cf. Figure 14).

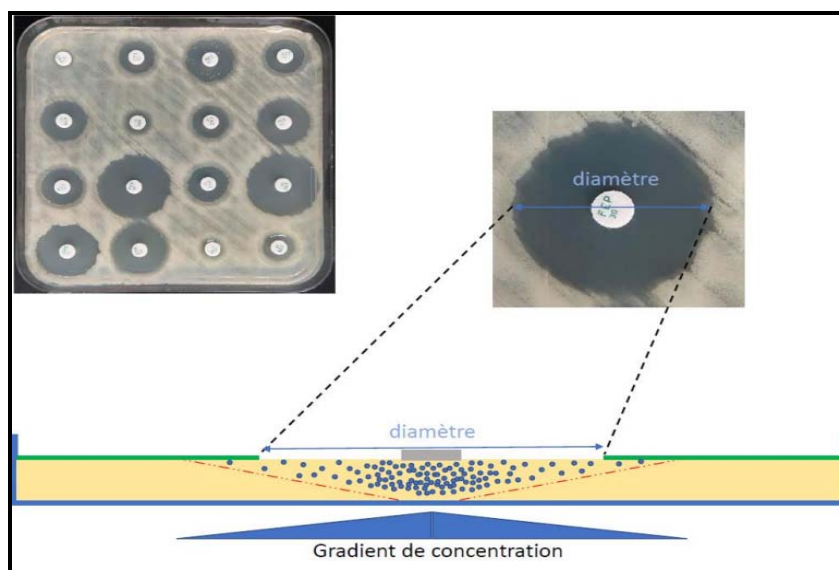


Figure 14: Principe de l'antibiogramme par diffusion

Source : Leysour de Rohello (2020)

La croissance bactérienne s'observe autour du disque imprégné d'antibiotique, créant ainsi un halo d'inhibition de la croissance bactérienne. Cette croissance cesse à l'endroit où la concentration du gradient dans la gélose correspond à la CMI. La mesure du diamètre de ce cercle d'inhibition permet d'évaluer la sensibilité de la souche bactérienne à l'antibiotique testé. La relation entre la taille du diamètre d'inhibition et la CMI est inversement proportionnelle, permettant de déduire la sensibilité de la bactérie à l'antibiotique. Cette relation diamètre/CMI donne lieu à une droite de concordance spécifique à chaque couple bactérie/antibiotique (Cf. Figure 15). La droite de concordance est établie en mesurant la CMI et le diamètre d'inhibition sur plusieurs centaines de souches bactériennes (Jehl et al., 2015).

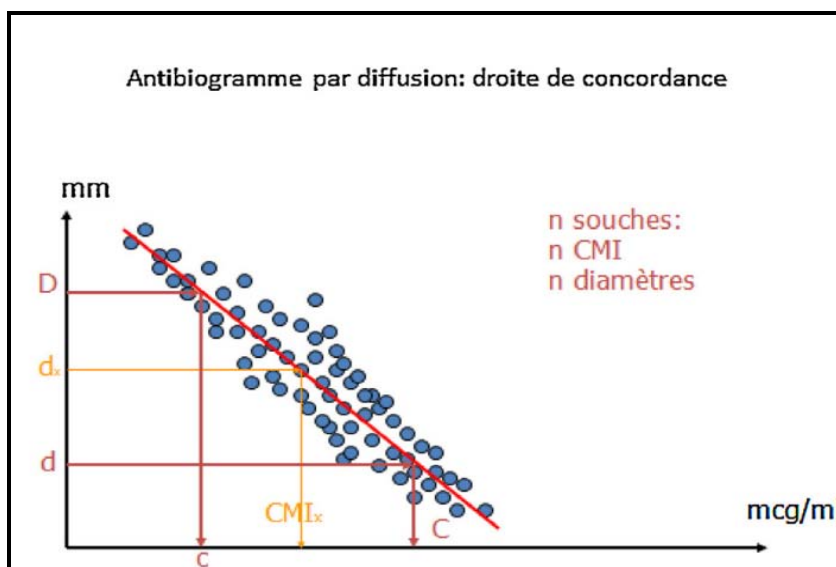


Figure 15: Droite de concordance CMI - diamètre

Source : Jehl et al. (2015)

1.2.3. Étapes de réalisation de l'antibiogramme classique

La réalisation de l'antibiogramme s'effectue en plusieurs étapes :

- Choix du milieu gélosé àensemencer
- Préparation de l'inoculum bactérien
- Inoculation des géloses
- Dépôt des disques imprégnés d'antibiotique
- Incubation
- Lecture des géloses après incubation

1.2.3.1. Préparation des milieux et stockage

On prépare la gélose MH conformément aux instructions du fabricant, en ajoutant les suppléments MH-F pour les bactéries à croissance lente (Cf. Tableau 14). Il faut s'assurer que l'épaisseur de la gélose est de $4 \text{ mm} \pm 0,5 \text{ mm}$, correspondant à environ 25 mL pour une boîte de 90 mm de diamètre, 31 mL pour une boîte de 100 mm de diamètre, 71 mL pour une boîte de 150 mm de diamètre, et 40 mL pour une boîte carrée de 120 mm de côté. La surface de la gélose doit être sèche avant utilisation, sans aucune condensation visible à sa surface ou dans le couvercle de la boîte. Si nécessaire, on peut sécher la surface des géloses en les laissant à

température ambiante pendant une nuit ou en les plaçant dans une étuve avec le couvercle entrouvert pendant environ 15 minutes. Cependant, il ne faut pas dessécher excessivement les géloses. Les géloses préparées au laboratoire doivent être conservées entre 4 et 8 °C. Si on les stocke au-delà de 7 jours, puis on les place dans un sachet plastique scellé. Les conditions de séchage et de conservation des milieux fabriqués au laboratoire doivent être établies localement dans le cadre du programme d'assurance qualité. Il est recommandé de suivre les directives du fabricant pour la conservation des géloses prêtes à l'emploi et de les utiliser avant la date de péremption (CA-SFM / EUCAST, 2023).

Tableau 14: Milieu gélosé correspondant à chaque bactérie

BACTÉRIES	MILIEU
Bactéries non exigeantes : Entérobactéries, <i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , Staphylocoque, <i>Enterococcus</i>	Muller Hinton ou MH
Streptocoques	Gélose de MH + 5% de sang de mouton = gélose au sang
<i>Campylobacter</i>	Gélose de MH + 10% de sang de cheval
<i>Haemophilus influenzae</i> et <i>Neisseria sp</i>	Gélose sang cuit ou Chocolat
Bactéries anaérobies	Gélose <i>Brucella</i> additionnée de 5% de sang de mouton

Source : Composé par nos soins

1.2.3.2. Préparation de l'inoculum

À partir d'une culture visible, on réalise une suspension bactérienne en solution saline pour obtenir une turbidité équivalente à celle de l'étalon 0,5 de la gamme de McFarland, correspondant à un inoculum d'environ $1 \text{ à } 2 \times 10^8$ UFC/mL pour *Escherichia coli*. Il faut prélever plusieurs colonies pour éviter la sélection d'un variant atypique, puis mettre ces colonies en suspension en milieu salé à l'aide d'une boucle stérile ou d'un écouvillon en coton. Cette méthode est adaptée à toutes les bactéries, y compris celles à croissance lente. Bien que cette technique

suive les recommandations EUCAST et ne soit pas nécessairement adaptée à toutes les situations d'urgence, elle n'exclut pas la possibilité de réaliser un antibiogramme direct sur la primo-culture sans repiquage, notamment dans des situations d'urgence comme les prélèvements de LCR ou d'hémoculture. La suspension bactérienne est standardisée à l'aide du témoin 0,5 McFarland, et un inoculum plus dense entraîne des diamètres plus petits, et vice versa. L'utilisation d'un spectrophotomètre est recommandée pour ajuster l'inoculum (Cf. Figure 16), en le calibrant contre un étalon de la gamme de McFarland selon les recommandations du fabricant. Une comparaison visuelle de la turbidité entre la suspension bactérienne et l'étalon 0,5 de la gamme de McFarland peut également être effectuée à l'œil nu, en agitant vigoureusement l'étalon de turbidité sur un vortex avant usage. Cependant, certains étalons commerciaux peuvent être gélifiés et ne doivent pas être agités (suivre les recommandations du fabricant). Pour faciliter la comparaison, il faut se positionner face à un fond blanc avec des lignes noires. En ce qui concerne *Streptococcus pneumoniae*, on préfère le prélèvement de colonies sur gélose au sang et on ajuste l'inoculum à 0,5 McFarland. En cas de prélèvement sur gélose chocolat, on ajoute à McF = 1. Pour ajuster la densité bactérienne au standard 0,5 McFarland, on ajoute soit la solution saline, soit les bactéries (CA-SFM / EUCAST, 2023).

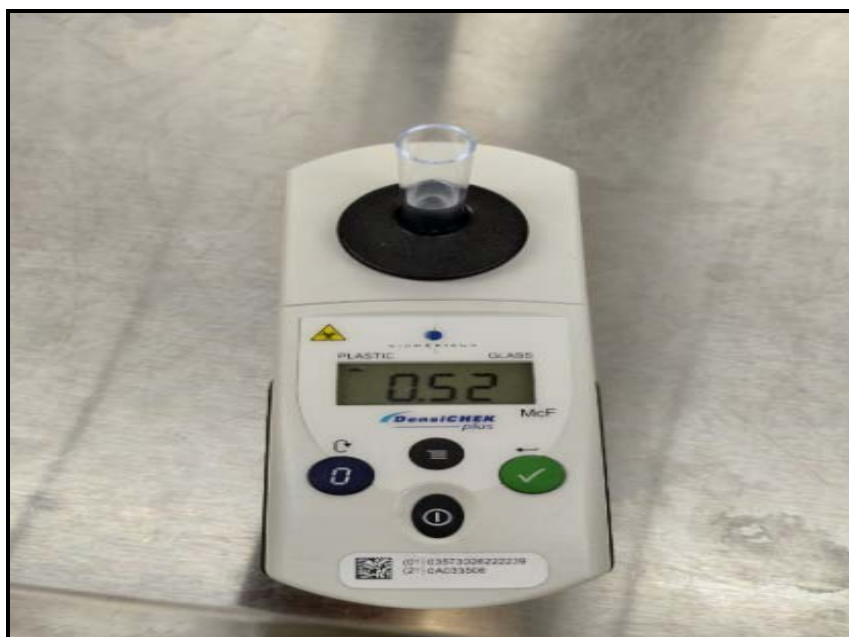


Figure 16: Image d'un densitomètre au service de microbiologie HMA

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

1.2.3.3. Inoculation des géloses

L'inoculum bactérien doit idéalement être utilisé dans les 15 minutes suivant sa préparation et ne doit pas être utilisé au-delà des 60 minutes qui suivent sa préparation. On plonge un écouvillon en coton stérile dans la suspension bactérienne et on élimine l'excès de liquide en faisant tourner l'écouvillon sur les parois du tube. Il est crucial de rejeter l'excès de liquide pour éviter une surinoculation des géloses, en particulier pour BGN. Il est possible d'écouvillonner sur toute la surface de la gélose dans trois directions ou utiliser un ensemencement rotatif. Il faut s'assurer que l'inoculum est réparti uniformément sur toute la surface de la gélose, en veillant à ne laisser aucun espace entre les stries. Ensuite, on dépose les disques. Si les géloses sont laissées à la température ambiante pendant une période prolongée avant le dépôt des disques, la croissance bactérienne peut débuter, entraînant une fausse diminution de la taille des zones d'inhibition. Si plusieurs géloses doivent être ensemencées avec le même inoculum, il faut recharger correctement l'écouvillon entre chaque gélose (CA-SFM / EUCAST, 2023).

1.2.3.4. Dépôt des disques imprégnés d'antibiotique

Le choix des disques d'antibiotiques dépend de plusieurs facteurs, notamment de l'identification présomptive du germe, de la connaissance des résistances naturelles, et du site de l'infection.

Deux listes distinctes sont présentées pour le choix des disques d'antibiotiques. La liste standard comprend les antibiotiques nécessaires à l'orientation thérapeutique, en prenant en compte les indications cliniques et la prévalence de la résistance acquise. La liste complémentaire concerne les antibiotiques utilisés face aux souches multi-résistantes, et elle contribue à la surveillance épidémiologique de la résistance, fournissant une aide à l'interprétation des résultats de l'antibiogramme (Cf. Tableau 15). Les charges des disques sont spécifiées dans les tableaux accompagnés des diamètres critiques et des normes de contrôle de qualité. On dépose les disques fermement à la surface de la gélose inoculée et sèche, en veillant à un contact étroit avec la surface. Une fois les disques déposés, ils ne doivent pas être déplacés, car la diffusion des antibiotiques est très rapide. Le nombre de disques par boîte de Petri est limité en raison du chevauchement des zones d'inhibition et pour éviter les interférences entre les antibiotiques. Il est essentiel que les diamètres des zones d'inhibition soient mesurables. Le nombre maximal de disques dépend de la bactérie et des antibiotiques, certains entraînant des zones très larges pour des souches sensibles. Un maximum de 6 disques est recommandé pour les boîtes de 90 mm de diamètre, 12 (ou 16) pour celles de 150 mm de diamètre et 16 pour les boîtes carrées de 120 mm de côté. Les disques d'érythromycine et de clindamycine doivent être espacés de 12 à 20 mm bord à bord pour détecter la résistance inductible aux lincosamides chez les staphylocoques et les streptocoques. La décharge des disques peut entraîner des zones d'inhibition réduites et constitue une source d'erreur courante.

Tableau 15: Liste des ATB à tester pour les entérobactéries

Liste standard		Liste complémentaire	
Acide nalidixique (dépistage)	Ertapénème	[...]	Imipénème-relebactam
Amikacine	Fosfomycine	Azithromycine (<i>Salmonella</i> et <i>Shigella</i>)	Méropénème-vaborbactam
Amoxicilline ou ampicilline	Gentamicine	Aztréonam	Moxifloxacine
Amoxicilline-acide clavulanique	Imipénème ou méropénème ¹	Céfidérocol	Ofloxacine
Céfadroxil ou céfalexine	Lévofloxacine	Ceftaroline ou ceftobiprole	Péfloxacine (dépistage)
Céfépime	Mécillnam	Ceftolozane-tazobactam	Ticarcilline
Céfixime	Nitrofurantoïne	Céfuroxime	Ticarcilline-acide clavulanique
Céfotaxime ou ceftriaxone	Pipéracilline	Chloramphénicol	Tigécycline
Céfoxitine	Pipéracilline-tazobactam	Colistine	Tobramycine
Ceftazidime	Témocilline ¹	Délafloxacine	
Ceftazidime-avibactam ¹	[...]	Éravacycline	
Ciprofloxacine	Triméthoprime		
	Triméthoprime-sulfaméthoxazole		

Source : CA-SFM / EUCAST (2023)

Les cartouches des antibiotiques comprennent 50 disques, chacun mesurant 6 mm de diamètre. Chaque disque contient un antibiotique à une concentration spécifique (*Cf.* Tableau 16). Lors de l'ensemencement, les disques sont déposés soigneusement à plat à la surface de la gélose, espacés de 30 mm les uns des autres. Il est important de ne pas déplacer les disques, car l'antibiotique se diffuse rapidement après leur placement. L'utilisation d'une pince stérile ou d'un applicateur de disques (*Cf.* Figure 17) garantit une manipulation aseptique.

Il est important de noter que les disques, y compris ceux en cartouches, doivent être conservés dans des conteneurs fermés avec un dessiccateur et à l'abri de la lumière (certains agents comme le métronidazole, le chloramphénicol ou les fluoroquinolones sont altérés en cas d'exposition prolongée à la lumière). Les disques doivent être conservés conformément aux recommandations du fabricant. Le matériel destiné aux tests doit être stocké à une température inférieure à 8 °C. Pour éviter la condensation, il faut laisser les disques ou les conteneurs des distributeurs revenir à la température ambiante avant de les ouvrir et les disques périmés ne doivent jamais être utilisés.

Tableau 16: Exemple de charge des antibiotiques

Aminosides	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres : commentaires généraux ou portant sur les concentrations critiques Lettres : commentaires portant sur les diamètres critiques
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
Amikacine	16	16		30	15	15		Pour les infections systémiques, les valeurs critiques proposées correspondent aux ECOFFs qui distinguent les souches sauvages des souches ayant acquis un mécanisme de résistance. Pour les infections urinaires, il s'agit de concentrations et diamètres critiques cliniques.
Gentamicine	EPI	EPI		10	EPI	EPI		
Tobramycine	2	2		10	18	18		

Source : CA-SFM / EUCAST (2023)

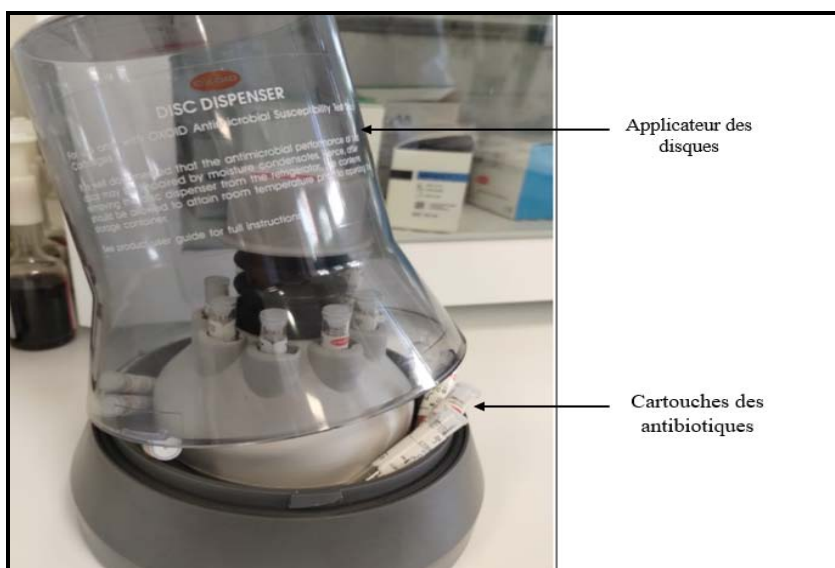


Figure 17: Image d'un applicateur de disques

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

1.2.3.5. Incubation

Il est nécessaire d'incuber idéalement les géloses dans les 15 minutes qui suivent le dépôt des disques, sans dépasser 60 minutes au sein d'un incubateur (*Cf.* Figure 18), avec le couvercle en bas. Si elles sont laissées à température ambiante après le dépôt des disques, la pré-diffusion des antibiotiques peut entraîner des zones d'inhibition faussement agrandies. Pour les glycopeptides et certaines souches d'entérocoques, les colonies résistantes peuvent n'apparaître qu'après une période de 24 heures d'incubation. Il est possible d'effectuer la lecture après 16 à 24 heures et de répondre lorsque la souche est résistante, mais pour les souches qui apparaissent sensibles, les géloses doivent être réincubées, et la lecture effectuée après au moins 24 heures. Il faut noter que la détection de certaines souches vanB

peut nécessiter une incubation prolongée à 44 ± 4 heures. Pour le linézolide et les entérocoques ainsi que les staphylocoques, la résistance de bas niveau peut nécessiter une incubation prolongée à 44 ± 4 heures pour être détectée. Pour les anaérobies, l'incubation se prolonge à 48 heures en anaérobiose (jarres). Pour la clindamycine et le métronidazole, il est possible d'effectuer la lecture après 16 à 24 heures et de répondre lorsque la souche est résistante, mais pour les souches qui apparaissent sensibles, les géloses doivent être réincubées, et la lecture effectuée après une incubation prolongée à 44 ± 4 heures (CA-SFM / EU-CAST, 2023).



Figure 18: Image d'incubateur

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

1.2.3.6. Lecture des géloses après incubation

Un inoculum et un ensemencement appropriés doivent entraîner une culture confluyente. La répartition de la culture sur toute la surface de la gélose doit permettre d'obtenir des zones d'inhibition circulaires. La présence de colonies isolées indique que l'inoculum est trop faible. Il

est recommandé de refaire le test. Pour une souche de contrôle de qualité, on doit s'assurer que les diamètres des zones d'inhibition se situent dans les limites acceptables.

La lecture de la bordure de la zone d'inhibition se fait à l'œil nu au niveau de l'inhibition complète de la culture (Cf. Figure 19), avec la boîte placée à environ 30 cm de l'œil. Il faut éviter de tenir les boîtes face à une lampe (lumière transmise) ou d'utiliser une loupe grossissante, sauf dans des cas particuliers. On mesure les diamètres des zones d'inhibition au millimètre le plus proche avec une règle, un pied à coulisse ou un système de lecture automatisé, puis on interprète les diamètres en référence aux tableaux contenant les diamètres critiques.

En cas de double zone ou de présence de colonies dans la zone d'inhibition, il est nécessaire de vérifier la pureté et refaire le test si nécessaire. Si la culture est pure, il faut prendre en compte la présence de colonies dans la zone d'inhibition lors de la mesure du diamètre, sauf dans des cas particuliers. Pour certains antibiotiques, on ignore la croissance à l'intérieur de la zone d'inhibition due au milieu. Pour d'autres, il faut lire la zone franche d'inhibition et ignorer la croissance à l'intérieur de la zone. Dans certains cas, on examine attentivement la bordure de la zone d'inhibition en lumière transmise. Pour la fosfomycine, la présence de colonies dans la zone d'inhibition doit être ignorée.

Les concentrations et les diamètres critiques cliniques utilisés pour l'interprétation des tests de sensibilité in vitro permettent de classer les antibiotiques testés en trois catégories cliniques distinctes : "sensible à posologie standard" (S), "sensible à forte posologie" (SFP ou F), et "résistant" (R).

- **"Sensible à posologie standard"** : La probabilité de succès thérapeutique est élevée dans le cas d'un traitement basé sur la posologie standard de l'antibiotique.
- **"Sensible à forte posologie"*** : La probabilité de succès thérapeutique est élevée dès lors que l'antibiotique est utilisé à forte posologie ou si l'antibiotique est fortement concentré au site de l'infection.

- **Souches "résistantes"** : La probabilité d'échec thérapeutique est élevée, même lorsque l'antibiotique est utilisé à forte posologie et quel que soit le mode d'administration utilisé.

*Dans un souci de simplification et de compréhension, le CA-SFM recommande d'utiliser le terme "sensible à forte posologie" en lieu et place du terme "sensible à forte exposition" proposé par l'EUCAST : des commentaires appropriés peuvent accompagner le résultat pour donner la définition complète de la catégorie "sensible à forte posologie", notamment pour les antibiogrammes rendus pour les souches isolées à partir d'échantillons urinaires (CA-SFM / EUCAST, 2023).

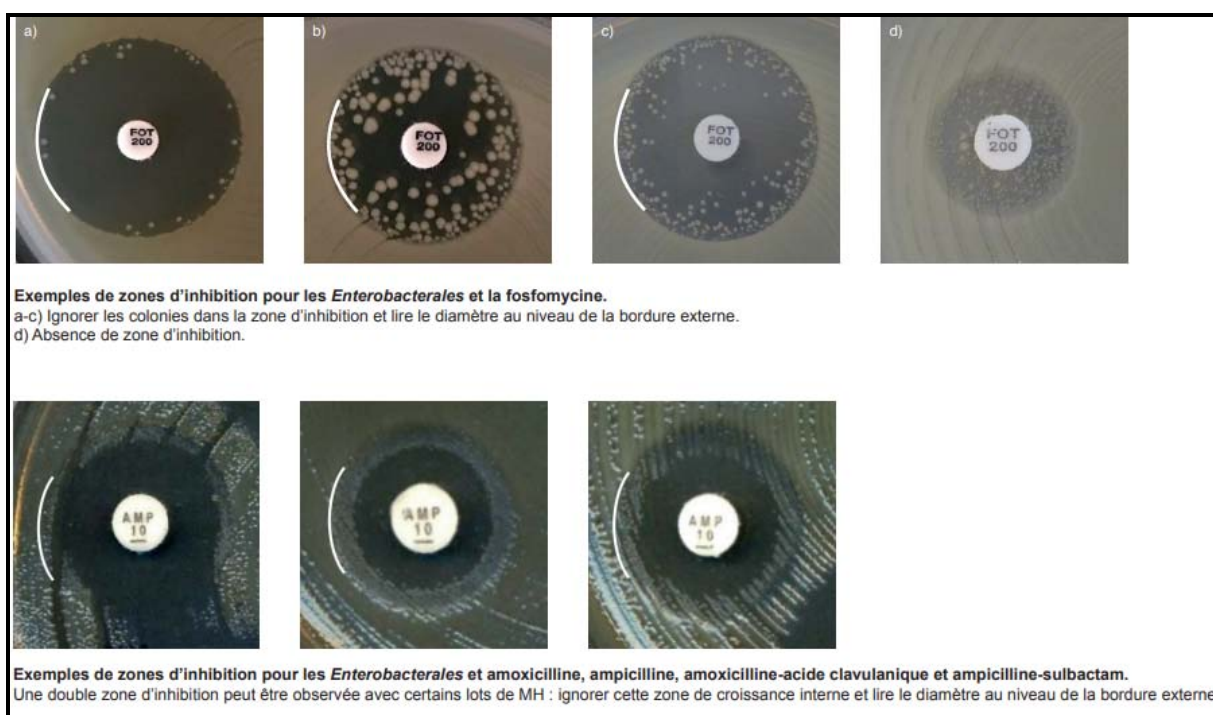


Figure 19:Exemples de zones d'inhibition

Source : CA-SFM / EUCAST (2023)

1.3. Avantages et inconvénients

Chacune des méthodes dont on vient de discuter présente des avantages et des inconvénients distincts. C'est pourquoi, au sein d'un même laboratoire, plusieurs méthodes coexistent afin d'évaluer la sensibilité d'un micro-organisme à un ou plusieurs antibiotiques.

1.3.1. Avantages et inconvénients de la méthode d'antibiogramme par diffusion

La méthode d'antibiogramme par diffusion, souvent réalisée par la technique des disques sur gélose, présente à la fois des avantages et des inconvénients. Parmi ses points forts, on peut souligner sa simplicité d'exécution, sa rapidité, et son coût relativement abordable. Elle permet une évaluation qualitative de la sensibilité bactérienne à un large éventail d'antibiotiques. Cependant, cette méthode a ses limites, notamment en termes de quantification précise de la CMI, ce qui peut conduire à des interprétations parfois subjectives. De plus, elle ne permet pas d'analyser les interactions synergiques ou antagonistes entre différents antibiotiques. Malgré ces inconvénients, la méthode d'antibiogramme par diffusion reste largement utilisée en raison de sa praticité et de sa contribution importante à la prise de décision clinique (Cf. Tableau 17).

Tableau 17: Avantages et inconvénients de la méthode d'antibiogramme par diffusion

AVANTAGES	INCONVÉNIENTS
<ul style="list-style-type: none">- Détection de mécanismes associés (exemple : BLSE + Céphalosporinase AmpC)- Contrôle visuel (pureté, résultat aberrant, etc.)- Faible coût des réactifs- Flexibilité dans le choix des antibiotiques testés- Absence de risque de panne- Indépendance vis-à-vis des fournisseurs	<ul style="list-style-type: none">- Main d'œuvre qualifiée nécessaire- Variabilité inter-opérateurs- Stockage des données difficile et absence d'exploitation informatisée des résultats sans lecteur automatisé- Résultats qualitatifs

Source : Leysour de Rohello (2020)

1.3.2. Avantages et inconvénients de l'antibiogramme automatisé

Actuellement, l'approche de CMI par micro-dilution est effectuée par des automates. Cette méthode présente des avantages et des inconvénients qui sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 18: Avantages et inconvénients de l'antibiogramme automatisé

AVANTAGES	INCONVÉNIENTS
<ul style="list-style-type: none">- La rapidité des résultats- La grande standardisation du test- Les conditions d'incubation sont contrôlées- La lecture et interprétation sont automatisées- Seule la préparation de l'inoculum est manuelle et aidée par un instrument de mesure	<ul style="list-style-type: none">- Aucune flexibilité dans la composition des antibiogrammes- Absence de contact visuel limite la visualisation des interactions- Risques de pannes de l'automate

Source : Composé par nos soins

L'antibiogramme, qu'il soit réalisé manuellement ou automatisé, vise à évaluer la sensibilité des bactéries à différents antibiotiques. La méthode manuelle, basée sur la diffusion en gélose, offre une flexibilité dans la composition des antibiogrammes, permettant un choix personnalisé d'antibiotiques. Cependant, elle peut être plus chronophage et dépendante de l'expertise du technicien. En revanche, l'automatisation de la méthode, souvent effectuée par des automates, offre une plus grande standardisation des procédures, réduisant ainsi les erreurs humaines potentielles. Cependant, elle peut présenter des limites en termes de personnalisation des tests et de visualisation directe des interactions. De plus, le risque de dysfonctionnement de l'automate constitue une préoccupation potentielle. Le choix entre ces deux approches dépend des besoins spécifiques du laboratoire et des priorités en termes d'efficacité, de personnalisation et de contrôle qualité.

1.4. Principales causes d'erreurs

Les principales causes d'erreurs des méthodes automatisées et manuelles sont regroupées dans le tableau suivant :

Tableau 19:Antibiogramme automatisé ou manuel, principales causes d'erreur

MÉTHODES	PRINCIPALES CAUSES D'ERREURS
AUTOMATISÉES	Plaques, galeries, cartes -Date De Péremption Dépassée
MANUELLES	<p>Milieux de cultures</p> <ul style="list-style-type: none"> -Autres que milieux MH -Croissance défectueuse -Mauvaise conservation (dessiccation) -Concentration inadéquate en cations divalents Ca^{2+} et Mg^{2+} pour les aminosides -Présence de thymidine pour le cotrimoxazole -Volume non respecté (trop mince ou trop épais) -Milieu non horizontal <p>Disques</p> <ul style="list-style-type: none"> -Mauvaise conservation en absence de dessiccateur (β-lactamine) -Date de péremption dépassée -Nombre de disques trop élevé (chevauchement des zones d'inhibition) -Ensemencement non homogène
TOUTES LES MÉTHODES	<p>Inoculum</p> <ul style="list-style-type: none"> -Non standardisé à l'aide d'un néphélomètre -Souche non pure <p>Durée d'incubation inadéquate</p> <ul style="list-style-type: none"> -Température d'incubation inadéquate -Atmosphère d'incubation (par exemple CO_2) -Erreurs de lecture -Erreurs de transcription -Bactéries de croissance lente

Source : Jehl et al. (2012)

2. Méthodes rapides

L'adoption de tests rapides revêt un intérêt majeur dans le domaine médical pour plusieurs raisons significatives. En permettant une identification rapide et précise des agents pathogènes responsables d'une infection, ces tests facilitent une antibiothérapie ciblée et adaptée. Cette approche individualisée améliore la prise en charge des patients, réduisant ainsi la mortalité associée aux infections. De plus, les tests rapides favorisent une désescalade plus rapide d'un antibiotique à large spectre vers un antibiotique à spectre plus étroit. Cette transition réduit la consommation globale d'antibiotiques à large spectre, diminuant ainsi la pression de sélection en faveur de la résistance bactérienne. En conséquence, l'utilisation généralisée de tests rapides contribue à prévenir l'émergence de résistance aux antibiotiques, un défi majeur dans la lutte contre les infections et une stratégie cruciale pour la préservation de l'efficacité des traitements antimicrobiens.

Parmi ses atouts, on peut souligner plusieurs avantages majeurs. Tout d'abord, cette méthode se distingue par sa sensibilité élevée, permettant une détection précise des agents pathogènes. Elle se caractérise également par sa spécificité, assurant une identification fiable des micro-organismes responsables de l'infection. En outre, sa simplicité d'utilisation en fait une option accessible et conviviale pour les professionnels de la santé. Un des points forts réside dans sa rapidité, fournissant des résultats en un laps de temps relativement court, généralement entre 1 heure et 24 heures après le prélèvement. De plus, cette méthode offre la flexibilité d'être appliquée directement à partir de cultures bactériennes ou de prélèvements cliniques, accentuant son adaptabilité aux divers contextes diagnostiques. La technique de PCR (réaction de polymérisation en chaîne) constitue un complément particulièrement efficace, amplifiant la précision des résultats.

2.1. Détection génotypique

2.1.1. *PCR*

Un moyen particulièrement rapide pour identifier la présence de micro-organismes dans des échantillons cliniques consiste à recourir aux technologies d'amplification d'ADN par PCR

(Vanechoutte & Van Eldere, 1997). Les amorces sont constituées de séquences d'ADN ou d'ARN simple brin, conçues pour s'hybrider de manière spécifique avec un brin complémentaire. Typiquement de courte longueur (environ 20 nucléotides), ces amorces sont synthétisées avec des séquences programmées de manière à être complémentaires à des régions spécifiques de l'ADN chromosomique associées à certains genres ou espèces de micro-organismes pathogènes (Gauthier, 2017).

L'utilisation d'amorces spécifiques dans les échantillons cliniques est possible, offrant la possibilité, grâce à la technologie PCR, d'obtenir rapidement (environ 3 à 6 heures) une indication de la présence d'un micro-organisme ciblé. Ces tests moléculaires se révèlent particulièrement utiles pour la détection de micro-organismes exigeants tels que *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, etc (Martineau et al., 1998). Le tableau suivant présente la détection de quelques gènes de résistance par la technique de PCR.

Tableau 20: Détection des gènes de résistance par PCR

GÈNE	PHÉNOTYPE DE RÉSISTANCE
MecA	SARM
KPC, NDM, IMP, OXA48, VIM	Carbapénèmase
CTX-M	BLSE
VanA et VanB	Entérocoque résistant à la vancomycine
Mutation de rpoB	Résistance de MTB à la rifampicine
Mutation du gène 23S	Résistance de l' <i>helicobacter pylori</i> à la clarithromycine

Source : Composé par nos soins

2.1.2. Exemples de systèmes détectant les gènes de résistance

2.1.2.1. GeneXpert

Le GeneXpert est une plateforme moléculaire de diagnostic qui utilise la technologie de PCR pour détecter et quantifier l'ADN spécifique d'un pathogène. Cette technologie innovante permet une détection rapide et précise des agents pathogènes, réduisant ainsi le temps nécessaire pour diagnostiquer diverses infections. Elle est souvent utilisée dans notre domaine pour diagnostiquer des maladies infectieuses telles que la tuberculose, la gonor-

rhée, la chlamydia, et d'autres infections bactériennes et virales. Elle offre une automatisation complète du processus de PCR, de l'extraction de l'ADN à la détection finale.

Son utilisation est particulièrement bénéfique dans les régions où des ressources limitées ou des délais rapides sont essentiels pour prendre des décisions de traitement. De plus, le GeneXpert est reconnu pour sa haute sensibilité et spécificité, contribuant ainsi à améliorer la précision du diagnostic dans divers contextes cliniques (*Cf.* Figure 20).



Figure 20:Machine du GeneXpert

Source : Fortin (2019)

Les figures suivantes affichent quelques exemples de détection de gènes de résistance par la technique GeneXpert ; identification rapide des entérocoques résistants à la vancomycine (*Cf.* Figure 21, A) et la détection de la présence du SARM (*Cf.* Figure 21, B).



Figure 21: Exemples de GeneXpert

Source : Cepheid Xpert vanA Test Kit (2010), Media (2013)

2.1.2.2. FilmArray

Le FilmArray est une technique de diagnostic moléculaire automatisée développée par BioFire Diagnostics (*Cf.* Figure 22). Il utilise la technologie de PCR multiplexe pour la détection simultanée de multiples pathogènes dans un échantillon biologique. Conçu pour offrir une solution rapide et précise, le FilmArray permet d'identifier différents types d'agents pathogènes tels que des virus, des bactéries, des champignons et des parasites. Cette méthode révolutionnaire simplifie le processus diagnostique en éliminant la nécessité de tests individuels pour chaque pathogène, permettant ainsi une prise de décision clinique rapide et éclairée. Grâce à son format en cartouche et à son système automatisé, le FilmArray s'intègre efficacement dans les laboratoires cliniques pour une détection rapide des infections.



Figure 22: Technique de FilmArray

Source : Composée par nos soins

Le FilmArray offre une variété de panels qui permettent la détection de différents agents pathogènes en fonction des besoins diagnostiques. Les panels disponibles sur le FilmArray qui détectent les résistances comprennent :

- **FilmArray Blood Culture Identification (BCID) Panel** : Utilisé pour identifier divers micro-organismes responsables des infections sanguines, y compris les bactéries résistantes aux antibiotiques (*Cf.* Figure 23).
- **The BioFire® FilmArray® Pneumonia (PN) Panel** : Détecte 33 cibles cliniquement significatives à partir d'échantillons d'expectorations, y compris l'aspiration endotrachéale, ainsi que de lavages broncho-alvéolaires, y compris le mini-LBA. Pour 15 des bactéries ciblées, ce panel offre des résultats semi-quantitatifs, facilitant ainsi la distinction entre un organisme colonisateur et un agent pathogène.

Chaque panel FilmArray est conçu pour répondre à des besoins spécifiques en matière de diagnostic, offrant une approche rapide, précise et multiplexe pour la détection des agents pathogènes.

FilmArray Blood Culture Identification Panel

1 Test. 27 Targets. All in about an hour.

Gram-Positive Bacteria	Gram-Negative Bacteria	Yeast	Antibiotic Resistance Genes
<i>Enterococcus</i> <i>Listeria monocytogenes</i> Staphylococcus <i>Staphylococcus aureus</i> Streptococcus <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Enterobacteriaceae <i>Enterobacter cloacae</i> complex <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus</i> <i>Serratia marcescens</i>	<i>Candida albicans</i> <i>Candida glabrata</i> <i>Candida krusei</i> <i>Candida parapsilosis</i> <i>Candida tropicalis</i>	<i>mecA</i> - methicillin resistant <i>vanA/B</i> - vancomycin resistant KPC - carbapenem resistant

Figure 23: Panneau d'Identification des Hémocultures FilmArray

Source : FilmArray Blood Culture Identification Panel – BioFire Diagnostics (2015)

2.2. Détection phénotypique

2.2.1. *Tests colorimétriques*

Les tests colorimétriques pour détecter la résistance bactérienne sont des méthodes qui exploitent des réactions chimiques spécifiques conduisant à un changement de couleur pour identifier la présence ou l'absence de résistance à des antibiotiques.

Ces méthodes offrent des approches rapides et visuelles pour évaluer la résistance bactérienne, mais leur sensibilité et leur spécificité peuvent varier en fonction des conditions expérimentales et des types de bactéries testées.

2.2.1.1. Détection d'une résistance aux C3G par mécanisme enzymatique

- Exemple: \square -lacta test (Biorad)

Ce test repose sur la dégradation d'une céphalosporine chromogénique. À l'origine de couleur jaune, ce substrat subit une transformation en rouge en présence de souches d'entérobactéries produisant des \square -lactamases (Cf. Figure 24).

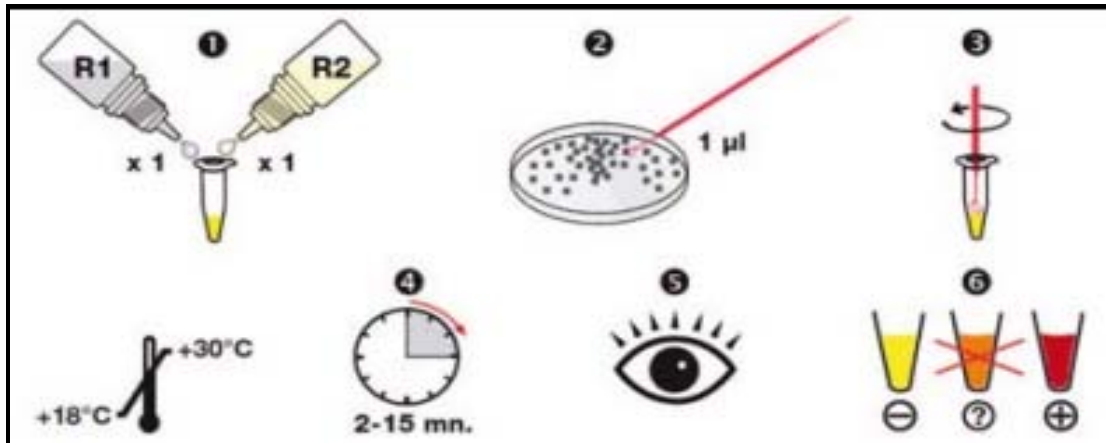


Figure 24: β -lacta test (Biorad)

Source : Biorad (2014)

2.2.1.2. Détection d'une résistance aux carbapénèmes par mécanisme enzymatique

- Exemple: β -Carba test (biorad)

Le test repose sur la modification de la couleur d'un substrat chromogénique en présence d'une souche d'entérobactérie résistante aux carbapénèmes par la production de carbapénémase. Cette évaluation s'effectue directement dans des micro-tubes contenant des colonies d'entérobactéries fraîchement isolées, offrant une détection exhaustive de tous les types de carbapénémases (Cf. Figure 25).

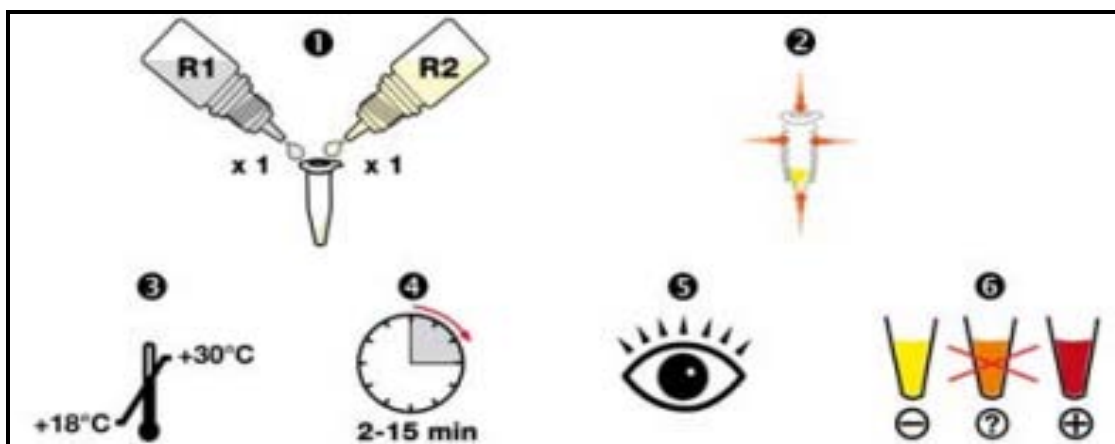


Figure 25: β -Carba test (biorad)

Source : Biorad (2014)

2.2.2. *Technique immuno-chromatographique*

La technique immuno-chromatographique de détection de la résistance bactérienne repose sur l'utilisation d'anticorps spécifiques qui réagissent avec les protéines ou les enzymes responsables de la résistance. Cette méthode se base sur le principe d'immunoréactivité, où les anticorps se lient de manière sélective aux cibles bactériennes pertinentes. Elle implique généralement l'utilisation de bandelettes réactives qui contiennent des anticorps conjugués à des particules colorées. Lorsqu'elles entrent en contact avec la souche bactérienne cible, si celle-ci possède les marqueurs de résistance, une réaction colorimétrique spécifique se produit, indiquant la présence de la résistance.

Cette approche offre l'avantage d'être rapide, simple et adaptée à une utilisation sur le terrain. Elle élimine souvent la nécessité d'équipements de laboratoire sophistiqués et permet une détection visuelle rapide des souches résistantes. Cependant, il est essentiel de noter que cette méthode peut être spécifique à certains types de résistance bactérienne, en fonction des anticorps utilisés dans le test immuno-chromatographique.

2.2.2.1. Test PBP2a

Le test PBP2a (Penicillin-Binding Protein 2a) est un test diagnostique utilisé spécifiquement pour détecter la présence de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM).

Mécanisme de résistance : Modification de la cible (PLP) par acquisition du gène *me-cA*, qui code pour la protéine de liaison à la pénicilline 2a (PLP2a). Les souches porteuses de ce gène présentent une affinité réduite pour les β -lactamines.

Il vise à identifier la présence de cette protéine dans les souches de *Staphylococcus aureus*, ce qui indiquerait la résistance à la méticilline et, par extension, à d'autres antibiotiques de la classe des β -lactamines (Le SARM est résistant à toutes les β -lactamines). Le principe du test repose généralement sur l'utilisation d'anticorps spécifiques dirigés contre la protéine PBP2a (*Cf.* Figure 26).



Figure 26: Test PBP2a

Source : Composée par nos soins

2.2.2.2. Typage carbapénèmase

Le typage des carbapénèmases consiste à caractériser les différents types de ces enzymes qui confèrent une résistance aux carbapénèmes. Il vise à identifier et classer les différentes variantes de carbapénèmases produites par les entérobactéries à l'aide d'anticorps spécifiques, en fonction de leur structure génétique et de leur origine, ce qui permet de cibler les cinq types les plus fréquents (*Cf.* Figure 27), à savoir KPC, NDM, VIM, VIP et OXA48. Un exemple concret de cette démarche est le test Corris. Ce processus de typage est essentiel pour comprendre la diversité des mécanismes de résistance et élaborer des stratégies adaptées pour leur détection et leur maîtrise (*Cf.* Figure 28).



Figure 27: Test de carbapénèmase

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

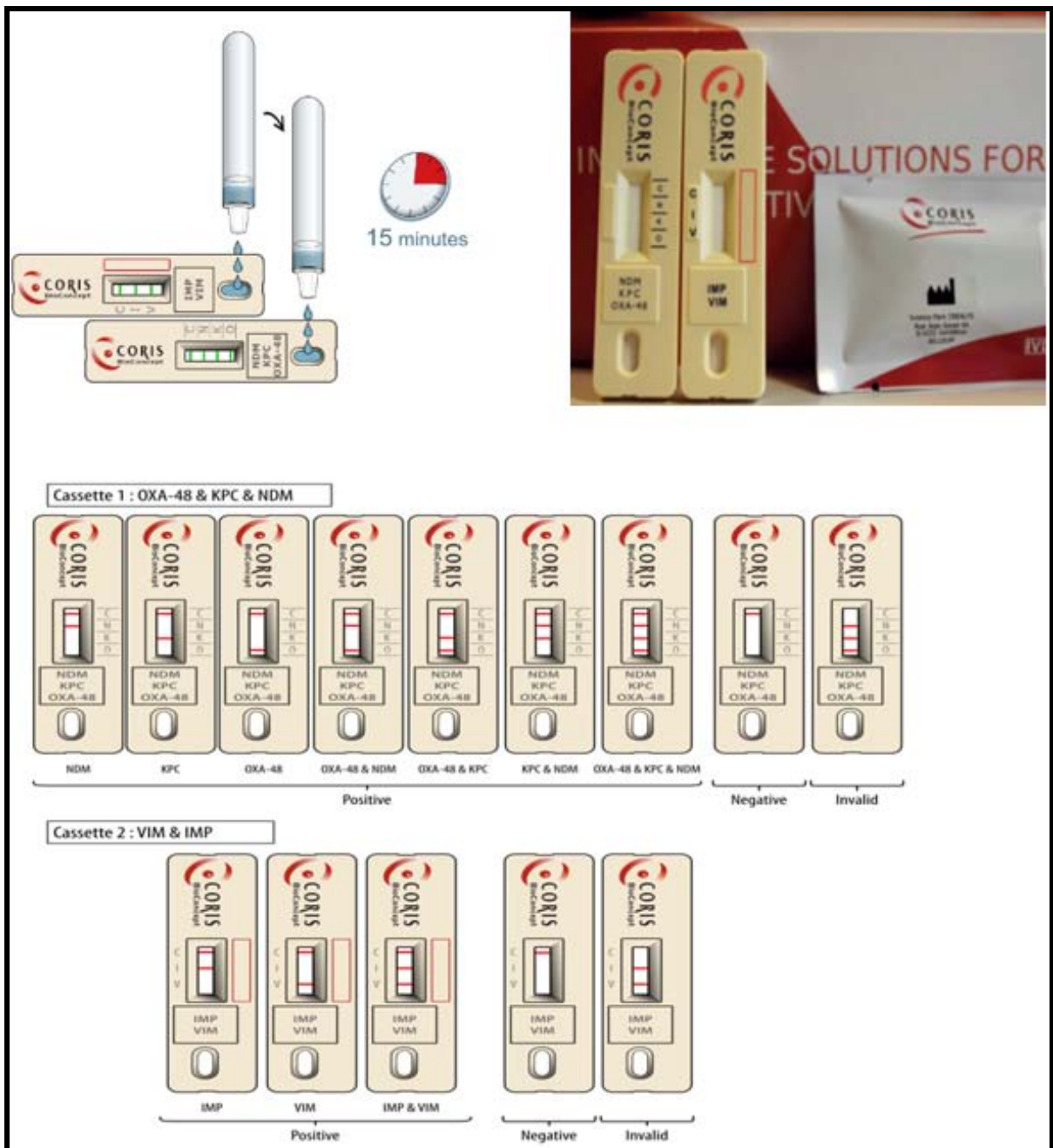


Figure 28: Coris Resist-5 O.K.N.V.I.

Source : GLUCONE (2015)

IV. INTERPRÉTATION DES ANTIBIOGRAMMES DES PRINCIPAUX GENRES BACTÉRIENS

Notre étude se concentre sur l'interprétation des résistances aux antibiotiques chez :

Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* et *Streptococcus*. Cette étude a été menée au sein du laboratoire de microbiologie de l'Hôpital Militaire Avicenne (HMA).

L'objectif principal est de faciliter l'interprétation de l'antibiogramme pour le clinicien en analysant les phénotypes de résistance de ces micro-organismes couramment rencontrés dans les contextes cliniques.

Il est important de noter que notre étude exclut délibérément les bactéries anaérobies, les bactéries exigeantes (*Haemophilus* et *Neisseria*) ainsi que les mycobactéries.

1. Cocci à Gram positif

Les CGP présentent naturellement une résistance aux antibiotiques suivants : le **mécillina**m, l'**aztréonam**, la **témocilline**, la **ceftazidime**, l'**acide nalidixique** et la **colistine** (voir figure ci-dessous) (CA-SFM / EUCAST, 2021).

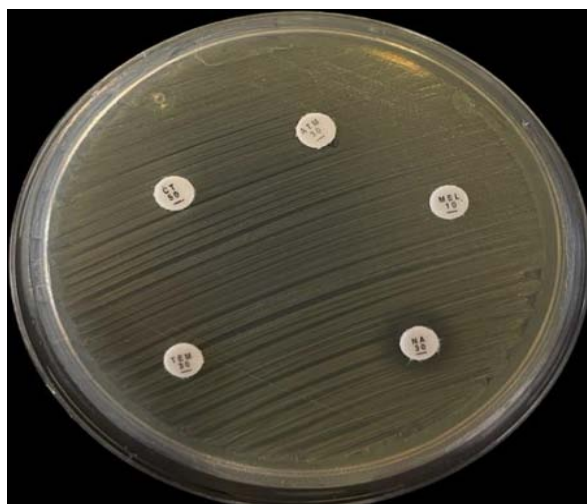


Figure 29: Résistances naturelles des BGP, exemple *Staphylococcus aureus*

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

ATM : Aztréonam, CT : Colistine, MEL : Mécillinam, NA : Acide nalidixique, TEM : Témocilline

a. Interprétation de l'antibiogramme de *Staphylococcus aureus*

Quels sont les antibiotiques à tester ?

Le tableau ci-dessous comprend la liste d'antibiotiques à tester pour le staphylocoque aureus, selon l'EUCAST (Cf. Tableau 21).

Tableau 21: Liste d'antibiotiques de *Staphylococcus aureus*

LISTE D'ANTIBIOTIQUES	
Pénicilline G	Clindamycine
Oxacilline	Quinupristine-dalfopristine
Ampicilline (dépistage)	Vancomycine
Céfoxitine (dépistage)	Téicoplanine
Ceftaroline	Rifampicine
Ceftrobiprole	Triméthoprimé-sulfaméthoxazole
Norfloxacine (dépistage)	Triméthoprimé
Ciprofloxacine ou lévofloxacine	Linézolide
Moxifloxacine	Tigécycline
Gentamicine	Tétracycline
Tobramycine	Acide fusidique
Kanamycine	Nitrofurantoïne
Érythromycine	Chloramphénicol

Source : CA-SFM / EUCAST (2023)

i. Résistance aux β -lactamines

La résistance aux β -lactamines chez le *Staphylococcus aureus* repose sur deux principaux mécanismes :

- Production de pénicillinase
- Modification de cible (PLP)

1. Résistance à la pénicilline par production de pénicillinase

Pour *Staphylococcus aureus*, l'identification des souches produisant de la pénicillinase (produite par 90% des SA) est plus fiable avec la méthode des disques (diffusion en milieu gélosé) qu'avec la détermination des CMI.

Pour dépister on teste la pénicilline G :

- Si le diamètre de la pénicilline G \geq 26 mm, il faut examiner attentivement la bordure de la zone d'inhibition :
 - ✓ Si la bordure est floue (transition progressive entre la culture et la zone d'inhibition), la souche est sensible (Cf. Figure 30)
 - ✓ Si la bordure est nette, la souche est considérée comme résistante (CA-SFM / EUCAST, 2023).
- Si le diamètre $<$ 26 mm, la souche est considérée comme résistante (Cf. Figure 31).

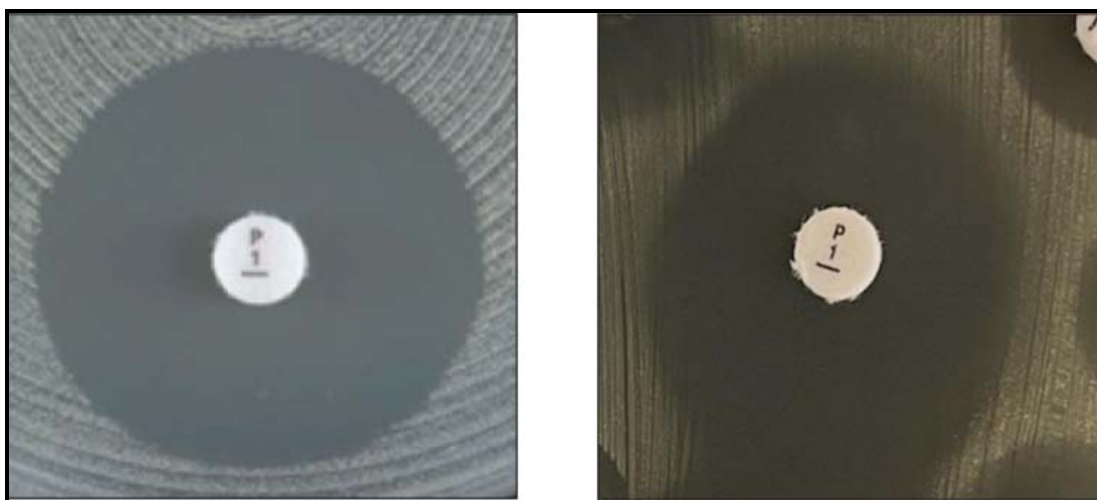


Figure 30: Exemples de zones d'inhibition pour *Staphylococcus aureus* et la pénicilline G

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

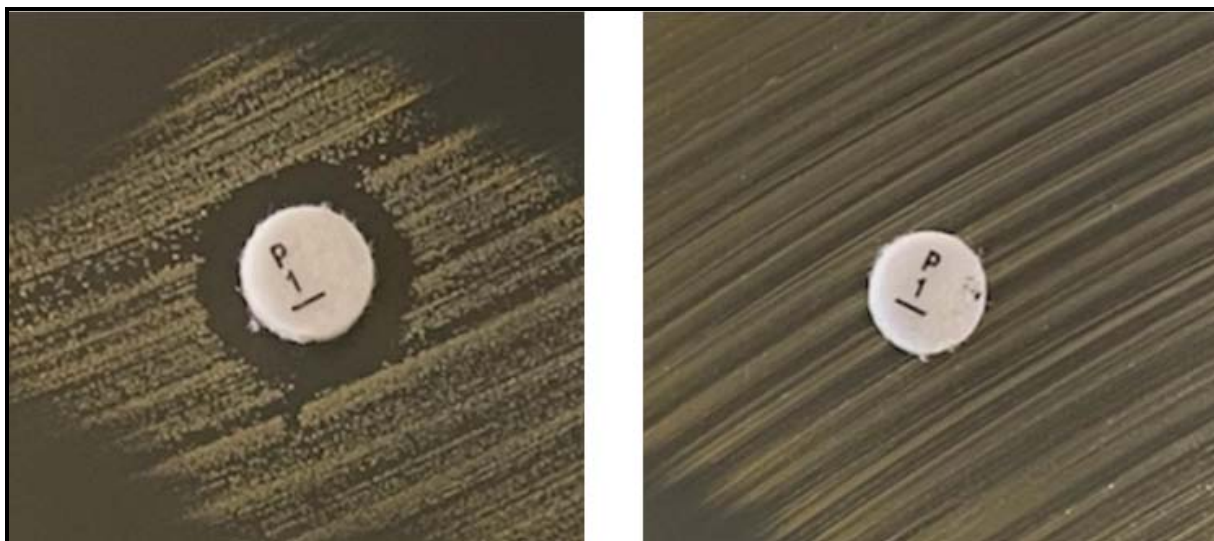


Figure 31 : Exemples de résistance du staphylocoque aureus à la pénicilline G

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

Interprétation de l'antibiogramme et réponse au clinicien

- ✓ Plus de 90 % des souches de Staphylocoque aureus sont dotées de la capacité de produire une pénicillinase (L. Mayers et al., 2017).
- ✓ Les souches productrices de cette enzyme présentent une résistance à la pénicilline G, à la pénicilline V, aux aminopénicillines (ampicilline, amoxicilline), aux carboxypénicillines (ticarcilline) et aux ureidopénicillines (pipéracilline) (Quincampoix & Mainardi, 2001).
- ✓ Les souches qui produisent cette enzyme et qui sont sensibles à la céfoxitine restent sensibles à l'association pénicilline – inhibiteur de β -lactamase et aux pénicillines résistantes aux pénicillinases (oxacilline, cloxacilline, dicloxacilline et flucloxacilline), aux céphalosporines (à l'exception du céfixime, du céfotaxime, de la ceftriaxone, de la ceftazidime, de l'association ceftazidime-avibactam, et de l'association ceftolozane-tazobactam) et aux carbapénèmes.

2. Méricillino-résistance par modification de cible

Le disque de céfoxitine est employé pour le dépistage des Staphylocoques aureus résistants à la méticilline :

- Si le diamètre ≥ 22 mm ou CMI ≤ 4 mg/L, la souche est sensible, on parle de staphylocoque aureus sensible à la méticilline SASM (Cf. Figure 32)
- Si le diamètre < 22 mm ou CMI > 4 mg/L, la souche est considérée comme résistante, on parle de staphylocoque aureus résistant à la méticilline SARM (Cf. Figure 33).



Figure 32:Exemples de sensibilité du staphylocoque aureus à la céfoxitine (SASM)

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)



Figure 33:Exemples de résistance du staphylocoque aureus à la céfoxitine (SARM)

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

Interprétation de l'antibiogramme et réponse au clinicien

- ✓ Les souches sensibles à la céfoxitine et productrices de pénicillinase (SASM) restent sensibles à l'association pénicilline – inhibiteur de β -lactamase et aux pénicillines résistantes aux pénicillinases (oxacilline, cloxacilline, dicloxacilline et flucloxacilline), aux céphalosporines (à l'exception du céfixime, du céfotaxime, de la ceftriaxone, de la ceftazidime, de l'association ceftazidime–avibactam, et de l'association ceftolozane–tazobactam) et aux carbapénèmes.
- ✓ Les souches de staphylocoques résistantes à la céfoxitine (SARM), doivent être interprétées résistantes à toutes les β -lactamines (pénicillines associées ou non à un inhibiteur de β -lactamase, céphalosporines et carbapénèmes), sauf à la ceftaroline et au ceftobiprole qui possèdent une activité sur les SARM, mais leur activité doit être testée séparément.
- ✓ Il est à noter que certains antibiotiques : le céfixime, la céfotaxime, la ceftriaxone, la ceftazidime, l'association ceftazidime–avibactam, et l'association ceftolozane–tazobactam, ne doivent pas être utilisés pour traiter les infections staphylococciennes même pour les souches méti-S (CA-SFM / EUCAST, 2023).

- ✓ Généralement lors de la réalisation d'un compte rendu de microbiologie, on ne note que la céfoxitine (sans mentionner le reste des β -lactamines).

ii. Résistance aux fluoroquinolones

Les deux principaux mécanismes de résistance du staphylocoque aureus aux fluoroquinolones sont :

- La modification de la cible
- L'efflux

Le disque de la norfloxaciné peut servir au dépistage des résistances aux fluoroquinolones :

- Si le diamètre ≥ 17 mm, les souches peuvent être considérées comme "sensibles" à la moxifloxaciné et à la délafloxaciné, et comme "sensibles à forte posologie" à la ciprofloxaciné et à la lévofloxaciné (Cf. Figure 34).
- Si le diamètre < 17 mm, les autres fluoroquinolones doivent être testées individuellement (Cf. Figure 35).



Figure 34: Exemples de sensibilité de staphylocoque aureus à la norfloxaciné

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)



Figure 35: Exemples de résistance de staphylocoque aureus à la norfloxacin

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

Interprétation de l'antibiogramme et réponse au clinicien

- ✓ Si les souches sont sensibles à la norfloxacin, les souches peuvent être catégorisées « sensibles à posologie standard » à la moxifloxacin (0,4 g per os ou par voie iv toutes les 24) et sensibles à forte posologie à la ciprofloxacine (0,75 g per os toutes les 12 h ou 0,4 g par voie iv toutes les 8 h) et à la lévofloxacin (0,5 g per os ou par voie iv toutes les 12 h).
- ✓ Si la souche est résistante, les autres fluoroquinolones doivent être testés individuellement et **IL EST IMPORTANT DE PRÉCISER QU'IL EXISTE UN RISQUE ÉLEVÉ DE SÉLECTION IN VIVO DE MUTANTS RÉSISTANTS ET D'ÉCHEC CLINIQUE.**
- ✓ Il faut rappeler que la catégorie intermédiaire signifie sensible à forte posologie.
- ✓ La forte posologie proposée par l'EUCAST :
 - Ciprofloxacine : 0,75 g per os toutes les 12 h 0,4 g par voie iv toutes les 8 h.
 - Lévofloxacin : 0.5 g toutes les 12 h per os ou bien par voie iv.
- ✓ Une souche considérée comme "résistante" à la lévofloxacin ou à la moxifloxacin doit être catégorisée comme "résistante" à toutes les fluoroquinolones, à l'exception de la

délaflaxacine, dont la sensibilité doit être testée si nécessaire (CA-SFM / EUCAST, 2023).

- ✓ Il est recommandé d'éviter de traiter avec les fluoroquinolones si le patient était sous traitement à base de fluoroquinolone pendant les six derniers mois (risque de développement de résistance).

iii. Résistance aux aminosides

La gentamicine est utilisée pour le dépistage de la résistance aux aminosides :

- Si le diamètre < 18 mm ou CMI > 2 mg/L, la souche est "résistante" à la gentamicine, donc résistante à la tobramycine, kanamycine et amikacine.
- Si le diamètre ≥ 18 mm ou CMI ≤ 2 mg/L, les souches peuvent être considérées comme "sensibles" à la gentamicine, et les autres antibiotiques doivent être testés séparément (CA-SFM / EUCAST, 2023).

Interprétation de l'antibiogramme et réponse au clinicien

- ✓ En cas de résistance à la gentamicine, les souches sont directement résistantes à l'ensemble des aminosides, on parle du **phénotype KTG** (Cf. Figure 36).
- ✓ En cas de sensibilité à la gentamicine, il faut tester les autres aminosides individuellement, il existe donc trois cas de figure :
 - Si la souche est sensible à la tobramycine, kanamycine et amikacine, on parle de **souche sauvage** (Cf. Figure 37).
 - Si la souche est sensible à la tobramycine mais résistante à la kanamycine, elle est automatiquement résistante à l'amikacine, il s'agit du **phénotype K** (Cf. Figure 39).
 - Si la souche est résistante à la tobramycine, elle est automatiquement résistante à la kanamycine, et donc résistante à l'amikacine, il s'agit du **phénotype KT** (Cf. Figure 38) (Quincampoix & Mainardi, 2001).

Le tableau suivant présente ces phénotypes :

Tableau 22: Phénotypes de résistance acquise des staphylocoques aux aminosides

PHENOTYPES	KANAMYCINE AMIKACINE	TOBRAMYCINE	GENTAMICINE NETILMICINE
Sauvage	S	S	S
K	R	S	S
KT	R	R	S
KTG	R	R	R

Source : Jehl et al. (2012)



Figure 36: Exemple du phénotype KTG, staphylocoque aureus

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

CN : Gentamicine, K : Kanamycine, TOB : Tobramycine

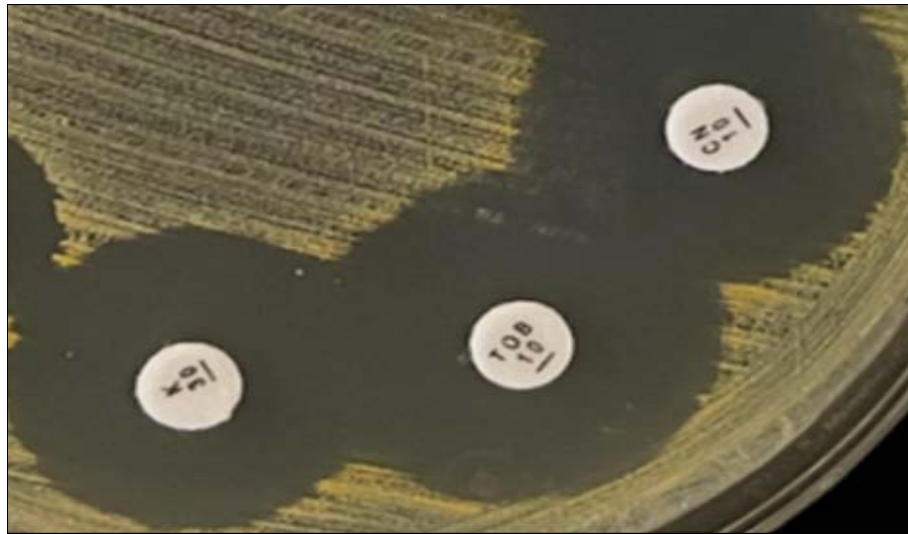


Figure 37: Exemple de souche de staphylocoque aureus sensible aux aminosides

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

CN : Gentamicine, K : Kanamycine, TOB : Tobramycine



Figure 38: Exemple du phénotype KT, staphylocoque aureus

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

CN : Gentamicine, K : kanamycine, TOB : Tobramycine

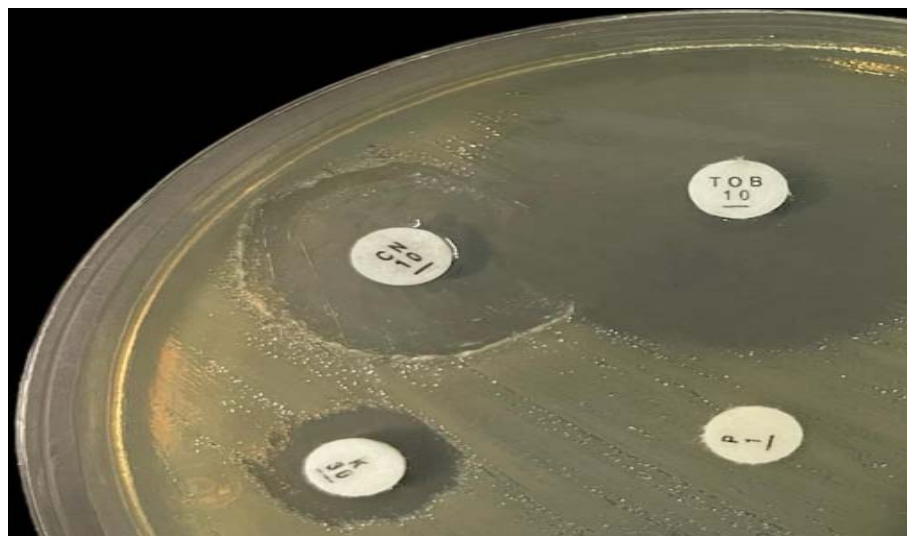


Figure 39: Exemple du phénotype K, staphylocoque aureus

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

CN: Gentamicine, K: Kanamycine, TOB: Tobramycine

iv. Résistance aux glycopeptides

La méthode de référence pour étudier la sensibilité aux glycopeptides pour staphylocoque est la détermination des CMI est par microdilution en milieu liquide, **DONC** La détermination de la sensibilité de ces molécules ne doit pas être réalisée par diffusion en milieu gélosé.

Interprétation de l'antibiogramme et réponse au clinicien

- ✓ Pour les utilisateurs d'automates, si la CMI de la téicoplanine **ET** de la vancomycine est \leq 1 mg/L, les souches peuvent être catégorisées comme "sensibles" aux glycopeptides.
- ✓ Si la CMI (déterminée par l'automate) de la vancomycine **ET/OU** téicoplanine est $>$ 1 mg/L par microdilution en milieu liquide, les souches de staphylocoque aureus peuvent être envoyées à un laboratoire référent pour confirmation du caractère GISA ou hétéro-GISA (CA-SFM / EUCAST, 2023). Les souches résistantes à ces molécules sont très rares.

v. Résistance aux macrolides, lincosamides et streptogramines

La résistance du staphylocoque aureus au complexe MLS se fait principalement par deux mécanismes :

- La modification de la cible : Il s'agit d'une méthylation ribosomale (phénotype MLSb) par une méthylase codée par le gène erm.
- Efflux : conféré par la présence d'une pompe ATP-dépendante codée par le gène plasmidique msrA (Daurel & Leclercq, 2009).

NB : Il est nécessaire de positionner les disques d'érythromycine et de clindamycine à une distance de 12 à 20 mm, en les plaçant bord à bord. Cette disposition permet de dépister la résistance inductible aux lincosamides chez les staphylocoques.

L'érythromycine est utilisée comme indicateur pour le dépistage des résistances aux macrolides :

- Si le diamètre ≥ 21 mm ou CMI ≤ 1 mg/L : les souches peuvent être considérées comme "sensibles" à l'érythromycine, l'azithromycine, la clarithromycine et à la roxithromycine (voir figures 40, 42 et 43).
- Si le diamètre < 21 mm ou CMI > 1 mg/L : les souches peuvent être considérées comme "résistantes" à l'érythromycine (*Cf.* Figure 41) et les autres macrolides doivent être testés individuellement.



Figure 40: Exemples de sensibilité du staphylocoque aureus à l'érythromycine

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

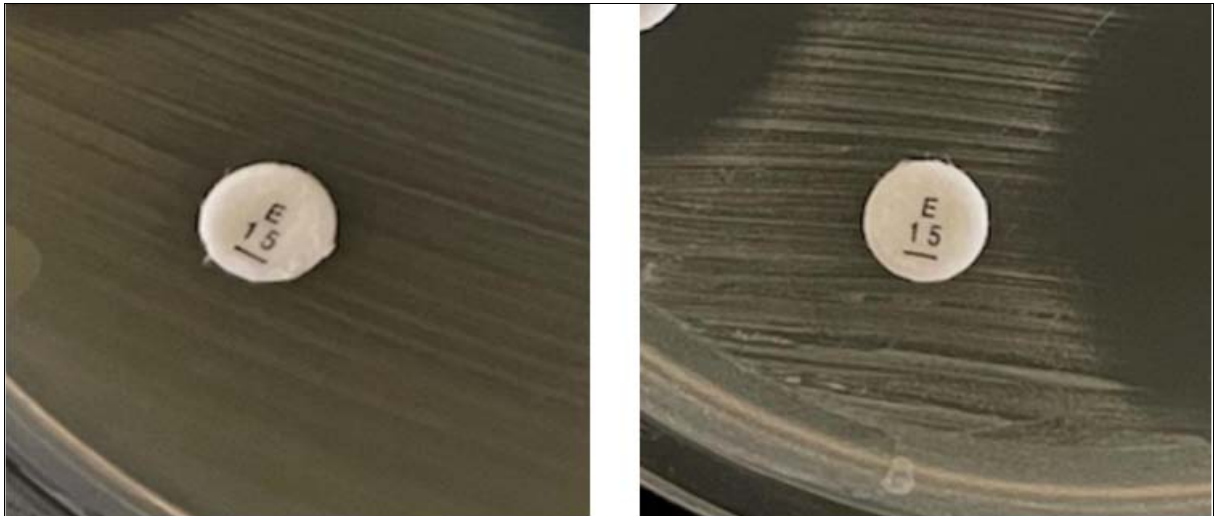


Figure 41:Exemples de résistance du staphylocoque aureus à l'érythromycine

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)



Figure 42:Exemple de sensibilité du staphylocoque aureus à l'érythromycine et lincomycine

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

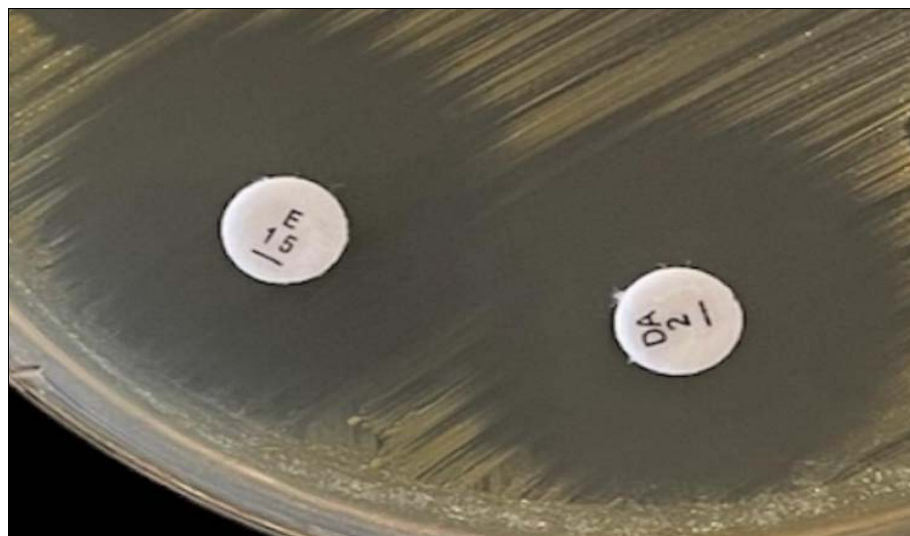


Figure 43:Exemple de sensibilité du staphylocoque aureus à l'érythromycine et clindamycine

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

Interprétation de l'antibiogramme et réponse au clinicien

- ✓ En cas de sensibilité à l'érythromycine, il faut rendre les souches sensibles à l'ensemble des macrolides.
- ✓ En cas de résistance à l'érythromycine, il est nécessaire de tester les autres macrolides séparément.
- ✓ En cas de résistance à l'érythromycine, il faut étudier la sensibilité à la clindamycine ou lincomycine (qui doit être déposé à 20 mm bord à bord du disque de l'érythromycine) :
- ✓ Les souches peuvent être résistantes à la clindamycine, il s'agit du phénotype **MLSb constitutif**.
- ✓ Les souches peuvent être sensibles à la clindamycine, avec présentation d'une image d'antagonisme (D-test) entre l'érythromycine et la clindamycine, il s'agit du phénotype **MLSb inducible**. Dans ce cas il existe deux interprétations :
 - Selon (CA-SFM / EUCAST, 2023) :
 - ✓ Les souches peuvent être considérées comme "sensibles" à la clindamycine (et à la spiramycine), mais cela doit être accompagné

d'un commentaire indiquant le risque de sélection de mutants résistants et d'échec clinique.

- Selon (CLSI, 2023) :

- ✓ Les souches peuvent être considérées comme résistantes à la clindamycine.
- ✓ Les souches sont sensibles à la clindamycine ou lincomycine, avec une zone d'inhibition circulaire, sans image d'antagonisme, il s'agit du phénotype d'**efflux** (mécanisme de résistance par efflux qui est sélectif pour les lincosamides), la figure 44 affiche tous ces phénotypes.
- ✓ La catégorisation de la pristinamycine peut être déduite de celle de la quinupristine-dalfopristine.
- ✓ La résistance aux streptogramines par diffusion doit être confirmée par la détermination de la CMI (CA-SFM / EUCAST, 2023).

NB : La résistance enzymatique aux lincosamides est rare et se traduit par une diminution franche de l'activité de la lincomycine, alors que la diminution de l'activité de la clindamycine reste modérée (Daurel & Leclercq, 2009).

Le tableau suivant présente les principaux mécanismes de résistance au complexe MLS :

Tableau 23: Principaux mécanismes et phénotypes de résistance acquise aux macrolides et apparentés chez les Cocci à Gram positif.

MÉCANISME	PHÉNOTYPE DE RÉSISTANCE	MACROLIDES	LINCOSAMIDES	STREPTOGRAMINES
MODIFICATION DE CIBLE	Erm inductible	R	S (selon l'EUCAST) avec message dans le compte rendu. R (selon CLSI)	S
	Erm constitutif	R	R	S
EFFLUX		R	S	S

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

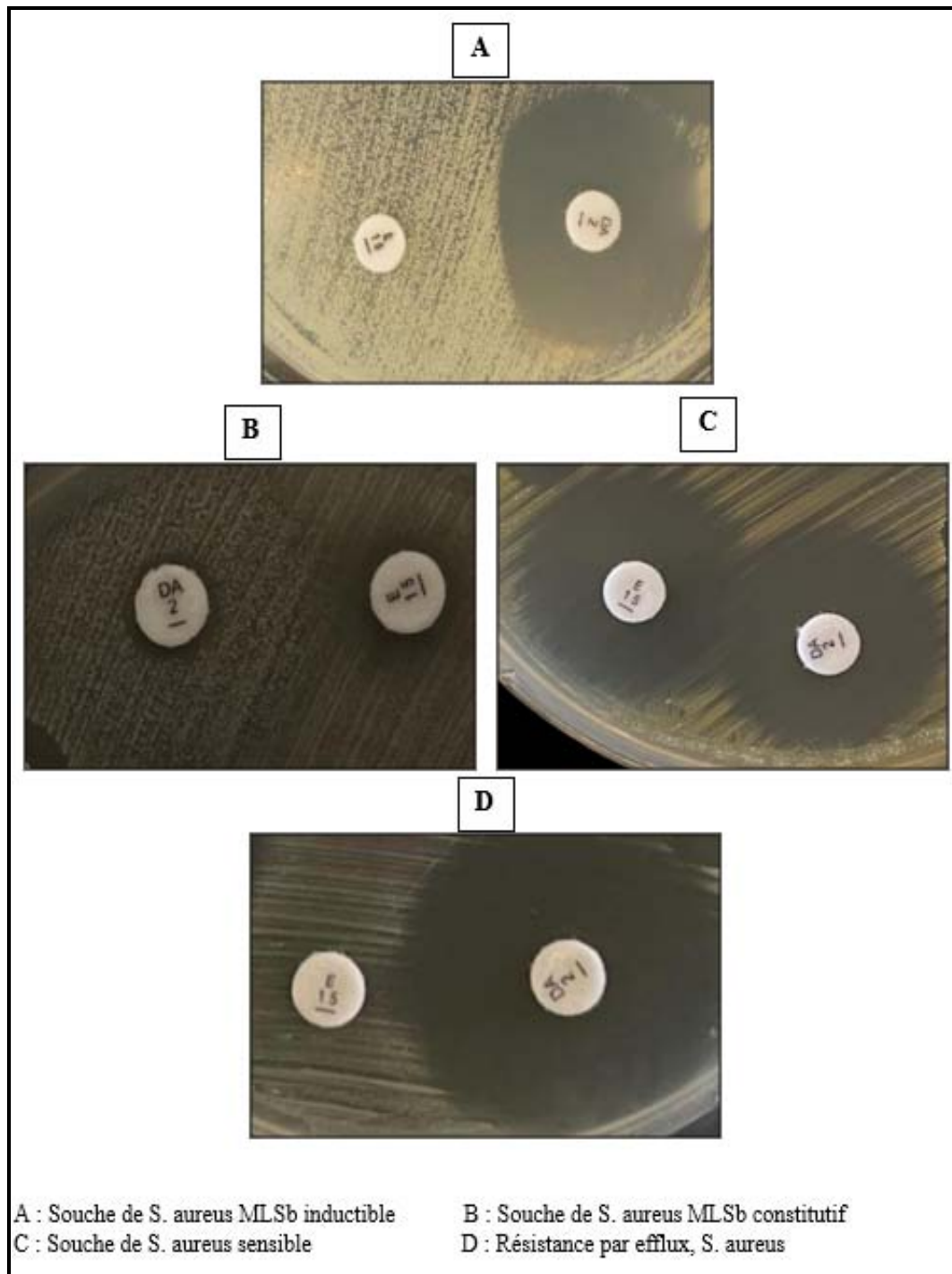


Figure 44: Souche sensible et phénotypes de résistance du *S. aureus* aux MLS

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

E: Erythromycine, DA: Clindamycine

vi. Résistance aux cyclines

Les mécanismes de résistance du *Staphylocoque aureus* à la tétracycline comprennent :

- La modification du ribosome.
- L'efflux (Jehl et al., 2012).

La tétracycline est utilisée comme indicateur pour le dépistage des résistances aux cyclines :

- Si le diamètre ≥ 22 mm ou CMI ≤ 1 mg/L, les souches peuvent être considérées comme "sensibles" à la tétracycline, doxycycline et la minocycline (*Cf.* Figure 45).
- Si le diamètre < 22 mm ou CMI > 1 mg/L, les souches peuvent être considérées comme "résistantes" à la tétracycline, les autres tétracyclines doivent être testées séparément (*Cf.* Figure 46) (CA-SFM / EUCAST, 2023).



Figure 45:Exemples de sensibilité du staphylocoque aureus à la tétracycline

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)



Figure 46:Exemples de résistance du staphylocoque aureus à la tétracycline

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

Interprétation de l'antibiogramme et réponse au clinicien

- ✓ Les souches résistantes à la tigécycline sont rares, dans ce cas il faut vérifier le résultat ainsi que l'identification.
- ✓ En cas de sensibilité à la tétracycline, les souches peuvent être considérées comme sensibles à l'ensemble de tétracyclines.
- ✓ En cas de résistance à la tétracycline, les autres tétracyclines doivent être testées individuellement (CA-SFM / EUCAST, 2023)

A retenir :

❖ **Pour les β -lactamines :**

- ✓ Plus de 90% de staphylocoques aureus sont producteurs de pénicillinase donc résistantes à la **pénicilline G**, à la **pénicilline V**, aux **aminopénicillines** (**ampicilline**, **amoxicilline**), aux **carboxypénicillines** (**ticarcilline**) et aux **ureidopénicillines** (**pipéracilline**).
- ✓ Le test de la céfoxitine offre une détection fiable et spécifique de la résistance à la méticilline.
- ✓ Les souches méti-S (sensibles à la céfoxitine) qui produisent de la pénicillinase, restent sensibles à l'association pénicilline - inhibiteur de β -lactamase et aux pénicillines résistantes aux pénicillinases (oxacilline, cloxacilline, dicloxacilline et flucloxacilline), aux céphalosporines (à l'exception du céfixime, du céfotaxime, de la ceftriaxone, de la ceftazidime, de l'association ceftazidime-avibactam, et de l'association ceftolozane-tazobactam) et aux carbapénèmes.
- ✓ Les souches méti-R (résistantes à la céfoxitine) sont résistantes à toutes les β -lactamines à l'exception de ceftaroline et ceftobiprole qui restent actuellement actifs sur les souches méti-R :

	SAUVAGE	PÉNICILLINASE	MÉTI-R
Péni G	S	R	R
Céfoxitine	S	S	R
Pénicillines A, carboxy, uréido	S	R	R
Pénicillines M (oxa-cloxacilline)	S	S	R
Pénicillines avec IBL	S	S	R
C1G, C2G, C4G +/- C3G	S	S	R
Carbapénèmes	S	S	R
Ceftaroline, ceftobiprole	S	S	En général S (à tester)

❖ **Pour les aminosides :**

- ✓ Trois enzymes inactivatrices sont à l'origine des trois phénotypes de résistance Identifiés :

PHENOTYPES	KANAMYCINE AMIKACINE	TOBRAMYCINE	GENTAMICINE NETILMICINE
Sauvage	S	S	S
K	R	S	S
KT	R	R	S
KTG	R	R	R

❖ Pour les fluoroquinolones :

- ✓ Le disque de norfloxacine est utilisé pour le dépistage de la résistance aux fluoroquinolones :
- ✓ Si la norfloxacine est sensible, les souches peuvent être catégorisées « sensibles à posologie standard » à la moxifloxacine (0,4 g per os ou bien par voie iv toutes les 24 h) et sensibles à forte posologie à la ciprofloxacine (0,75 g per os toutes les 12 h ou 0,4 g par voie iv toutes les 8 h) et à la lévofloxacine (0,5 g per os ou bien par voie iv toutes les 12 h).
- ✓ Si la souche est résistante, les autres fluoroquinolones doivent être testés individuellement et **il est important de préciser qu'il existe un risque élevé de sélection in vivo de mutants résistants et d'échec clinique.**

❖ Pour les macrolides :

- ✓ En cas de sensibilité à l'érythromycine, il faut rendre la souche sensible à tous les macrolides, tandis qu'en cas de résistance, trois phénotypes sont possibles :

- **MLSb constitutif, MLSb inductible et résistance par efflux :**

MÉCANISME	PHÉNOTYPE DE RÉSISTANCE	MACROLIDES	LINCOSAMIDES	STREPTOGRAMINES
MODIFICATION DE CIBLE	Erm inducible	R	S (selon l'EUCAST) avec message dans le compte rendu. R (selon CLSI)	S
	Erm constitutif	R	R	S
EFFLUX		R	S	S

❖ Pour les glycopeptides:

- ✓ La méthode de référence pour étudier la sensibilité aux glycopeptides est la détermination des CMI est par microdilution en milieu liquide.
- ✓ Les souches GISA (staphylocoque aureus de sensibilité diminuée aux glycopeptides) sont exceptionnelles (Liñares, 2001).

b. Interprétation de l'antibiogramme de l'Enterococcus

En plus des résistances communes des CGP (cocci à Gram positif) aux antibiotiques cités ci-dessus (le **mécillnam**, l'**aztréonam**, la **témocilline**, l'**acide nalidixique** et la **colistine**), le genre *Enterococcus* présente une résistance à:

- Oxacilline, céphalosporines de 1^{ère} à 4^{ème} génération, ertapénème, péfloxacin, acide fusidique, sulfamides, et une résistance du bas niveau aux aminosides (Cf. Figure 47).

Pour les espèces *E.faecalis* et *E.avium*, elles présentent encore une résistance aux Lincosamides et Streptogramines (Cf. Tableau 24)(CA-SFM / EUCAST, 2023).

Tableau 24:Résistance naturelle de quelques espèces d'entérocoque

	Sulfamides	Céphalosporines de 1 ^{ère} à 4 ^{ème} génération	Ertapénème	Péfloxacin	Acide fusidique	Aminosides	Oxacilline	Lincosamides	Streptogramines	Vancomycine
<i>Enterococcus spp.</i>	R	R	R	R	R	r	R			
<i>Enterococcus faecalis</i>	R	R	R	R	R	r	R	R	R	
<i>Enterococcus gallinarum</i>	R	R	R	R	R	r	R	R	R	R

Source : CA-SFM / EUCAST (2023)

Les résistances acquises seront expliquées au fur et à mesure de l'interprétation.

Enterococcus faecalis et *Enterococcus faecium* sont respectivement responsables de 80 à 90 % et 5 à 10 % des infections humaines causées par les entérocoques (Cattoir & Leclercq, 2010).

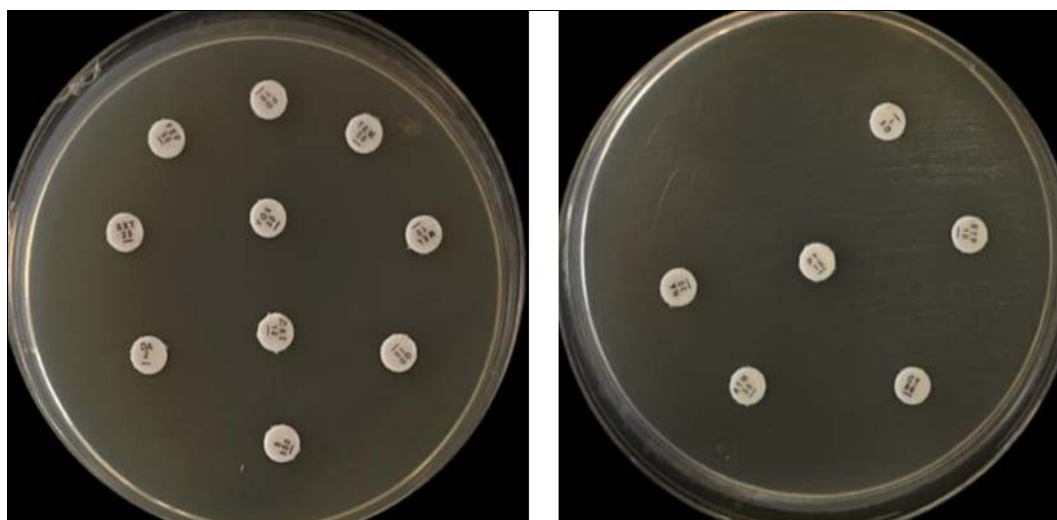


Figure 47: Résistances naturelles de l'entérocoque faecium

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

OX : Oxacilline, FOX : Céfoxitine, CAZ : Ceftazidime, FEP : Céfepime, MEL : Mécillinam, AZT : Aztréonam, TEM : Témocilline, NA : Acide Nalidixique, CT : Colistine, PT : Pristinamycine, ETP : Ertapénème, FD : Acide Fusidique, DA : Clindamycine, SXT : Sulfaméthoxazole, QD : Quinupristine–Dalfopristine, S : Streptogramine

Quels sont les antibiotiques à tester ?

Le tableau ci-dessous comprend la liste d'antibiotiques à tester pour l'entérocoque selon l'EUCAST.

Tableau 25: Liste d'antibiotiques de l'entérocoque

LISTE D'ANTIBIOTIQUES	
Ampicilline ou amoxicilline (dépistage)	Streptomycine
Imipénème	Vancomycine
Norfloxacine (dépistage)	Téicoplanine
Lévofloxacine ou Moxifloxacine	Nitrofurantoïne
Gentamicine	Linézolide
Tobramycine	Rifampicine
Érythromycine	Tigécycline
Quinupristine–dalfopristine	Chloramphénicol

Source : CA-SFM / EUCAST (2023)

i. Résistance aux β -lactamines

La résistance acquise est due principalement à la modification de la cible par hyperproduction de la PLP5 qui présente une faible affinité aux β -lactamines (ce qui explique notamment la résistance aux céphalosporines et l'augmentation de dix à 100 fois de la CMI des pénicillines par rapport aux streptocoques) (Bourdon, 2011).

L'inactivation enzymatique est très rare, jamais décrite en Europe (CA-SFM / EUCAST, 2023).

Le disque de l'ampicilline (2 μ g) est utilisé pour le dépistage de la résistance aux β -lactamines (sauf pénicilline G) :

- Si le diamètre ≥ 10 mm ou CMI ≤ 4 mg/L, la souche est considérée comme sensible à l'ampicilline, l'amoxicilline, l'amoxicilline-acide clavulanique, la pipéracilline et sensible à forte posologie à l'imipénème (1 g toutes les 6 h en perfusions de 30 min) chez les entérocoques non producteurs de β -lactamases (Cf. Figure 48).
- Si le diamètre < 8 mm ou CMI > 8 mg/L, la souche est considérée comme résistante à l'ampicilline (Cf. Figure 49), l'amoxicilline, la pipéracilline et l'imipénème (CA-SFM / EUCAST, 2023).

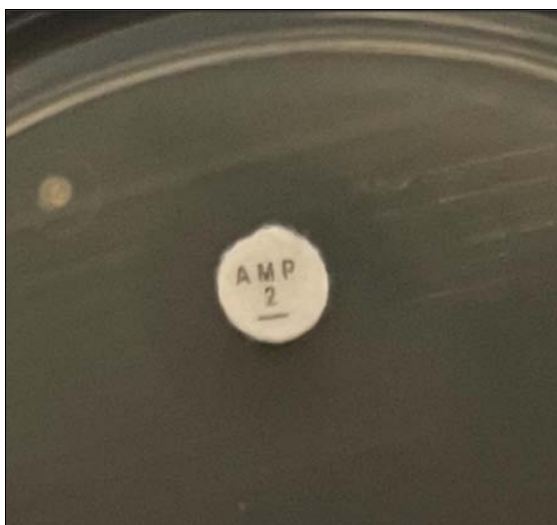


Figure 48: Exemple de sensibilité de l'entérocoque faecalis à l'ampicilline

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)



Figure 49: Exemple de résistance de l'entérocoque faecium à l'ampicilline

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

Chez *E. faecalis* la résistance aux aminopénicillines est exceptionnelle (souches productrices de pénicillinases, jamais décrites en Europe), dans ce cas il faut vérifier le résultat ainsi que l'identification, et envoyer la souche à un laboratoire référent pour expertise si les résultats sont confirmés (CA-SFM / EUCAST, 2023).

Chez *E. faecium*, la résistance aux aminopénicillines est fréquente, 80–90% des souches d'*E. faecium* ont acquis une résistance de haut niveau aux aminopénicillines par modifications qualitatives et/ou quantitatives de la PLP-5 (Dejoies, 2022).

Interprétation de l'antibiogramme et réponse au clinicien

- ✓ Les souches sensibles à l'ampicilline sont sensibles à l'amoxicilline, l'amoxicilline-acide clavulanique, la pipéracilline et sensible à forte posologie à l'imipénème (1 g toutes les 6 h en perfusions de 30 min).
- ✓ Les souches résistantes à l'ampicilline sont résistantes à l'amoxicilline, l'amoxicilline-acide clavulanique, la pipéracilline et à l'imipénème.

ii. Résistance aux fluoroquinolones

La résistance des entérocoques aux fluoroquinolones se fait principalement par deux mécanismes :

- Modification de la cible : Mutation chromosomique

- Efflux

Il faut rappeler que les fluoroquinolones sont indiquées uniquement pour le traitement des infections urinaires à entérocoque (CLSI, 2023).

Le disque de la norfloxacine est utilisé pour le dépistage des résistances aux fluoroquinolones :

- Si le diamètre ≥ 12 mm, la souche est considérée comme sensible à la lévofloxacine et moxifloxacine (Cf. Figure 50).
- Si le diamètre < 10 mm, la souche est considérée comme résistante à la norfloxacine, la lévofloxacine doit être testée individuellement (Cf. Figure 51).

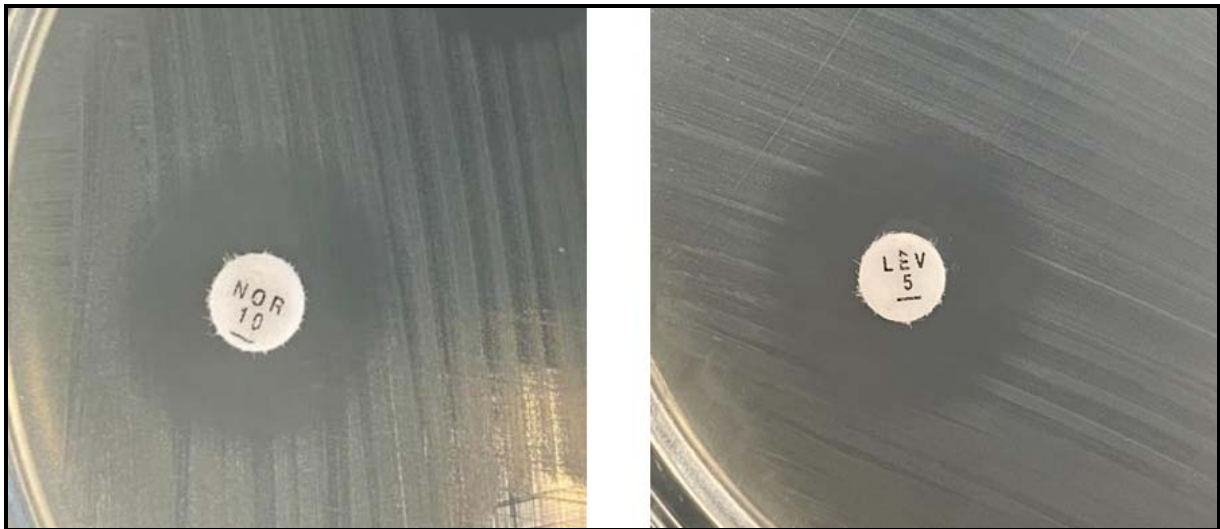


Figure 50:Exemples de souches d'entérocoque sensibles à la norfloxacine et lévofloxacine

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)



Figure 51: Exemple de résistance de l'entérocoque à la norfloxacine et lévofloxacine

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

Interprétation de l'antibiogramme et réponse au clinicien

- ✓ Si les souches sont sensibles à la norfloxacine, les souches peuvent être catégorisées sensibles à la lévofloxacine et la moxifloxacine.
- ✓ Si les souches sont résistantes à la norfloxacine, la lévofloxacine doit être testée séparément.
- ✓ La ciprofloxacine est peu active sur l'entérocoque (Bourdon, 2011).

NB : Il n'y a pas de concentrations et diamètres critiques cliniques établis pour les entérocoques avec la moxifloxacine.

iii. Résistance aux aminosides

La résistance naturelle de faible niveau aux aminosides chez l'entérocoque est attribuée à une anomalie du transport membranaire de ces antibiotiques.

E. faecium présente une production naturelle de l'enzyme 6-N'acétyl transférase, conférant un phénotype de résistance de type K (kanamycine), T (tobramycine) et N (nétilmicine), tout en préservant la sensibilité à la gentamicine (Quincampoix & Mainardi, 2001).

La gentamicine d'une charge de 30 µg est utilisée pour le dépistage de la résistance aux aminosides :

- ✓ Si le diamètre ≥ 8 mm ou CMI ≤ 128 mg/L, les souches sont considérées comme sauvages pour la gentamicine mais le profil de résistance peut être différent pour les autres aminosides (Cf. Figure 52).
- ✓ Si le diamètre < 8 mm ou CMI > 128 mg/L, les souches sont considérées **hautement résistantes à la gentamicine et aux autres aminosides** à l'exception de la streptomycine qui doit être testée individuellement si nécessaire (Cf. Figure 53).



Figure 52: Souche d'entérocoque faecalis sensible à la gentamicine

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

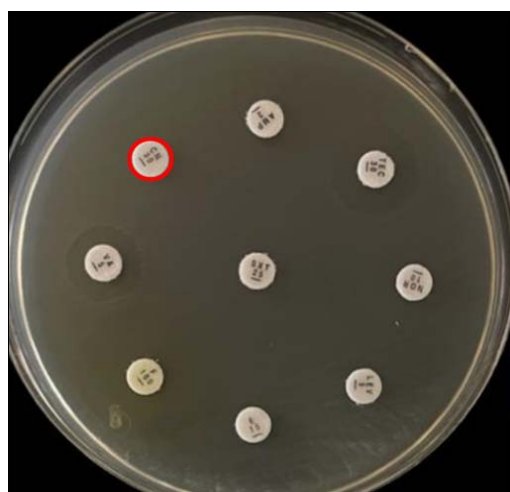


Figure 53: Souche d'entérocoque faecium hautement résistante à la gentamicine

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

Interprétation de l'antibiogramme et réponse au clinicien

- ✓ Les souches résistantes à la gentamicine sont catégorisées hautement résistantes à la gentamicine et aux autres aminosides excepté la streptomycine.
- ✓ Les souches sensibles à la gentamicine sont catégorisées sauvages, les autres aminosides peuvent avoir un profil de résistance différent.

iv. Résistance aux glycopeptides

Les espèces *E.gallinarum*, *E.casseliflavus* sont naturellement résistantes de bas niveau à la vancomycine, leur support de résistance est le gène chromosomique vanC.

La résistance acquise concerne essentiellement *E. faecium*, et *E. faecalis* par mécanisme de modification de la cible, il existe deux phénotypes :

- Phénotype VanA : Ce gène est responsable de la synthèse d'une enzyme (ligase) qui favorise la formation d'un dipeptide terminal anormal (D-alanyl-D-lactate) ayant une faible affinité pour les glycopeptides.
- Phénotype VanB : le gène chromosomique vanB, qui se caractérise par des profils de résistance variables à la vancomycine, tout en restant sensible à la téicoplanine (Park et al., 2008).

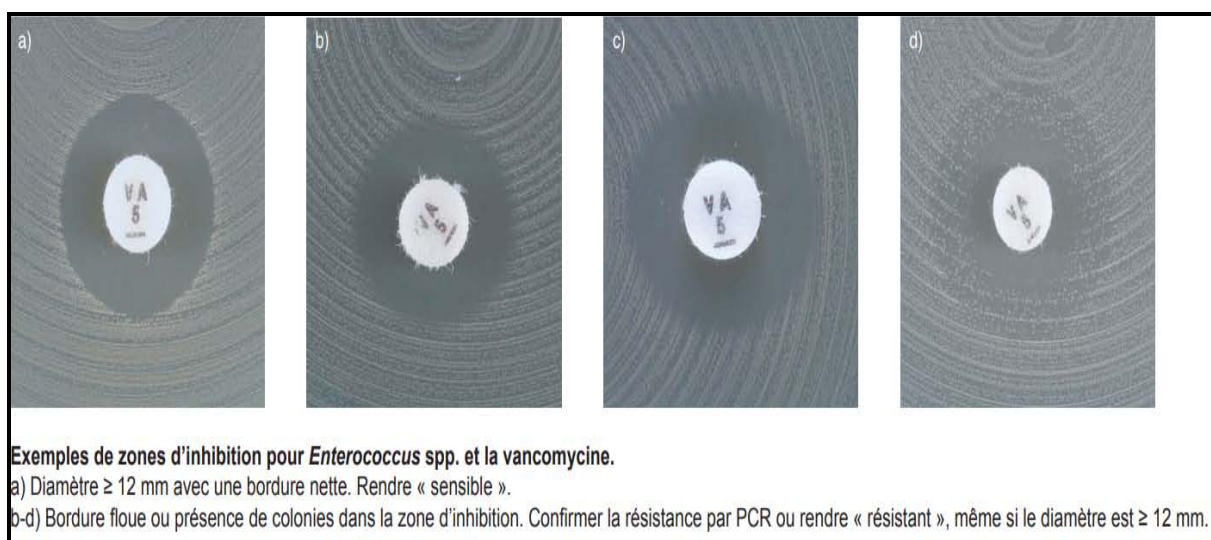
La vancomycine est utilisée pour le dépistage de la résistance aux glycopeptides :

- Si le diamètre de la vancomycine ≥ 12 mm ou CMI ≤ 4 mg/L, il faut examiner attentivement la bordure de la zone d'inhibition :
 - ✓ Si la bordure est nette, sans colonie dans la zone, la souche est sensible (Cf. Figure 54)
 - ✓ Si la bordure est floue ou si des colonies sont présentes dans la zone, il faut confirmer la résistance par CMI ou PCR (recherche du gènes vanA et vanB) ou rendre « résistant », même si le diamètre est ≥ 12 mm , la souche est considérée comme résistante (Cf. Figure 55).
- Si le diamètre de la vancomycine < 12 mm ou CMI > 4 mg/L, la souche est considérée comme résistante (Cf. Figure 55) (CA-SFM / EUCAST, 2023).



Figure 54: Souche d'entérocoque sensible à la vancomycine (bordure nette, pas de colonies dans la zone)

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)



Exemples de zones d'inhibition pour *Enterococcus* spp. et la vancomycine.

a) Diamètre ≥ 12 mm avec une bordure nette. Rendre « sensible ».

b-d) Bordure floue ou présence de colonies dans la zone d'inhibition. Confirmer la résistance par PCR ou rendre « résistant », même si le diamètre est ≥ 12 mm.

Figure 55: Souches d'entérocoque sensibles à la vancomycine (bordure nette, pas de colonies dans la zone)

Source : CA-SFM / EUCAST (2023)

v. *Résistance aux macrolides*

E.faecalis présente une résistance naturelle aux lincosamides et aux streptogramines A, (phénotype LSA), spécifique de cette espèce, contrairement à *E.faecium* qui est naturellement sensible à ces 2 groupes d'antibiotiques.

La résistance acquise aux macrolides implique trois mécanismes :

- Modification de la cible : Méthylation, gènes erm correspondant au phénotype MLSb.
- Inactivation enzymatique : Gène lnu, correspondant au phénotype L.
- Efflux actif : Gène mef, correspondant au phénotype M et le gène msrC, ubiquitaire chez *E.faecium* (Bourdon, 2011).

L'érythromycine est utilisée pour le dépistage de la résistance aux macrolides :

- Si le diamètre ≥ 23 mm ou CMI ≤ 0.5 mg/L : les souches peuvent être considérées comme "sensibles" à l'érythromycine, l'azithromycine, la clarithromycine et à la roxithromycine (Cf. Figure 56).
- Si le diamètre < 23 mm ou CMI > 0.5 mg/L : les souches peuvent être considérées comme "résistantes" à l'érythromycine et les autres macrolides doivent être testés individuellement (Cf. Figure 57).



Figure 56: Souche d'entérocoque faecalis sensible aux macrolides (érythromycine)

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

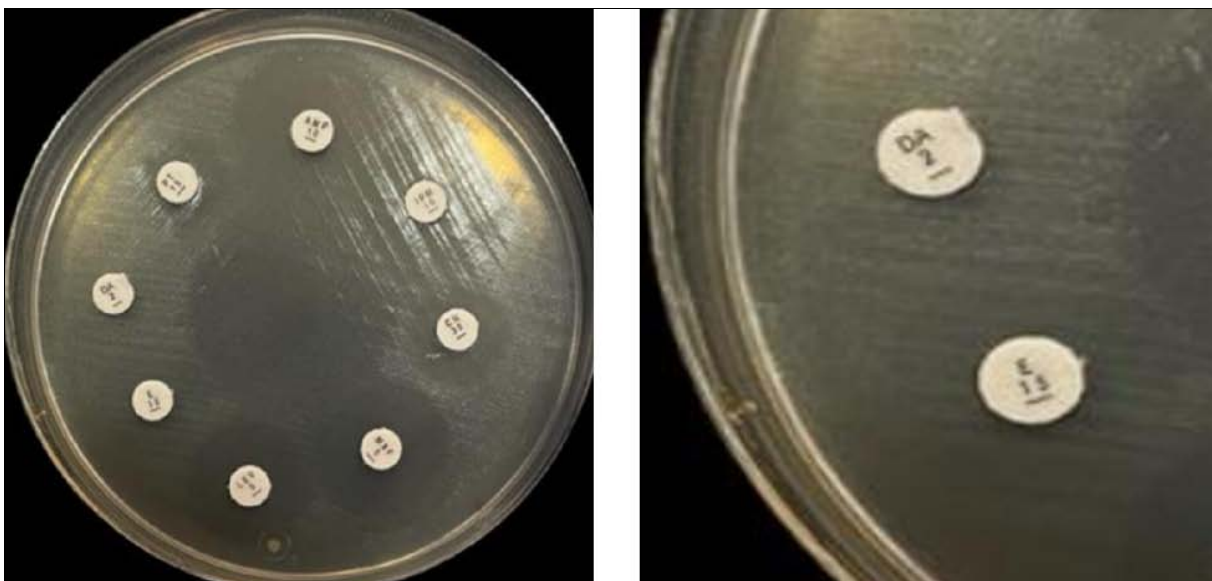


Figure 57: Souche d'entérocoque faecalis résistante aux macrolides (diamètre E < à 23 mm)

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

E : Érythromycine, DA : Clindamycine

Interprétation de l'antibiogramme et réponse au clinicien

- ✓ L'espèce *E. faecalis* est naturellement résistante aux lincosamides et aux streptogramines A (phénotype LSA).
- ✓ L'espèce *E. faecium* est naturellement sensible aux lincosamides et aux streptogramines A.
- ✓ En cas de sensibilité à l'érythromycine, il faut rendre les souches sensibles à l'ensemble des macrolides.
- ✓ En cas de résistance à l'érythromycine, il est nécessaire de tester les autres macrolides séparément.
- ✓ La catégorisation de la pristinamycine peut être déduite de celle de la quinupristine-dalfopristine.

A retenir :

❖ **Pour les β -lactamines :**

- ✓ Toutes les espèces d'*Enterococcus* sont naturellement résistantes aux **C1G, C2G, C3G, C4G**, à l'exception du ceftobiprole vis-à-vis de *E.faecalis*.
- ✓ La quasi-totalité des souches d'*E.faecalis* sont sensibles à l'ampicilline donc sensibles à l'amoxicilline, l'amoxicilline-acide clavulanique, l'urédopénicilline (pipéracilline) et sensible à forte posologie à l'imipénème.
- ✓ La quasi-totalité des souches d'*E.faecium* (80-90%) ont acquis une résistance de haut niveau aux aminopénicillines, donc résistantes à l'amoxicilline, l'amoxicilline-acide clavulanique, l'urédopénicilline et à l'imipénème.

❖ **Pour les aminosides :**

- ✓ Les entérocoques présentent une résistance de bas niveau aux aminosides. Cependant, l'association avec des inhibiteurs de la paroi bactérienne (pénicillines, glycopeptides) est synergique et bactéricide vis-à-vis des souches sensibles à ces antibiotiques et ne présentant pas une résistance de haut niveau aux aminosides.
- ✓ L'espèce *E.faecium* produit deux enzymes chromosomiques, AAC (6')-II et EfmM, abolissant la synergie entre pénicillines/glycopeptides et aminosides (sauf gentamicine et streptomycine).
- ✓ Les souches sensibles à la gentamicine sont catégorisées sauvages, les autres aminosides peuvent avoir un profil de résistance différent.
- ✓ Les souches résistantes à la gentamicine sont catégorisées hautement résistantes à la gentamicine et aux autres aminosides excepté la streptomycine.

❖ **Pour les glycopeptides :**

- ✓ Les souches ayant une bordure nette sans présence de colonies dans la zone, sont catégorisées sensibles à la vancomycine, et donc sensibles à la téicoplanine.
- ✓ Les souches ayant une bordure floue avec présence de colonies dans la zone, il faut confirmer la résistance par CMI ou PCR ou rendre résistantes à la vancomycine et téicoplanine même si le diamètre est ≥ 12 mm.
- ✓ Le phénotype « résistant » à la téicoplanine et « sensible » à la vancomycine est impossible.

❖ **Pour les fluoroquinolones :**

- ✓ Les fluoroquinolones sont utilisées pour le traitement des infections à entérocoque urinaires uniquement.
- ✓ Si les souches sont sensibles à la norfloxacine, les souches peuvent être catégorisées sensibles à la lévofloxacine et la moxifloxacine.
- ✓ Si les souches sont résistantes à la norfloxacine, la lévofloxacine doit être testée séparément.
- ✓ La ciprofloxacine est peu active sur l'entérocoque.

c. Interprétation de l'antibiogramme de *Streptococcus pneumoniae*

En plus des résistances communes des CGP aux antibiotiques cités ci-dessus (le **mécillinam**, l'**aztréonam**, la **témocilline**, l'**acide nalidixique** et la **colistine**), le genre *Streptococcus pneumoniae* présente une résistance à :

- L'**acide fusidique**, la **péfloxacine**, et une **résistance de bas niveau aux aminosides** (Cf. Figure 58).

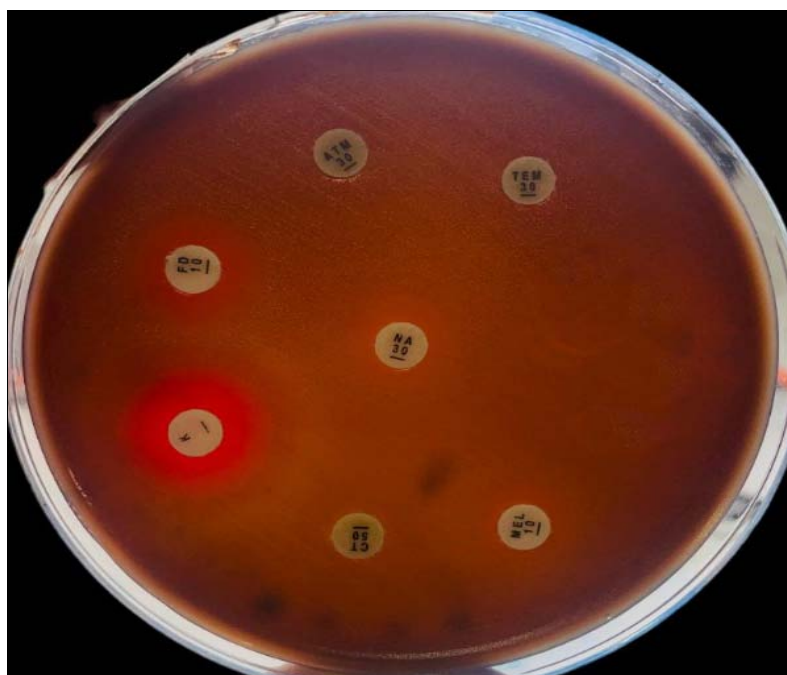


Figure 58: Résistances naturelles des streptocoques, exemple du pneumocoque

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

MEL : Mécillinam, AZT : Aztréonam, TEM : Témocilline, NA : Acide Nalidixique, CT : Colistine, FD : Acide Fusidique, K : Kanamycine

Quels sont les antibiotiques à tester ?

Le tableau ci-dessous comprend la liste d'antibiotiques à tester pour le pneumocoque, selon l'EUCAST (Cf. Tableau 26).

Tableau 26: Liste d'antibiotiques du pneumocoque

LISTE D'ANTIBIOTIQUES	
Pénicilline G	Pristinamycine
Oxacilline (dépistage)	Vancomycine ou Téricoplanine
Ampicilline	Tétracycline (dépistage)
Céfotaxime ou ceftriaxone	Doxycycline
Érythromycine	Triméthoprimé-sulfaméthoxazole
Clindamycine	Linézolide
Gentamicine	Rifampicine
Norfloxacine (dépistage)	Chloramphénicol

Source : CA-SFM / EUCAST (2023)

i. Résistance aux β -lactamines

Le mécanisme de résistance repose sur une altération des cibles des β -lactamines, à savoir les PLP, *S.pneumoniae* présente six PLP : PLP 1a, PLP 1b, PLP 2a, PLP 2x, PLP 2b, PLP 3. Les PLP 2b et 2x sont principalement impliquées dans l'action de la pénicilline G.

Chaque β -lactamine inhibe plusieurs PLP, qui varient en fonction des molécules d'antibiotiques, ces altérations résultent d'une mutation ponctuelle ou d'une recombinaison génétique par transfert de gènes de PLP provenant d'espèces voisines de la sphère oro-pharyngée (*S.mitis*, *S.oralis*), conduisant à la formation de gènes mosaïques.

La modification des PLP induit une augmentation des CMI pour toutes les β -lactamines, mais l'ampleur de cette augmentation est variable selon les molécules.

Selon le nombre et de la nature imprévisible des PLP modifiées, les CMI des différentes β -lactamines augmentent de manière incohérente, c'est la raison pour laquelle il est recommandé de déterminer la CMI de la β -lactamine utilisée en cas d'infection sévère, d'échec clinique, et pour les souches suspectées d'être des pneumocoques de sensibilité diminuée aux pénicillines (PSDP) lors du dépistage microbiologique (CA-SFM et al., 2008).

La détection PSDP est réalisée par l'utilisation d'un disque d'oxacilline chargé à 1 μ g ou la CMI de la pénicilline G :

- Si le diamètre ≥ 20 mm ou CMI de la pénicilline G $\leq 0,06$ mg/L, les souches peuvent être considérées comme sensibles aux β -lactamines (Cf. Figure 59).

- Si le diamètre < 20 mm ou CMI de la pénicilline G $> 0,06$ mg/L (Cf. Figure 60), il faut déterminer la CMI d'au moins une des β -lactamines dont les propriétés pharmacodynamiques sont compatibles avec une efficacité thérapeutique (amoxicilline, céfotaxime, ceftriaxone) et interpréter en fonction des concentrations critiques (CA-SFM / EUCAST, 2023).

NB : Le méropénème est le seul carbapénème recommandé pour le traitement des méningites. En cas de son utilisation dans le traitement d'une méningite, il est essentiel de déterminer sa CMI (CA-SFM / EUCAST, 2023).



Figure 59: Souches de pneumocoque sensibles à l'oxacilline

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

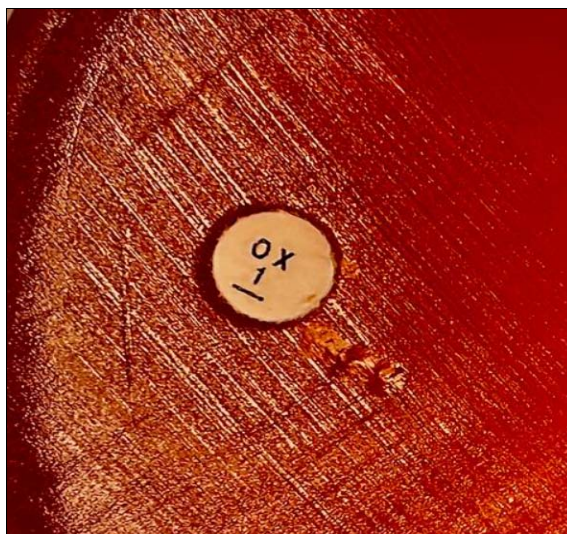


Figure 60: Souche de pneumocoque résistante à l'oxacilline

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

Interprétation de l'antibiogramme et réponse au clinicien

- ✓ Si les souches sont sensibles à l'oxacilline ou à la pénicilline G, les souches peuvent être catégorisées sensibles aux β -lactamines.
- ✓ Si les souches sont résistantes à l'oxacilline ou à la pénicilline G, il faut déterminer la CMI d'au moins une des β -lactamines dont les propriétés pharmacodynamiques sont compatibles avec une efficacité thérapeutique (amoxicilline, céfotaxime, ceftriaxone) et interpréter en fonction des concentrations critiques.

ii. Résistance aux fluoroquinolones

La résistance du pneumocoque aux fluoroquinolones se fait principalement par deux mécanismes :

- Modification de la cible (gyrase, topoisomérase IV)
- Efflux (L. Mayers et al., 2017)

La modification d'une seule des deux cibles est responsable d'un bas niveau de résistance aux fluoroquinolones, alors que l'addition d'une mutation dans la deuxième cible conduit à un haut niveau de résistance (CHARDON, 2009).

Les fluoroquinolones antipneumococciques sont la lévofloxacine et la moxifloxacine (jamais ciprofloxacine) (Patel et al., 2011).

La norfloxacine est utilisée pour le dépistage des résistances aux fluoroquinolones :

- Si le diamètre ≥ 10 mm, les souches peuvent être considérées comme sensibles à la moxifloxacine et sensibles « à forte posologie » à la lévofloxacine (Cf. Figure 61).
- Si le diamètre < 10 mm, les autres fluoroquinolones doivent être testées individuellement :
 - ✓ Si la moxifloxacine est catégorisée « sensible » ou la lévofloxacine « sensible à forte posologie » (Cf. Figure 62), il faut préciser qu'il existe un risque élevé de sélection in vivo de mutants résistants et d'échec clinique (CA-SFM / EUCAST, 2023).



Figure 61:Exemple de pneumocoque sensible à la lévofloxacine et norfloxacine

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)



Figure 62:Exemple de pneumocoque sensible à la lévofloxacine et moxifloxacine

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

Interprétation de l'antibiogramme et réponse au clinicien

- ✓ Si les souches sont sensibles à la norfloxacine, les souches peuvent être catégorisées sensibles à la moxifloxacine et sensibles « à forte posologie » à la lévofloxacine (0,5 g per os ou par voie iv toutes les 12 h).
- ✓ Si les souches sont résistantes à la norfloxacine, les autres fluoroquinolones doivent être testées séparément.
- ✓ Si les souches sont résistantes à la norfloxacine et sensibles à la moxifloxacine ou sensible « à forte posologie » à la lévofloxacine, **il faut préciser qu'il existe un risque élevé de sélection in vivo de mutants résistants et d'échec clinique.**

iii. Résistance aux macrolides, lincosamides et streptogramines

La résistance acquise aux MLS est attribuée à trois mécanismes :

- Modification de la cible par méthylation ou mutation ribosomale.
- Efflux.
- Modification enzymatique.

Actuellement, chez *S.pneumoniae*, seuls les deux premiers mécanismes sont observés, le premier étant le plus fréquent(CHARDON, 2009).

NB : Il est nécessaire de positionner les disques d'érythromycine et de clindamycine ou lincomycine à une distance de 12 à 20 mm, en les plaçant bord à bord. Cette disposition permet de dépister la résistance inductible aux lincosamides chez le pneumocoque.

L'érythromycine est utilisée comme indicateur pour le dépistage des résistances aux macrolides :

- Si le diamètre ≥ 22 mm ou CMI $\leq 0,25$ mg/L, les souches peuvent être considérées comme sensibles à l'azithromycine, la clarithromycine et la roxithromycine (Cf. Figure 63).
- Si le diamètre < 22 mm ou CMI $> 0,25$ mg/L, les autres macrolides doivent être testés individuellement.

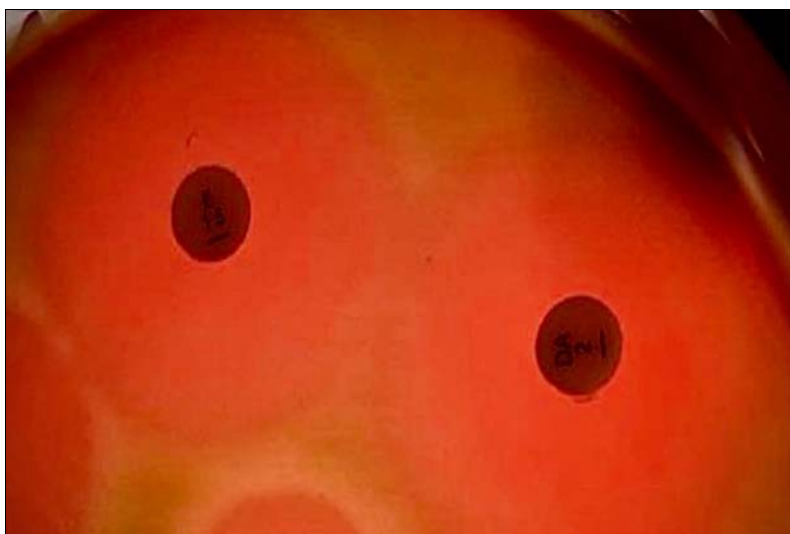


Figure 63:Exemple de sensibilité du pneumocoque aux macrolides

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

Interprétation de l'antibiogramme et réponse au clinicien

- ✓ Si les souches sont sensibles à l'érythromycine, les souches peuvent être catégorisées sensibles à l'azithromycine, la clarithromycine et la roxithromycine.

- ✓ Si les souches sont résistantes à l'érythromycine, il faut étudier la sensibilité à la clindamycine ou lincomycine (qui doit être déposé à 20 mm bord à bord du disque de l'érythromycine) :
- ✓ Si les souches sont catégorisées résistantes à la clindamycine ou lincomycine, il s'agit du phénotype **MLSb constitutif** (Cf. Figure 64).
- ✓ Si les souches sont catégorisées sensibles à la clindamycine ou lincomycine, avec présentation d'une image d'antagonisme (D-test) entre l'érythromycine et la clindamycine ou lincomycine, il s'agit du phénotype **MLSb inducible**, dans ce cas les souches sont catégorisées résistantes à la clindamycine ou lincomycine (Cf. Figure 65).
- ✓ Si les souches sont catégorisées sensibles à la clindamycine ou lincomycine, avec une zone d'inhibition circulaire, sans image d'antagonisme, il s'agit du phénotype d'**efflux** (Cf. Figure 66).

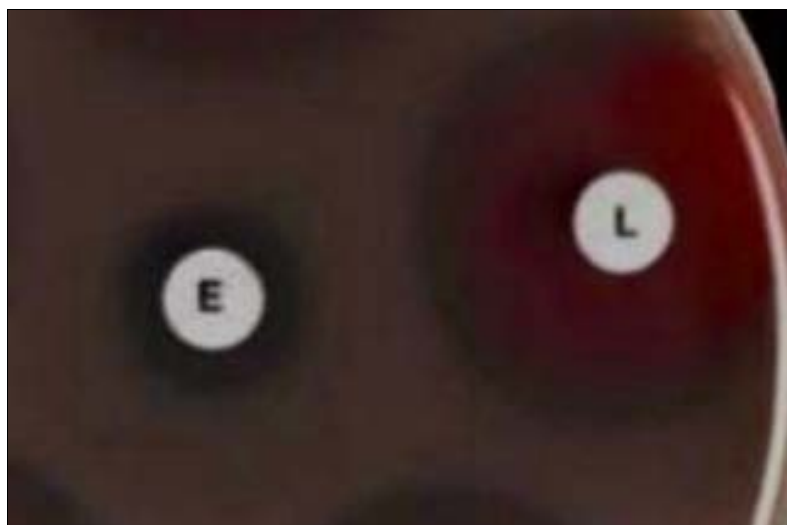


Figure 64:Exemple de résistance du pneumocoque aux macrolides, phénotype MLSb constitutif

Source : CHARDON (2009)

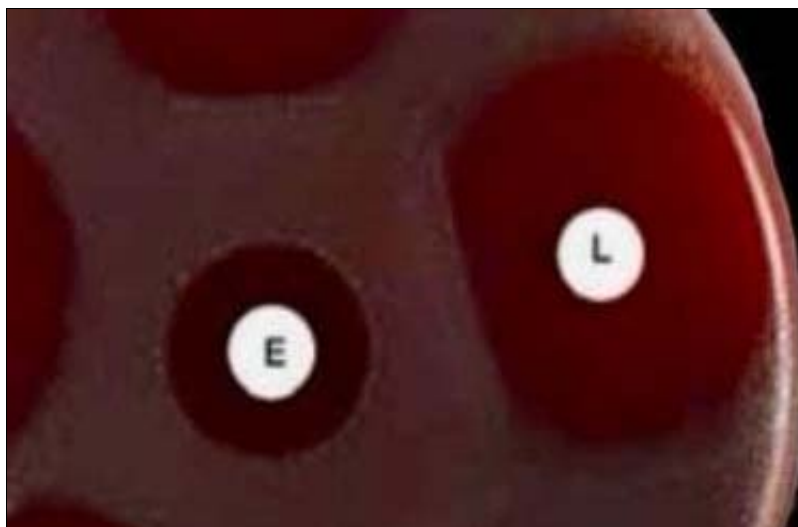


Figure 65:Exemple de résistance du pneumocoque aux macrolides, phénotype MLSb inducible

Source : CHARDON (2009)

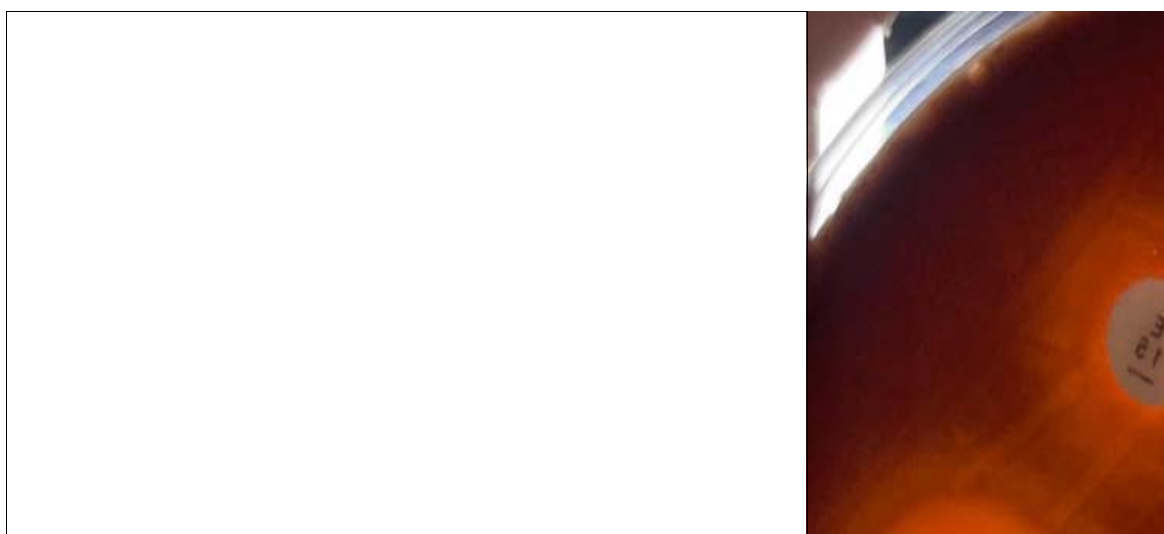


Figure 66:Exemple de résistance du pneumocoque aux macrolides, phénotype d'efflux

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

iv. Résistance aux aminosides

Streptococcus pneumoniae présente une résistance naturelle de bas niveau aux aminosides, mais un effet synergique bactéricide reste possible.

P : Pénicilline G, AMP : Ampicilline, OX : Oxacilline, CRO : Ceftriaxone, CTX : Céfotaxime, CN : Gentamicine, E : Érythromycine, DA : Clindamycine



Figure 68:Exemple de sensibilité du pneumocoque à la gentamicine

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

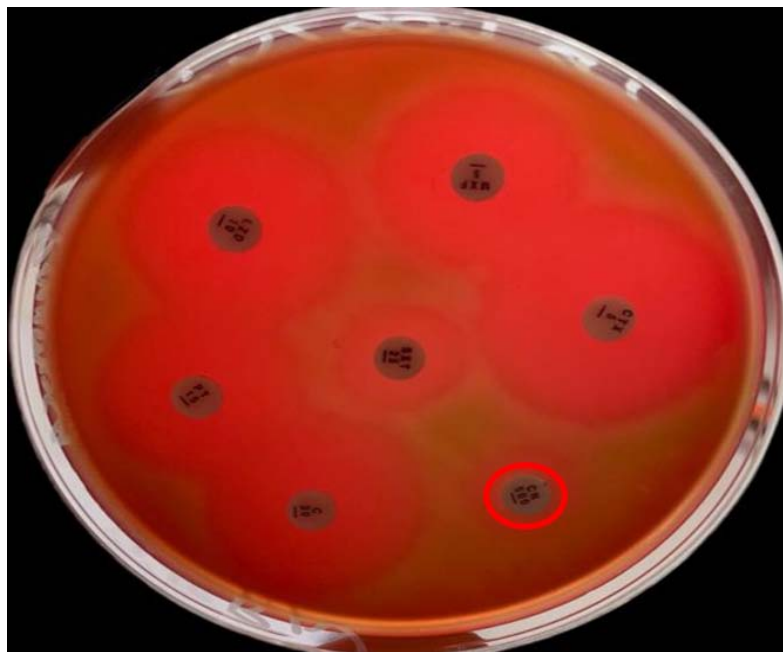


Figure 69:Exemples de souche de pneumocoque résistante de haut niveau à la gentamicine

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

CTX : Céfotaxime, MXF : Moxifloxacine, GN : Gentamicine, LZD : Linézolide, PT : Pristinamycine, C : Chloramphénicole, SXT : Sulfaméthoxazole

Interprétation de l'antibiogramme et réponse au clinicien

- ✓ Si les souches sont sensibles à la gentamicine (500 µg), les souches peuvent être catégorisées sauvages (bas niveau de résistance) et la synergie est possible avec les pénicillines (ou les glycopeptides) en cas de sensibilité à ces derniers. Pour les autres aminosides, le profil peut être différent.
- ✓ Si les souches sont résistantes à la gentamicine (cette résistance est exceptionnelle chez le pneumocoque (CHARDON, 2009)), les souches ont développé une résistance élevée à la gentamicine ainsi qu'aux autres aminosides, entraînant l'abolition de la synergie avec les pénicillines ou les glycopeptides.

v. Résistance aux cyclines

Chez *S. pneumoniae*, la résistance à la tétracycline est due à la protection de la sous-unité bactérienne du ribosome 30S contre la liaison aux antibiotiques (L. Mayers et al., 2017).

La tétracycline est utilisée pour le dépistage des résistances aux autres cyclines :

- Si le diamètre ≥ 25 mm ou CMI ≤ 1 mg/L, les souches peuvent être considérées comme sensibles à la doxycycline et à la minocycline.
- Si le diamètre < 25 mm ou CMI > 1 mg/L, les autres tétracyclines doivent être testées individuellement (Cf. Figure 70) (CA-SFM / EUCAST, 2023).

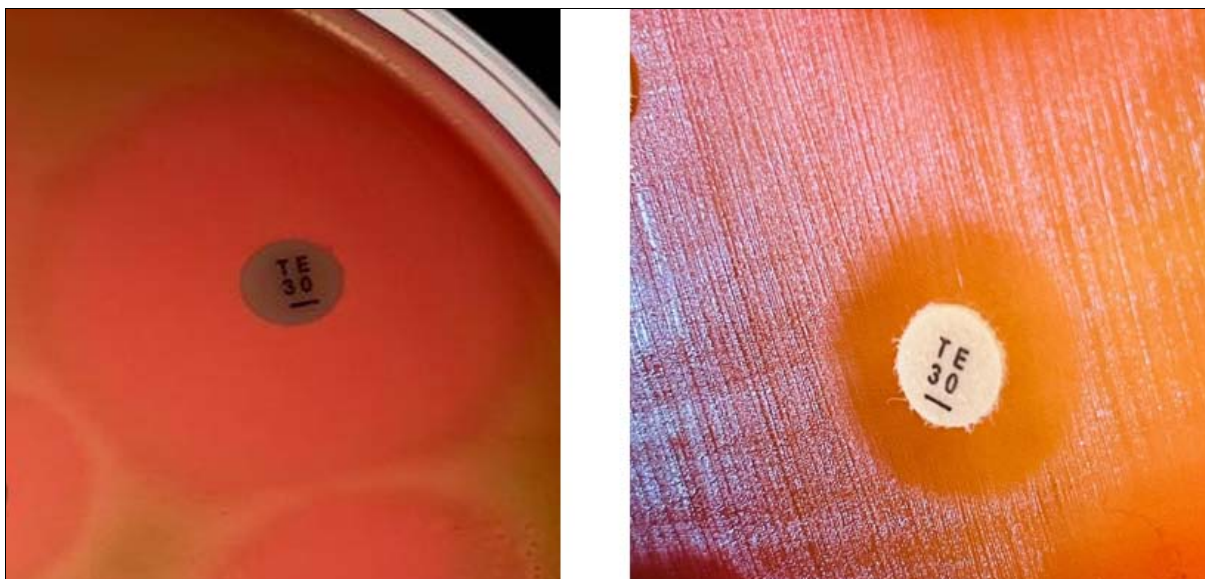


Figure 70: Exemples de sensibilité et de résistance du pneumocoque à la tétracycline

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

A retenir :

❖ **Pour les β -lactamines :**

- ✓ Les souches sensibles à l'oxacilline ou à la pénicilline G, sont sensibles aux β -lactamines.
- ✓ Les souches résistantes à l'oxacilline ou à la pénicilline G : Il faut déterminer la CMI d'au moins une des β -lactamines dont les propriétés pharmacodynamiques sont compatibles avec une efficacité thérapeutique (amoxicilline, céfotaxime, ceftriaxone) et interpréter en fonction des concentrations critiques.

❖ **Pour les fluoroquinolones :**

- ✓ Les fluoroquinolones antipneumococciques sont la lévofloxacine et la moxifloxacine (jamais ciprofloxacine).
- ✓ Les souches sensibles à la norfloxacine, sont sensibles à la moxifloxacine et sensibles « à forte posologie » à la lévofloxacine (0,5 g per os ou par voie iv toutes les 12 h).
- ✓ Si les souches sont résistantes à la norfloxacine, les autres fluoroquinolones (moxifloxacine, lévofloxacine) doivent être testées séparément et si ces souches s'avèrent sensibles dans ce cas **il faut préciser qu'il existe un risque élevé de sélection in vivo de mutants résistants et d'échec clinique.**

❖ **Pour les aminosides :**

- ✓ La résistance à la gentamicine est exceptionnelle chez le pneumocoque.
- ✓ Le pneumocoque présente une résistance de bas niveau aux aminosides. Cependant, l'association avec des inhibiteurs de la paroi bactérienne (pénicillines, glyco-

peptides) est synergique et bactéricide vis-à-vis des souches sensibles à ces antibiotiques et ne présentant pas une résistance de haut niveau aux aminosides.

- ✓ Les souches résistantes à la gentamicine (cette résistance est exceptionnelle chez le pneumocoque), ont développé une résistance élevée à la gentamicine ainsi qu'aux autres aminosides, entraînant l'abolition de la synergie avec les pénicillines ou les glycopeptides.
- ✓ Les souches sensibles à la gentamicine, sont catégorisées sauvages (bas niveau de résistance) et la synergie est possible avec les β -lactamines en cas de sensibilité à ces derniers. Pour les autres aminosides, il faut les tester séparément.

❖ **Pour les MLS :**

- ✓ Les souches sensibles à l'érythromycine, sont sensibles à l'azithromycine, la clarithromycine et la roxithromycine.
- ✓ Les autres macrolides doivent être testés séparément si les souches sont résistantes à l'érythromycine,
- ✓ En cas de résistance à l'érythromycine, il faut étudier la sensibilité à la clindamycine ou lincomycine (qui doit être déposée à 20 mm bord à bord du disque de l'érythromycine) :
- ✓ Les souches peuvent être résistantes à la clindamycine, il s'agit du phénotype **MLSb constitutif**.
- ✓ Les souches peuvent être sensibles à la clindamycine, avec présentation d'une image d'antagonisme (D-test) entre l'érythromycine et la clindamycine, il s'agit du phénotype **MLSb inducible**, dans ce cas **il faut rendre la clindamycine résistante**.
- ✓ Les souches sont sensibles à la clindamycine ou lincomycine, avec une zone d'inhibition circulaire, sans image d'antagonisme, il s'agit du phénotype d'**efflux** (mécanisme de résistance par efflux qui est sélectif pour les lincosamides).
- ✓ Les souches résistantes aux streptogramines sont exceptionnelles.

❖ **Pour les glycopeptides :**

- ✓ Les souches résistantes aux glycopeptides n'ont pas encore été rapportées.

d. Interprétation de l'antibiogramme des *Streptococcus* des groupes A, B, C ou G

En plus des résistances communes des CGP aux antibiotiques cités ci-dessus (le **mécillina**m, l'**aztréonam**, la **témocilline**, l'**acide nalidixique** et la **colistine**), le genre *Streptococcus* des groupes A, B, C ou G présente une résistance à :

- L'**acide fusidique**, la **péfloxacin**e, et une **résistance de bas niveau aux aminosides**.

Quels sont les antibiotiques à tester ?

Le tableau ci-dessous comprend la liste d'antibiotiques à tester pour les Streptocoques des groupes A, B, C ou G, selon l'EUCAST (Cf. Tableau 27).

Tableau 27: Liste d'antibiotiques à tester pour les streptocoques des groupes A, B, C ou G

LISTE D'ANTIBIOTIQUES	
Pénicilline G	Streptomycine
Norfloxacine (dépistage)	Nitrofurantoïne
Fluoroquinolones	Tétracycline (dépistage)
Gentamicine	Doxycycline
Érythromycine	Triméthoprimé-sulfaméthoxazole
Clindamycine	Triméthoprimé
Pristinamycine	Linézolide
Vancomycine	Rifampicine
Téicoplanine	Tigécycline

Source : CA-SFM / EUCAST (2023)

i. Résistance aux β -lactamines

Le mécanisme de résistance acquise aux β -lactamines est la modification de la cible par mutations ponctuelles dans les PLP (L. Mayers et al., 2017).

Le dépistage de cette résistance est réalisé par l'utilisation de la pénicilline G :

- Si le diamètre ≥ 18 mm ou CMI $\leq 0,25$ mg/L, les souches peuvent être considérées comme sensibles aux β -lactamines. (Cf. Figure 71).
- L'étude de sensibilité des streptocoques β -hémolytiques aux β -lactamines n'est pas systématique, car les isolats non sensibles sont extrêmement rares (CLSI, 2020).

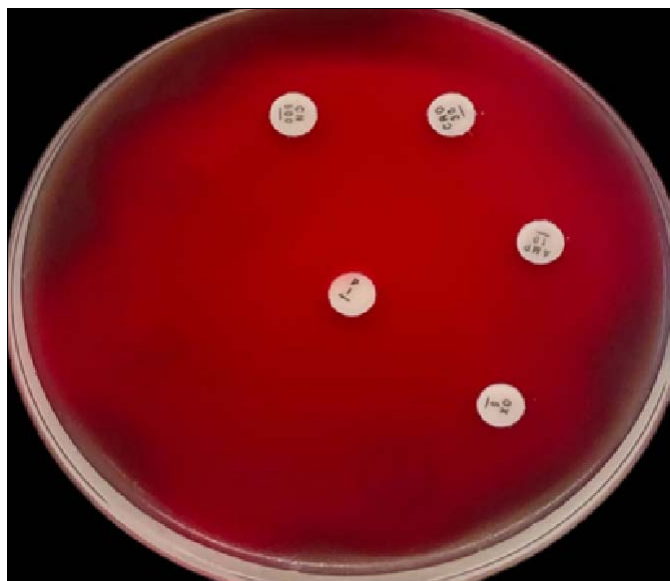


Figure 71: Souche de streptocoque groupe A sensible aux β -lactamines

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

P : Pénicilline G, AMP : Ampicilline, OX : Oxacilline, CRO : Ceftriaxone, CN : Gentamicine

Interprétation de l'antibiogramme et réponse au clinicien

- ✓ Si les souches sont sensibles à la pénicilline G, les souches peuvent être catégorisées sensibles aux β -lactamines.

ii. Résistance aux fluoroquinolones

La résistance aux fluoroquinolones se fait principalement par deux mécanismes :

- Modification de la cible (gyrase, topoisomérase IV)
- Efflux (L. Mayers et al., 2017)

La norfloxacine est utilisée pour le dépistage des résistances aux fluoroquinolones :

- Si le diamètre ≥ 12 mm, les souches peuvent être considérées comme sensibles à la moxifloxacine et sensibles « à forte posologie » à la lévofloxacine (Cf. Figure 72).
- Si le diamètre < 12 mm, les autres fluoroquinolones doivent être testées individuellement :
 - ✓ Si la moxifloxacine est catégorisée « sensible » ou la lévofloxacine « sensible à forte posologie », il faut préciser qu'il existe un risque élevé de sélection in vivo de mutants résistants et d'échec clinique (CA-SFM / EUCAST, 2023).



Figure 72: Souche de streptococcus agalactiae sensible à la norfloxacine, lévofloxacine et moxifloxacine

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

Interprétation de l'antibiogramme et réponse au clinicien

- ✓ Si les souches sont sensibles à la norfloxacine, les souches peuvent être catégorisées sensibles à la moxifloxacine et sensibles « à forte posologie » à la lévofloxacine (0,5 g per os ou par voie iv toutes les 12 h).
- ✓ Si les souches sont résistantes à la norfloxacine, les autres fluoroquinolones doivent être testées séparément.
- ✓ Si les souches sont résistantes à la norfloxacine et sensibles à la moxifloxacine ou sensible « à forte posologie » à la lévofloxacine, **il faut préciser qu'il existe un risque élevé de sélection in vivo de mutants résistants et d'échec clinique.**

iii. Résistance aux MLS

La résistance acquise aux MLS est attribuée à 2 mécanismes :

- Modification de la cible par méthylation ou mutation ribosomale.
- Efflux actif (L. Mayers et al., 2017).

NB : Il est nécessaire de positionner les disques d'érythromycine et de clindamycine ou lincomycine à une distance de 12 à 20 mm, en les plaçant bord à bord. Cette disposition permet de

dépister la résistance inductible aux lincosamides chez les streptocoques des groupes A, B, C ou G.

L'érythromycine est utilisée comme indicateur pour le dépistage des résistances aux macrolides :

- Si le diamètre ≥ 21 mm ou CMI $\leq 0,25$ mg/L, les souches peuvent être considérées comme sensibles à l'azithromycine, la clarithromycine et la roxithromycine (Cf. Figure 73).
- Si le diamètre < 21 mm ou CMI > 0.25 mg/L, les autres macrolides doivent être testés individuellement.

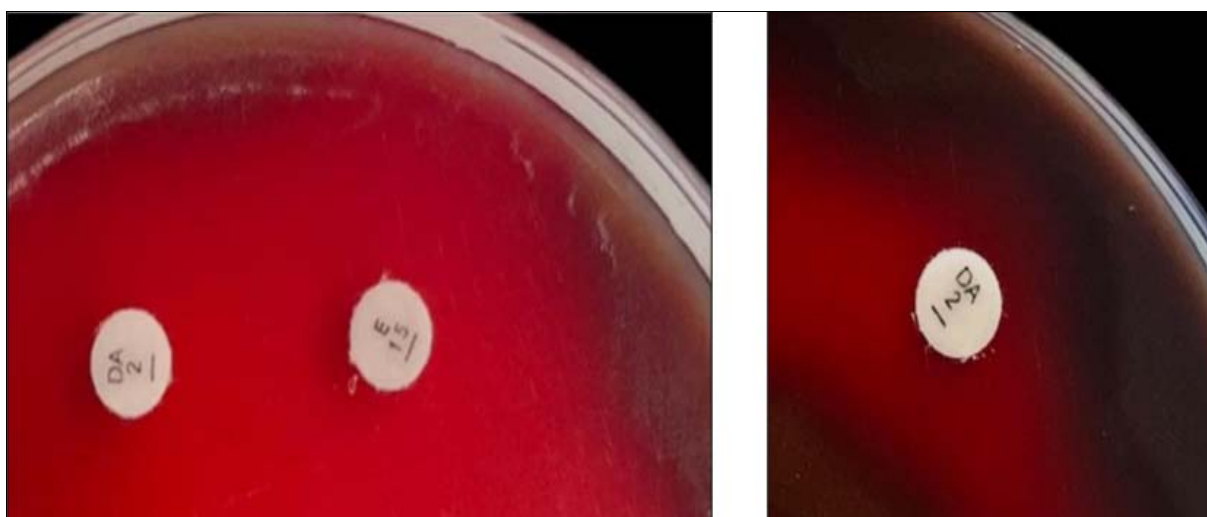


Figure 73: Souche de streptocoque groupe A sensible aux macrolides

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

Interprétation de l'antibiogramme et réponse au clinicien

- ✓ Si les souches sont sensibles à l'érythromycine, les souches peuvent être catégorisées sensibles à l'azithromycine, la clarithromycine et la roxithromycine.
- ✓ Pour les phénotypes **MLSb constitutif** et **inductible** : Les souches sont catégorisées résistantes à la clindamycine ou lincomycine (Cf. Figure 74).
- ✓ Pour le phénotype d'**efflux** : Les souches sont catégorisées sensibles à la clindamycine ou lincomycine.

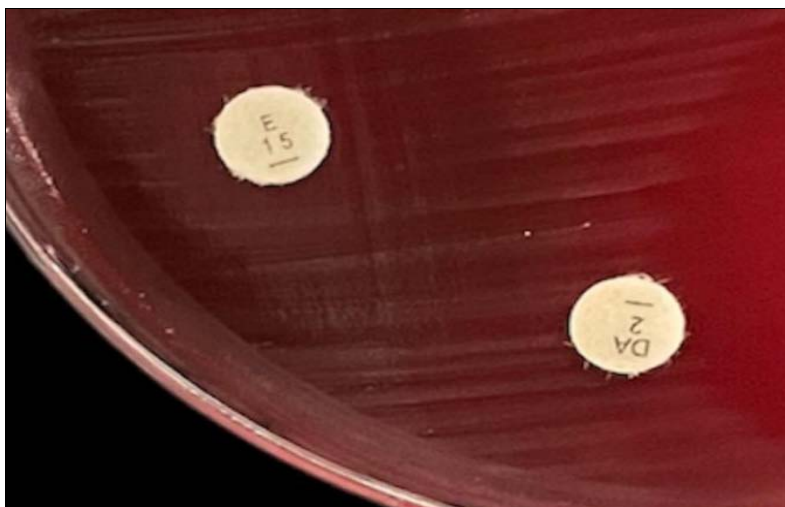


Figure 74: Souche de streptocoque groupe B, phénotype MLSb constitutif

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

iv. Résistance aux aminosides

Streptococcus A, B, C ou *G* présentent une résistance naturelle de bas niveau aux aminosides, mais un effet synergique bactéricide reste possible.

La résistance de haut niveau à la gentamicine chez ces streptocoques est rare (L. Mayers et al., 2017).

La gentamicine d'une charge de 500 µg est utilisée pour le dépistage de la résistance de haut niveau des streptocoques des groupes A, B, C ou G aux aminosides :

- Si le diamètre ≥ 17 mm ou CMI ≤ 256 mg/L, les souches peuvent être considérées comme sauvages (bas niveau de résistance) et la synergie est possible avec les pénicillines (ou les glycopeptides) en cas de sensibilité à ces derniers. Pour les autres aminosides, le profil peut être différent (Cf. Figure 75)
- Si le diamètre < 17 mm ou CMI > 256 mg/L, les souches ont acquis un haut niveau de résistance à la gentamicine, ainsi qu'aux autres aminosides excepté la streptomycine qui doit être testée séparément si nécessaire, la synergie avec les pénicillines ou les glycopeptides est abolie (CA-SFM / EUCAST, 2023).

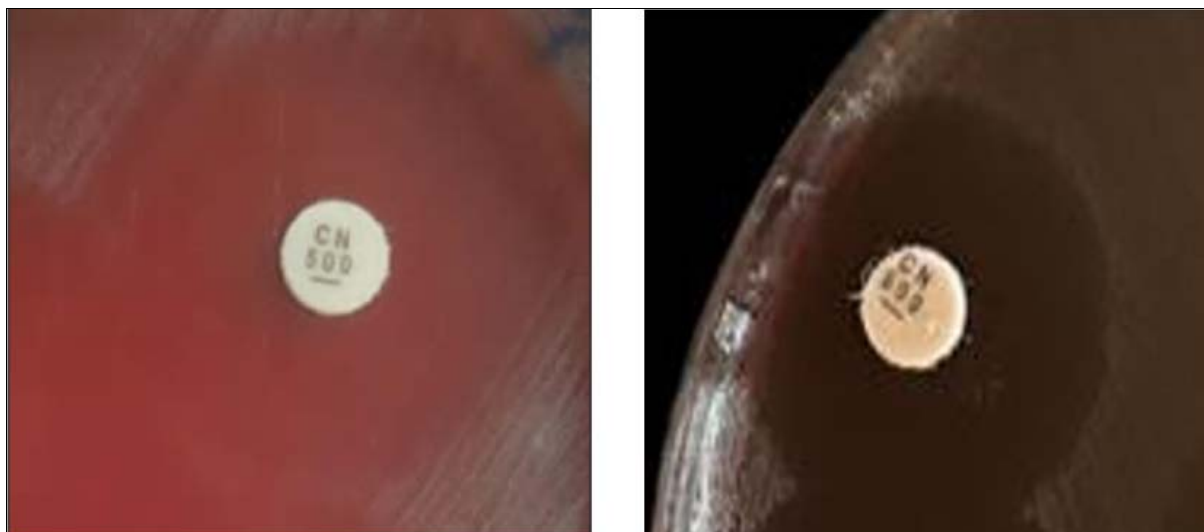


Figure 75: Streptocoques des groupes A et B sauvages (bas niveau de résistance à la gentamicine)

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

Interprétation de l'antibiogramme et réponse au clinicien

- ✓ Si les souches sont sensibles à la gentamicine (500 µg), les souches peuvent être catégorisées sauvages (bas niveau de résistance) et la synergie est possible avec les pénicillines (ou les glycopeptides) en cas de sensibilité à ces derniers. Pour les autres aminosides, le profil peut être différent.
- ✓ Si les souches sont résistantes à la gentamicine (cette résistance est exceptionnelle), les souches ont développé une résistance élevée à la gentamicine ainsi qu'aux autres aminosides, sauf la streptomycine qui doit être testée individuellement, entraînant l'abolition de la synergie avec les pénicillines ou les glycopeptides.

v. Résistance aux cyclines

La résistance à la tétracycline est due à la protection de la cible.

Les souches résistantes à la tigécycline sont rares (CA-SFM / EUCAST, 2023).

La tétracycline est utilisée pour le dépistage des résistances aux autres cyclines :

- Si le diamètre ≥ 23 mm ou CMI ≤ 1 mg/L, les souches peuvent être considérées comme sensibles à la doxycycline et à la minocycline (Cf. Figure 76).

- Si le diamètre < 23 mm ou CMI > 1 mg/L, les autres tétracyclines doivent être testées individuellement (Cf. Figure 76) (CA-SFM / EUCAST, 2023).



Figure 76:Exemples de sensibilité et de résistance du streptocoque A à la tétracycline

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

A retenir :

❖ **Pour les β -lactamines :**

- ✓ Les souches sensibles à la pénicilline G, sont sensibles aux β -lactamines.
- ✓ La résistance aux β -lactamines **est exceptionnelle.**

❖ **Pour les fluoroquinolones :**

- ✓ Les souches sensibles à la norfloxacine, sont sensibles à la moxifloxacine et sensibles « à forte posologie » à la lévofloxacine (0,5 g per os ou par voie iv toutes les 12 h).
- ✓ Si les souches sont résistantes à la norfloxacine, les autres fluoroquinolones (moxifloxacine, lévofloxacine) doivent être testées séparément et si ces souches s'avèrent sensibles, dans ce cas **il faut préciser qu'il existe un risque élevé de sélection in vivo de mutants résistants et d'échec clinique.**

❖ **Pour les aminosides :**

- ✓ Les streptocoques des groupes A, B, C ou G présentent une résistance de bas niveau aux aminosides. Cependant, l'association avec des inhibiteurs de la paroi bactérienne (pénicillines, glycopeptides) est synergique et bactéricide vis-à-vis des souches sensibles à ces antibiotiques et ne présentant pas une résistance de haut niveau aux aminosides.
- ✓ Les souches résistantes à la gentamicine (situation rare) sont résistantes aux autres aminosides (entraînant l'abolition de la synergie avec les pénicillines ou les glycopeptides), excepté la streptomycine qui doit être testée séparément si nécessaire.
- ✓ Les souches sensibles à la gentamicine sont catégorisées sauvages (bas niveau de résistance) et la synergie est possible avec les β -lactamines en cas de sensibilité à ces derniers. Pour les autres aminosides, il faut les tester séparément.

❖ **Pour les MLS :**

- ✓ Les souches sensibles à l'érythromycine, sont sensibles à l'azithromycine, la clarithromycine et la roxithromycine.
- ✓ Pour les phénotypes **MLSb constitutif et inductible** : les souches sont catégorisées résistantes à la clindamycine ou lincomycine.
- ✓ Pour le phénotype d'**efflux** : les souches sont catégorisées sensibles à la clindamycine ou lincomycine.
- ✓ Les souches résistantes au streptogramines sont rares.

❖ **Pour les glycopeptides :**

- ✓ Les souches résistantes aux glycopeptides n'ont pas encore été rapportées.

2. Bacilles à Gram négatif non exigeants

Les BGN sont résistants naturellement à :

- **Pénicilline G, oxacilline, macrolides** (avec certaines exceptions¹), **kétolides, lincosamides, streptogramines, acide fusidique, glycopeptides, oxazolidinones, lipoglycopeptides, rifampicine** (voir figure ci-dessous), (CA-SFM / EUCAST, 2023).

¹ L'azithromycine est utilisée pour le traitement des diarrhées à *Salmonella* et à *Shigella*.

Cette résistance est due à l'imperméabilité de la membrane externe conférant une résistance aux molécules hydrophobes et ou de haut poids moléculaire.

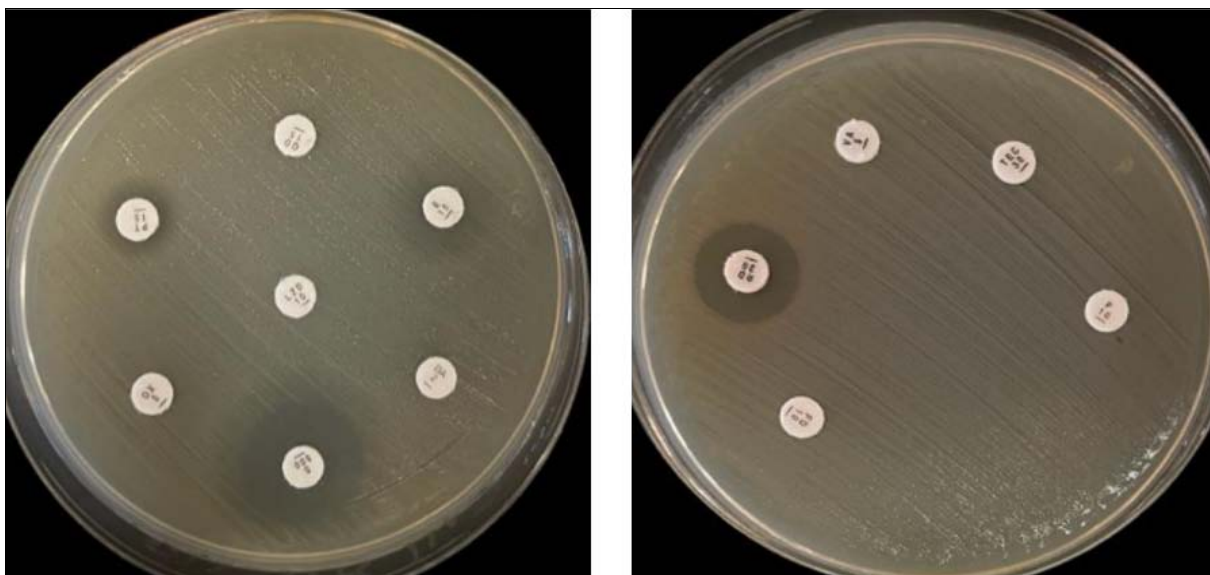


Figure 77: Résistances naturelles des BGN, exemple *E. coli*

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

P : Pénicilline G, OX : Oxacilline, E : Érythromycine, DA : Clindamycine, PT : Pristinamycine, QD : Quinupristine–Dalfopristine, LZD : Linézolide, S : Streptomgramine, RD : Rifampicine, FD : Acide Fusidique, TEC : Téricoplanine, VA : Vancomycine

a. Interprétation de l'antibiogramme des *Enterobacteriaceae*

En plus des résistances communes des BGN aux antibiotiques cités ci-dessus, les entérobactéries présentent d'autres résistances selon le genre et l'espèce :

Tableau 28: Résistances naturelles des entérobactéries

	Aminopénicillines	Amox-Acideclav	Ticarilline, Pipéracilline	C1G	Céfoxitine	Céfuroxime	Imipénème	Gentamicine	Tobramycine	Amikacine	Tétracyclines	Tigécycline	Colistine	Nitrofurantoïne
<i>Citrobacter freundii</i> complex	R	R		R	R									
<i>Citrobacter koseri</i>	R		R											
<i>Enterobacter cloacae</i> complex	R	R		R	R								R	
<i>Klebsiella aerogenes</i>	R	R		R	R									
<i>Klebsiella spp.</i>	R		R											
<i>Morganella morganii</i>	R	R		R	R	R	r				R	R	R	R
<i>Proteus mirabilis</i>							r				R	R	R	R
<i>Proteus vulgaris, penneri et hauseri</i>	R			R		R	r				R	R	R	R
<i>Serratia marcescens</i>	R	R		R	R	R			R	R	R		R	R

Source : (CA-SFM / EUCAST, 2023)

r Résistance naturelle de bas niveau à l'imipénème : les souches sauvages sont catégorisées « sensibles à forte posologie ».

Quels sont les antibiotiques à tester ?

Le tableau ci-dessous comprend la liste d'antibiotiques à tester pour les *Enterobacterales*, selon l'EUCAST (Cf. Tableau 29).

Tableau 29: Liste d'antibiotiques à tester pour les entérobactéries

LISTE D'ANTIBIOTIQUES	
Ampicilline ou Amoxicilline	Lévofloxacine
Amoxicilline-acide clavulanique	Moxifloxacine
Ticarcilline	Gentamicine
Pipéracilline	Tobramycine
Pipéracilline-tazobactam	Amikacine
Céfotaxime ou ceftriaxone	Péfloxacine (dépistage)
Céfixime	Triméthoprime
Céfuroxime	Triméthoprime-sulfaméthoxazole
Céfépime	Colistine
Céfadroxil ou céfalexine (dépistage)	Fosfomycine
Ceftaroline ou ceftobiprole	Mécillinam
Imipénème ou méropénème	Acide nalidixique (dépistage)
Ertapénème	Tigécycline
Aztréonam	Nitrofurantoïne
Ciprofloxacine	Chloramphénicol

Source : CA-SFM / EUCAST (2023)

i. **Résistance naturelle aux β -lactamines par production de β -lactamases**

En plus des résistances communes dont on vient de parler, on distingue 5 grands phénotypes d'entérobactéries conférant une résistance naturelle aux β -lactamines par production de β -lactamases :

- Ces β -lactamases sont classées selon leurs structures biochimiques en 4 classes : A, B, C et D (classification d'Ambler) (Cf. Tableau 30) :

Tableau 30: β -lactamases des Enterobactéries, classification d'Amblar

	Classe A Sérines Blactamases (penicillinases)	Classe B Metallo Blactamases	Classe C cephalosporinases	Classe D oxacillinases	
chromosomiques	Penicillinases <i>K. Pneumoniae</i> <i>Citrobacter freundii</i>		AmpC non inductibles <i>E. coli</i>		Spectre d'hydrolyse
			AmpC inductibles <i>Enterobacter sp</i> <i>Citobacter freundii</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Hafnia alvei</i> <i>Providencia stuartii</i>		Penicillines C1G
Éléments mobiles transférables (plasmides transposons)			AmpC déréprimées		C2G C3G +/- C4G
	Penicillinases TEM SHV			OXA spectre étroit	Carbapenemes +/- autres Blactamines
	BLSE TEM SHV & CTX-M (souvent associées à d'autres mécanismes de R)	Carbapenemases VIM IMP & NDM	AmpC plasmidiques	BLSE OXA	
Carbapenemases <i>K. Pneumoniae</i> C			Carbapenemases OXA 48 variants		

Source : Bru (2016)

On distingue 5 grands phénotypes de résistance intrinsèque aux β -lactamines chez les entérobactéries :

Groupe 0 : Ce groupe se caractérise par l'absence de gènes de β -lactamase, se manifeste essentiellement chez :

- *Proteus mirabilis* (Cf. Figure 78) et *Salmonella spp.*

Les bactéries de ce groupe n'ont aucune résistance, on parle donc du phénotype sauvage (Casper, 2023).

Groupe 1 : Ce groupe se caractérise par la production d'une céphalosporinase chromosomique non inductible qui se manifeste essentiellement chez :

- *Escherichia coli* (Cf. Figure 78) et *Shigella spp.*

Cette céphalosporinase n'est responsable d'aucune résistance, il s'agit donc du phénotype sauvage (Casper, 2023).

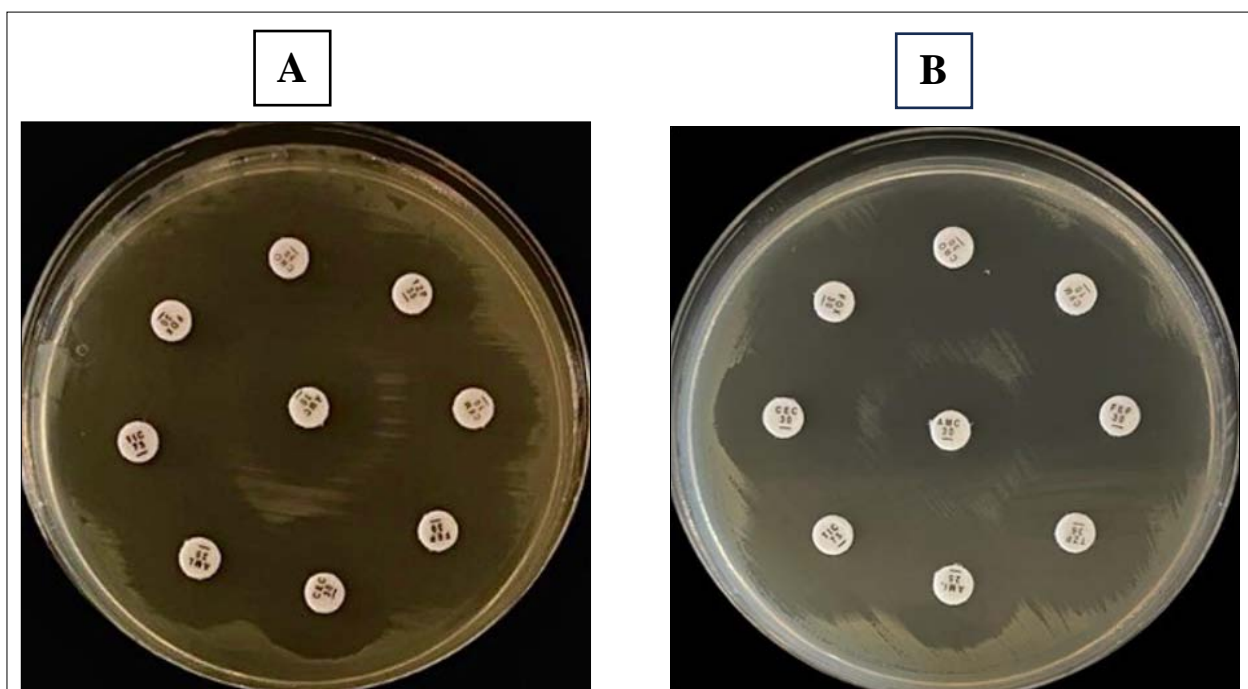


Figure 78: Groupes 0 et 1, exemples de phénotype sauvage

A : *P. Mirabilis* phénotype sauvage

B : *E. coli* phénotype sauvage

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

AML : Amoxicilline, AMP : Ampicilline, TIC : Ticarcilline, PRL : Pipéracilline, AMC : Amoxicilline–Acide clavulanique, TZP : Pipéracilline/Tazobactam, CEC : Céfaclor, FOX : Céfoxitine, CRO : Ceftriaxone, CFM : Céfuroxime, FEP : Céfépime

Groupe 2 : Ce groupe se caractérise par la production d'une pénicillinase de bas niveau (PBN) constitutive qui se manifeste essentiellement chez :

- *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, et *Citrobacter koseri* (Cf. Figure 79).

Cette PBN est responsable d'une résistance naturelle uniquement aux antibiotiques :

- **Amoxicilline, Ticarcilline et Pipéracilline** (Casper, 2023).

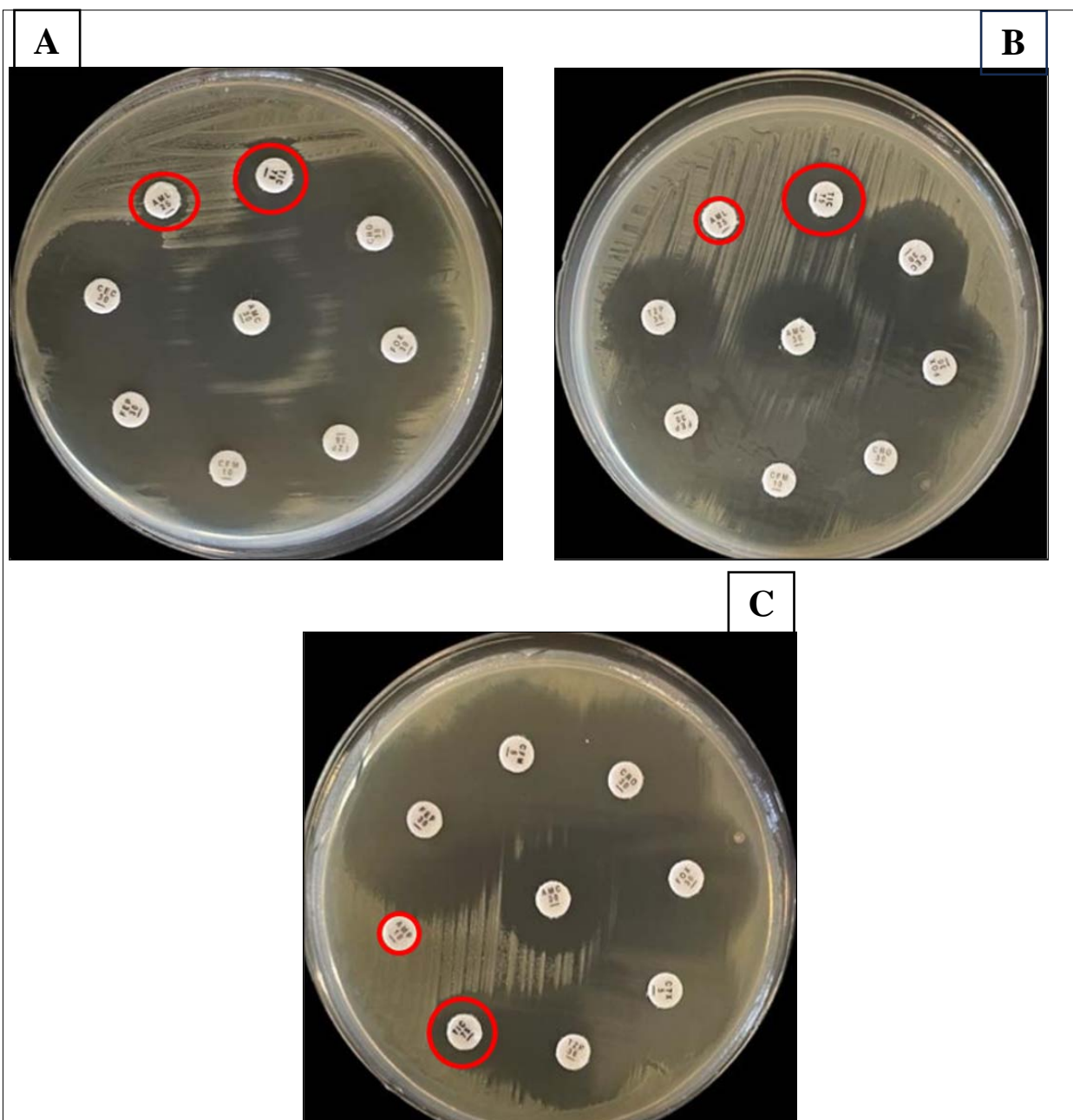


Figure 79:Groupe 2, exemples du phénotype PBN constitutive

A : *K. pneumoniae* phénotype PBN constitutive

B : *K. oxytoca* phénotype PBN constitutive

C : *C. koseri* phénotype PBN constitutive

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

AML : Amoxicilline, AMP : Ampicilline, TIC : Ticarcilline, PRL : Pipéracilline, AMC : Amoxicilline-Acide clavulanique, TZP : Pipéracilline/Tazobactam, CEC : Céfaclor, FOX : Céfoxitine, CRO : Ceftriaxone, CFM : Céfuroxime, FEP : Céfépime

Groupe 3 : Ce groupe se caractérise par la production d'une céphalosporinase de bas niveau (CBN) chromosomique et inductible par les β -lactamines, qui se manifeste essentiellement chez :

- *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii* (Cf. Figure 80) et *Hafnia alvei*.

Cette CBN est responsable d'une résistance naturelle uniquement aux antibiotiques :

- **Amoxicilline, Amoxicilline–Acide clavulanique, C1G et +/- Céfoxitine** (Casper, 2023).

Groupe 4 : Ce groupe se caractérise par la production d'une PBN et d'une CBN qui se manifeste essentiellement chez :

- *Yersinia enterocolitica* et *Serratia fonticola*.

Ces PBN et CBN sont responsables d'une résistance naturelle uniquement aux antibiotiques :

- **Amoxicilline, Amoxicilline–Acide clavulanique, Ticarcilline, Pipéracilline, C1G et +/- Céfoxitine.**

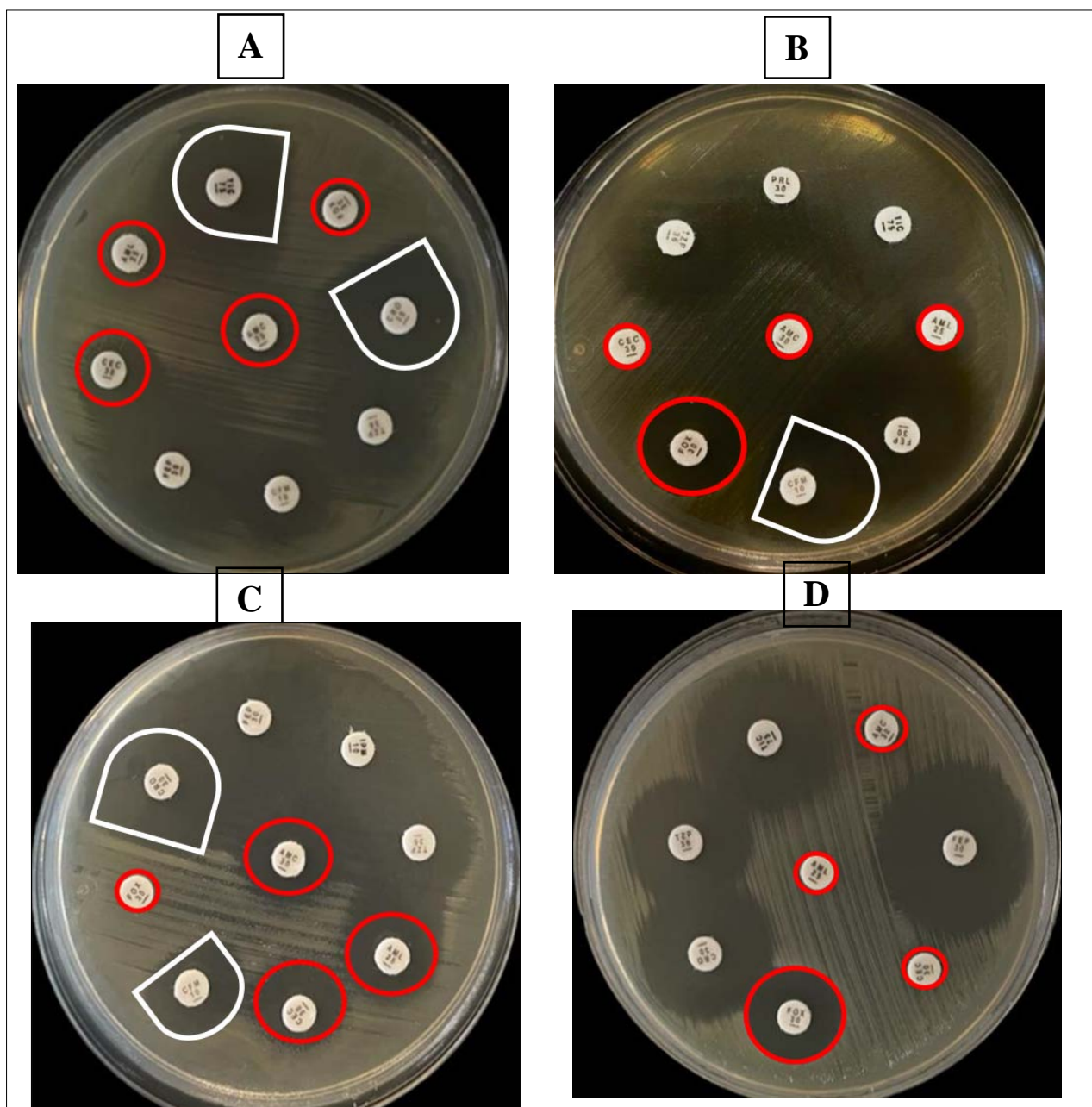


Figure 80:Groupe 3, exemples des phénotypes CBN inducible

A : *E. cloacae* phénotype CBN inducible (image d'antagonisme entre FOX-TIC et FOX-CRO)

B : *M. morgani* phénotype CBN inducible (image d'antagonisme entre FOX-CFM)

C : *C. freundii* CBN inducible (image d'antagonisme entre FOX-CFM et FOX-CRO)

D : *S. marcescens* phénotype CBN inducible

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

AML : Amoxicilline, TIC : Ticarcilline, PRL : Pipéracilline, AMC : Amoxicilline-Acide clavulanique, TZP : Pipéracilline/Tazobactam, CEC : Céfaclor, FOX : Céfoxitine, CRO : Ceftriaxone, CFM : Cé-furoxime, FEP : Céfépime, IPM : Imipénème

Groupe 5 : Ce groupe se caractérise par la production d'une céphalosporinase inducible appelée Céfuroximase, qui se manifeste essentiellement chez :

- *Proteus vulgaris* (Cf. Figure 81) et *Proteus penneri*.

Cette céphalosporinase est responsable d'une résistance naturelle uniquement aux antibiotiques :

- **Amoxicilline, C1G et céfuroxime** (Casper, 2023).

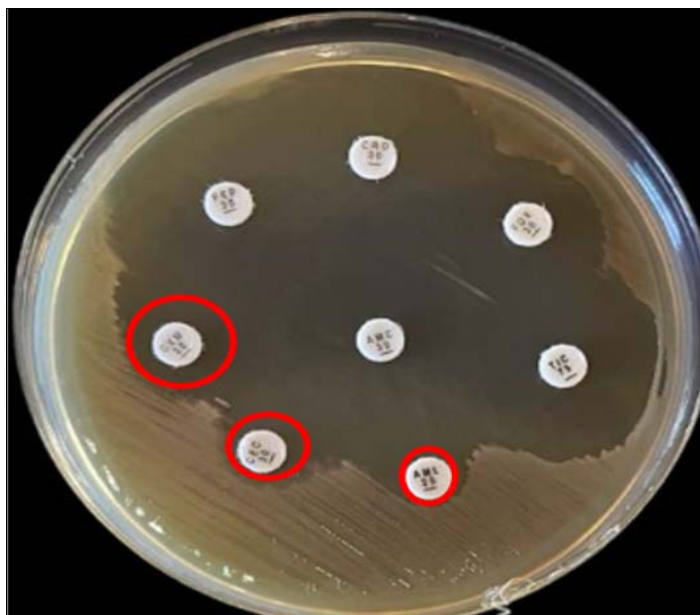


Figure 81: Groupe 5, exemple de *P. vulgaris* CBN inductible, type céfuroximase

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

AML : Amoxicilline, TIC : Ticarcilline, AMC : Amoxicilline–Acide clavulanique, CEC : Céfaclor, FOX : Céfoxitine, CRO : Ceftriaxone, CFM : Céfuroxime, FEP : Céfépime

Le tableau suivant résume les phénotypes de résistance intrinsèque aux β -lactamines chez les entérobactéries :

Tableau 31: Résistances naturelles des entérobactéries

Antibiotique	0	1	2	3	4	5
	Absence de gènes de β -lactamase	Céphalosporinase chromosomique non inductible	Pénicillinase de bas niveau constitutive	Céphalosporinase de bas niveau, chromosomique et inductible par les β -lactamines	Pénicillinase de bas niveau + Céphalosporinase de bas niveau	Céphalosporinase inductible (Céfuroximase)
	<i>Salmonella spp.</i> <i>P. mirabilis</i>	<i>E. coli</i> <i>Shigella spp.</i>	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. oxytoca</i> <i>C. koseri</i>	<i>Enterobacter</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Serratia marcescens</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Hafnia alvei</i> ...	<i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Serratia fonticola</i>	<i>P. vulgaris</i> <i>P. penneri</i>
Amox	S	S	R	R	R	R
Amox + Ac Clav	S	S	S	R	R	S
Ticarcilline	S	S	R	S	R	S
Ticar + Ac Clav	S	S	S	S	S	S
Pipéracilline	S	S	R	S	R	S
Pip + Tazo	S	S	S	S	S	S
C1G	S	S	S	R	R	R
Céfuroxime	S	S	S	S	S	R
Céfoxitine (céphamycine)	S	S	S	S/R	R	S
C3G	S	S	S	S	S	S
C4G	S	S	S	S	S	S
Carbapénèmes	S	S	S	S	S	S
Remarque	Proteus, Morganella, Providencia : imipénème SFP (faible affinité PLP2)					

Source : Casper (2023)

ii. Résistance acquise aux β -lactamines par production de β -lactamases

La résistance acquise des entérobactéries est due surtout à la production enzymatique de :

- Pénicillinase (bas niveau, TRI et haut niveau)
- Céphalosporinase (bas niveau, haut niveau ou déréprimée)
- Carbapénémase (types A, B ou D)
- β -lactamase à spectre étendu (BLSE)

a. Pour les pénicillinases acquises :

Le niveau d'expression de ces pénicillinases est variable :

- Pénicillinase de bas niveau (PBN) : Conférant une résistance à l'**amoxicilline**, **ticarcilline**, **pipéracilline**, **C1G** et reste sensible aux **IBL** (Cf. Tableau 32).
- TRI : Conférant une résistance à l'**amoxicilline**, **ticarcilline**, **IBL** et reste sensible aux **C1G**.
- Pénicillinase de haut niveau (PHN) : Conférant une résistance à l'**amoxicilline**, **ticarcilline**, **IBL** et **C1G** (Cf. Figure 82).

Tableau 32:Types de pénicillinases acquise des entérobactéries

	PBN	PHN	TRI
AML/AMP	R	R	R
TIC	R	R	R
IBL	S	R	R
C1G	S	R	S
C2G, C3G, IMP	S	S	S

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

AML : Amoxicilline, AMP : Ampicilline, TIC : Ticarcilline, PRL : Pipéracilline, AMC : Amoxicilline-acide clavulanique, TZP : Pipéracilline/Tazobactam, CEC : Céfaclor, FOX : Céfoxitine, CRO : Ceftriaxone, CFM : Céfuroxime, CTX : Céfotaxime, FEP : Céfépime, NA : Acide Nalidixique

Interprétation de l'antibiogramme et réponse au clinicien

- ✓ Les entérobactéries productrices de BLSE sont souvent catégorisées « sensibles » aux pénicillines associées aux inhibiteurs de β -lactamases de classe A (acide clavulanique, tazobactam). Si l'utilisation d'une de ces associations est retenue par le clinicien pour traiter une infection due à une souche productrice de BLSE, il y a lieu de déterminer la CMI de l'association retenue si l'infection à traiter est autre qu'une infection urinaire.
- ✓ Les souches catégorisées « résistantes » à la ticarcilline doivent être catégorisées « résistantes » à la pipéracilline.
- ✓ Pour *Proteus mirabilis*, les souches catégorisées « résistantes » à l'amoxicilline (ou à l'ampicilline) doivent être catégorisées « résistantes » à la ticarcilline et à la pipéracilline.

b. Pour les céphalosporinases acquises :

1. Céphalosporinase chromosomique (inductible) :

- **Hyperproduction de la céphalosporinase chromosomique de *E. coli* (CHN) :**

La survenue de mutations ou des phénomènes de duplication de gène peuvent aboutir à la surproduction constitutive de cette enzyme, normalement secrétée à très bas niveau.

- **Hyperproduction par mutation de la céphalosporinase chromosomique de type AmpC des entérobactéries du groupe 3 :**

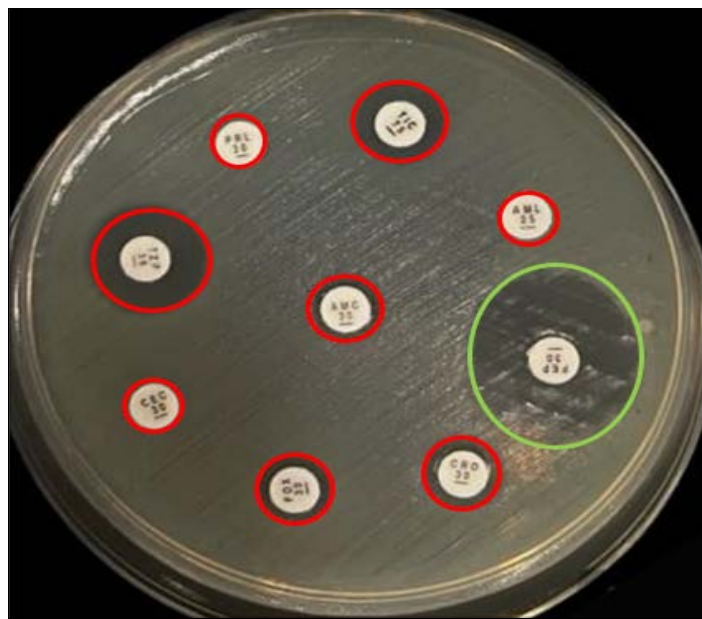
La production de l'enzyme, normalement réprimée en l'absence d'inducteur, devient, à la suite d'une mutation, constitutive à haut niveau. On parle de **mutant déréprimé** (Cf. Figure 83)

Cette hyperproduction est induite de la céphalosporinase chromosomique suite à un traitement en monothérapie par une β -lactamine, elle est non transférable (Jehl et al., 2012).

Dans les deux cas ce phénotype conduit à :

- Une résistance à l'amoxicilline, ticarcilline, inhibiteurs de β -lactamases, C1G, C2G y compris les céphamycines, C3G.
- Les carbapénèmes et céfépime restent actifs.

Figure 83: *E. cloacae* phénotype céphalosporinase dérégulée



Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

AML : Amoxicilline, TIC : Ticarcilline, PRL : Pipéracilline, AMC : Amoxicilline–Acide clavulanique, TZP : Pipéracilline/Tazobactam, CEC : Céfaclor, FOX : Céfoxitine, CRO : Ceftriaxone, FEP : Céfépime

L'addition de cloxacilline à la concentration de 250 mg/L inhibe, au moins partiellement, l'activité de la céphalosporinase et permet de confirmer la présence de l'enzyme. Ceci est vrai pour toutes les hyperproductions d'enzymes de classe C et est utile en cas de difficulté d'interprétation du phénotype (Jehl et al., 2012).

2. Céphalosporinases plasmidiques :

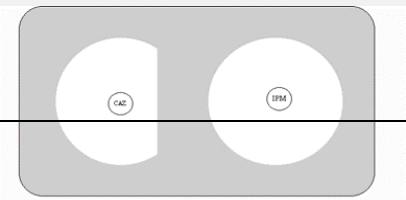
Les gènes naturels des entérobactéries du groupe 3 ont été mobilisés par transposition et se trouvent maintenant sur des plasmides transférables à toutes les espèces d'entérobactéries.

L'expression de la résistance peut être soit **inductible**, soit **constitutive**, mais elle se fait généralement à **haut niveau** (gène en plusieurs copies, force du promoteur). Le phénotype de résis-

tance est le même que celui d'une souche de *E. coli* ou d'une espèce du groupe 3 surexprimant (suite à une mutation) sa céphalosporinase à haut niveau (Jehl et al., 2012).

Le tableau suivant présente une comparaison entre les céphalosporinases inductibles et déreprimées :

Tableau 33: Tableau comparatif entre les céphalosporinases inductibles et déreprimées

CÉPHALOSPORINASES <i>Enterobacter, Citrobacter, Serratia ...</i>	
Le gène qui règle leur production (AmpC) est soumis au contrôle d'un répresseur	
INDUCTIBLES	DEREPRIMEES
<p>L'action de répresseur peut être levée par des "inducteurs" : le gène est alors activement transcrit et la production de l'enzyme augmente.</p> <p>Ces inducteurs : IMP, FOX</p>	<p>Mutation génétique au niveau des gènes codant pour le répresseur qui devient inactif.</p> <p>Peut survenir inopinément au cours d'un traitement et entraîner des échecs thérapeutiques.</p>
<p>Induction détectée in vitro en plaçant, un disque de C3G à côté d'un disque d'imipénème ou de céfoxitine : on obtient une image d'antagonisme avec diminution de la zone d'inhibition autour du disque de C3G en regard du disque d'imipénème ou du la céfoxitine.</p>  <p><small>Céphalosporinase inductible : IMP = Imipénème, CAZ = Cefkazidime</small></p>	

Modification phénotypique transitoire et réversible au retrait de l'inducteur	Irréversible
R naturelle aux : Aminopénicillines IBL C1G, C2G y compris les céphamycines, C3G	R à toutes les β -lactamines sauf : Mécillinam Imipénème C4G
Non responsable d'échec thérapeutique : réversible	Responsable d'échec thérapeutique

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

Interprétation de l'antibiogramme et réponse au clinicien

- ✓ Si une *Enterobacterales* du groupe 3 est sensible in vitro aux C3G, il faut indiquer que l'utilisation en monothérapie des C3G est déconseillée car elle expose au risque de sélection de mutants résistants par possibilité de dérégulation de la céphalosporinase naturelle durant le traitement.
- ✓ L'utilisation d'une C3G en association avec un aminoside pourrait également conduire à un échec thérapeutique par la sélection de mutants en cas de foyer profond où les aminosides ne diffusent pas.
- ✓ Une association aux fluoroquinolones a été rapportée comme pouvant éviter cette sélection de mutants résistants aux C3G.
- ✓ Le risque de sélection est absent ou très diminué avec les C4G (céfépime, cefpirome) qui ne sont pas hydrolysées par les céphalosporinases quel que soit leur niveau de production.

c. Pour les β -lactamases à spectre étendu :

Ces enzymes hydrolysent toutes les β -lactamines sauf les céphamycines (in vitro) et l'imipénème, donc elles sont :

- Résistantes à **toutes les** β -lactamines à l'exception des **céphamycines** (céfoxitine), carbapénèmes et parfois aux **inhibiteurs**.

Exprimées surtout chez : *KP +++*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *E. coli* (Cf. Figure 84), (Hajjej & Kamoun, 2016)

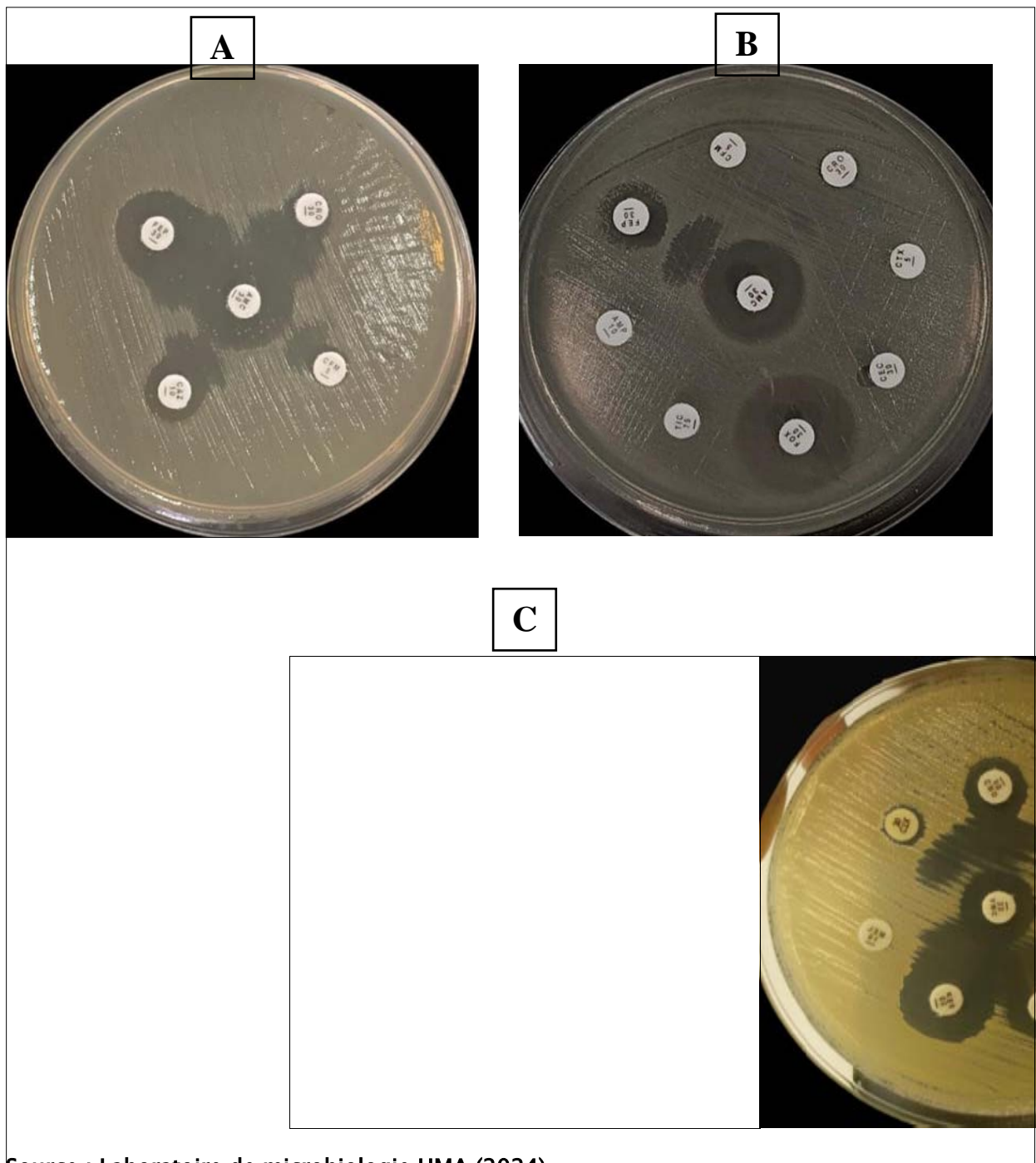
La présence d'une BLSE peut être confirmée par des méthodes quantitatives ou qualitatives.

Les méthodes quantitatives peuvent consister en :

- La mesure d'une augmentation de 5 mm du diamètre de la zone d'inhibition d'un disque de céfotaxime, ceftazidime et céfépime combiné(s) à l'acide clavulanique comparative-ment à la zone d'inhibition autour de ce(s) même(s) disque(s) utilisé(s) sans acide clavulanique.
- La diminution d'au moins 3 dilutions de la CMI de ces céphalosporines mesurées en présence d'acide clavulanique. Toute synergie significative témoigne de la présence d'une BLSE et permet de distinguer ces enzymes de certaines β -lactamases plasmidiques non BLSE hyperproduites (OXA-1/30, SHV-1).

La méthode qualitative peut consister en l'utilisation de la méthode de la synergie entre deux disques sur l'antibiogramme standard c'est-à-dire un disque de céfotaxime, ceftazidime, céfépime et un disque contenant de l'acide clavulanique (ex. amoxicilline-acide clavulanique) distants de 30 mm des disques de céphalosporine. La présence d'une BLSE s'exprime par l'apparition d'une synergie dite en « **bouchon de champagne** » (voir image ci-dessous). Toutefois, si les souches productrices de BLSE ont aussi d'autres mécanismes de résistance aux β -lactamines comme l'hyperproduction de céphalosporinase, la détection de l'image de synergie peut être facilitée par le rapprochement des disques de céphalosporine de celui du disque contenant de l'acide clavulanique ou en pratiquant un antibiogramme standard sur gélose Mueller-Hinton additionnée de 250 mg/L de cloxacilline (inhibiteur de céphalosporinase) (CA-SFM / EUCAST, 2023).

Figure 84: *E. coli* phénotype BLSE



Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

AML : Amoxicilline, AMP : Ampicilline, TIC : Ticarcilline, AMC : Amoxicilline–Acide clavulanique, CEC : Céfaclor, FOX : Céfoxitine, CRO : Ceftriaxone, CTX : Céfitaixime, CAZ : Ceftazidime, CFM : Céfuroxime, FEP : Céfépime, MEL : Mécillinam

d. Pour les carbapénèmases :

Les souches productrices de carbapénèmases sont **multirésistantes**, les possibilités thérapeutiques deviennent donc difficiles.

Les carbapénèmases décrites chez les BGN appartiennent à de multiples classes.

C'est l'espèce *K. pneumoniae* qui est la plus impliquée dans cette résistance, mais ces enzymes peuvent se retrouver chez toutes les espèces, notamment *E. coli* et *E. cloacae*. Les enzymes les plus fréquentes et les plus menaçantes sont :

- Les KPC (klebsielle productrice de carbapénèmase)
- Les métallo-enzymes de type VIM (Verona integron-encoded Metallo-β-lactamase), IMP (Imipénèmase) et NDM (New Delhi Metallo-β-lactamase) (Cf. Figure 85) (Hajjej & Kamoun, 2016).

Le tableau ci-dessous présente les principales classes de carbapénèmases :

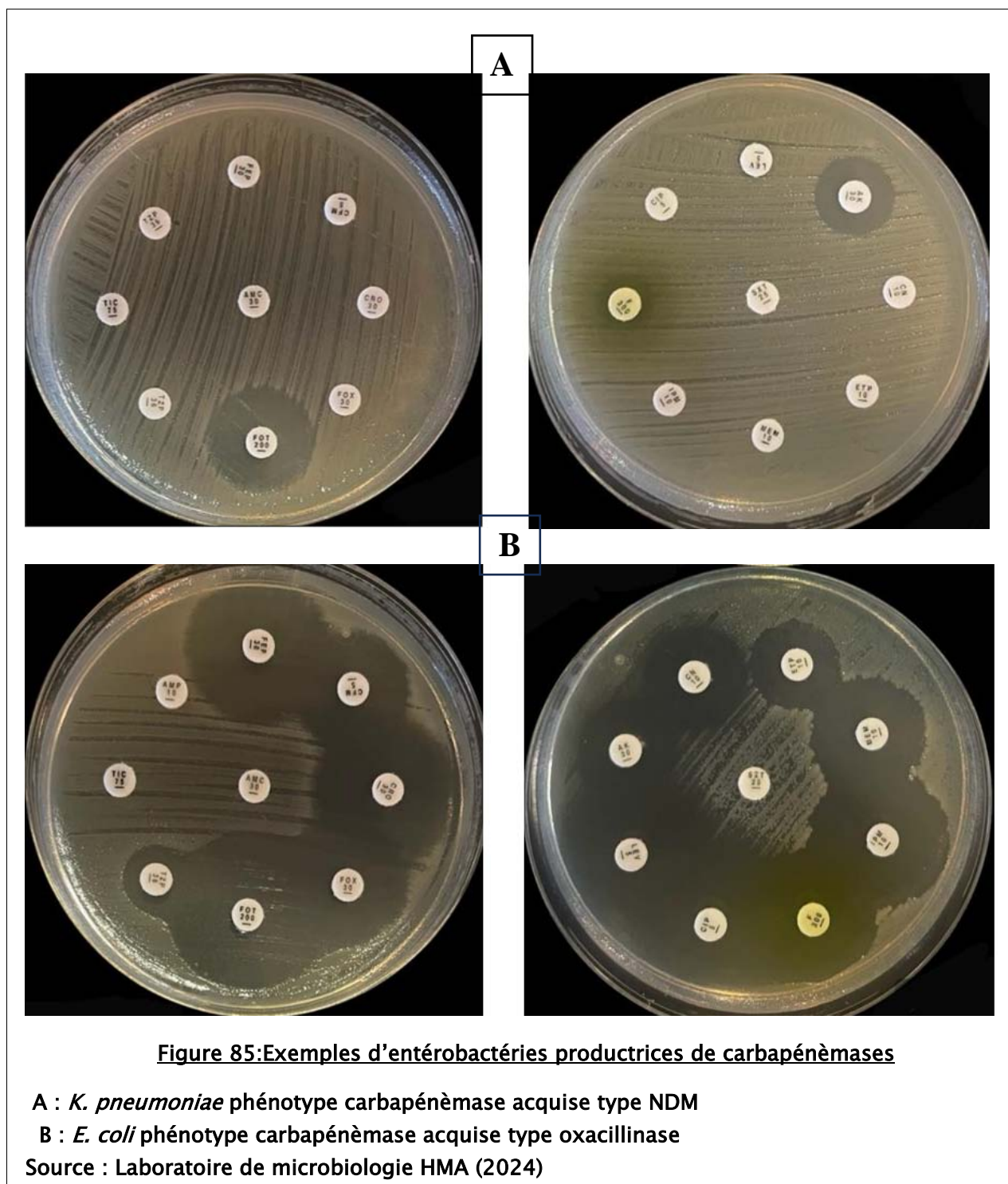
Tableau 34:Classification des carbapénèmases

Classe A	<ul style="list-style-type: none"> - Hydrolysent toutes les β-lactamines - Activité +/- inhibée par les IBL - <i>KP</i> ++, plus rarement <i>E. Coli</i>
Classe B Metallo-β- Lactamases (MLBs)	<ul style="list-style-type: none"> - Hydrolysent toutes les β-lactamines sauf l'aztreonam - Activité inhibée par EDTA mais pas par l'acide clavulanique - Surtout <i>KP</i> +++, rarement <i>E. Coli</i>
Classe D, OXA -48	<ul style="list-style-type: none"> - Hydrolyse les □-lactamines à l'exception des C3G / C4G - Non inhibées ni par EDTA ni par acide clavulanique - Le plus souvent <i>KP</i> et <i>E. Coli</i> (Cf. Figure 85) - Résistance souvent associée à BLSE et imperméabilité

Source : Hajjej et Kamoun (2016)

Interprétation de l'antibiogramme et réponse au clinicien

- ✓ Les *Enterobacterales* productrices d'une carbapénémase (EPC) de type OXA-48-like peuvent apparaître sensibles aux C3G : cependant, au vu du manque de données cliniques actuellement disponibles dans la littérature, il semble prudent d'interpréter « résistant » tout résultat « sensible » ou « sensible à forte posologie » au céfotaxime ou à la ceftriaxone pour les souches OXA-48-like, car cette carbapénémase hydrolyse faiblement ces molécules.
- ✓ En revanche, les OXA-48-like n'hydrolysent pas la ceftazidime, la céfépime, ni l'aztréonam qui peuvent donc être interprétés en fonction des valeurs critiques habituelles.



AML : Amoxicilline, AMP : Ampicilline, TIC : Ticarcilline, PRL : Pipéracilline, AMC : Amoxicilline-Acide clavulanique, TZP : Pipéracilline/Tazobactam, CEC : Céfaclor, FOX : Céfoxitine, CRO : Ceftriaxone, CFM : Céfuroxime, FEP : Céfépime, IPM : Imipénème, MEM : Méropénème, ETP : Erta-pénème, CN : Gentamicine, TOB : Tobramycine, AK : Amikacine, K : Kanamycine CIP : Ciprofloxacin, LEV : Lévo-floxacin, SXT : Sulfaméthoxazole, FOT : Fosfomycine, F : Nitrofurantoïne

2.1.3. Résistance aux fluoroquinolones

La résistance aux quinolones chez les entérobactéries est principalement due à la modification des enzymes cibles (ADN gyrase et/ou topoisomérase IV) ou d'altérations de l'accès à ces enzymes, soit par des changements dans l'expression de la porine, soit par des mécanismes d'efflux (L. Mayers et al., 2017).

La détection du bas niveau de résistance aux fluoroquinolones est réalisée par l'utilisation d'un disque de l'acide nalidixique ou la péfloxacinine :

- Si le diamètre de l'acide nalidixique < 14 mm ou CMI > 16 mg/L ou diamètre de la péfloxacinine < 24 mm (Cf. Figure 86), et que les autres fluoroquinolones testées sont catégorisées comme sensibles "à posologie standard", leur catégorisation clinique ne nécessite pas de modification. **Cependant, le rapport peut contenir un commentaire signalant la présence d'un niveau de résistance bas aux fluoroquinolones et le risque associé de sélection de mutants résistants.** (CA-SFM / EUCAST, 2023).

La ciprofloxacine est utilisée pour le dépistage de la sensibilité aux fluoroquinolones :

- Si le diamètre ≥ 25 mm ou CMI $\leq 0,25$ mg/L, les souches peuvent être considérées comme sensibles à la ciprofloxacine, les autres fluoroquinolones doivent être testés séparément (Cf. Figure 87).
- À l'exception de *Salmonella*, toute souche des *Enterobacterales* classée comme "résistante" à la ciprofloxacine doit également être considérée comme "résistante" à toutes les autres fluoroquinolones (à l'exception de la délafloxacine, dont la sensibilité doit être testée si nécessaire) (CA-SFM / EUCAST, 2023).

Pour le genre *Salmonella*, si la ciprofloxacine est catégorisée « résistante », les autres fluoroquinolones doivent être évaluées séparément en raison de différences d'activité intrinsèque, avec un commentaire indiquant le risque potentiel d'échec clinique lié à l'utilisation des fluoroquinolones



Figure 86:Exemple de sensibilité des entérobactéries aux fluoroquinolones, souche *K. pneumoniae*

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)



Figure 87:Exemple de résistance des entérobactéries aux fluoroquinolones, souche *E. coli*

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

iii. Résistance aux aminosides

La résistance acquise aux aminosides chez les entérobactéries est due essentiellement à trois mécanismes :

- Inactivation enzymatique : Le mécanisme le plus fréquent, trois enzymes en sont responsables, affichées dans le tableau ci-dessous.
- Modification de la cible : Méthylation ribosomale conférant une résistance de haut niveau à tous les aminosides.
- Efflux : Résistance de bas niveau à tous les aminosides (Jehl et al., 2012).

Il faut tester chaque aminoside individuellement pour l'étude de sa sensibilité ou résistance (Cf. Figure 88).

Il est nécessaire de vérifier l'identification, l'antibiogramme, ainsi que l'interprétation si :

- Les souches s'avèrent sensibles à la gentamicine et amikacine mais résistantes à la tobramycine.
- Les souches s'avèrent sensibles à la gentamicine et tobramycine mais résistantes à l'amikacine (CA-SFM / EUCAST, 2023).

NB : *Serratia marcescens* a une résistance naturelle à la tobramycine et l'amikacine : AAC6' de bas niveau, et *Providencia stuartii* a une résistance naturelle à tous les aminosides (CA-SFM / EUCAST, 2023).

Le tableau suivant résume ces phénotypes de résistance :

Tableau 35: Phénotypes de résistance des entérobactéries aux aminosides

Phénotype	sauvage	G	KGT	KGTN	KTNA	GTN
gentamicine	S	R	R	R	S	R
(kanamycine)	S	S	R	R	R	R
nétilmycine	S	S	S	R	R	R
tobramycine	S	S	R	R	R	R
amikacine	S	S	S	S	R	S
génotype		AAC3-I	ANT2''	AAC3-V	AAC6'-I	AAC2'

Source : Casper (2023)

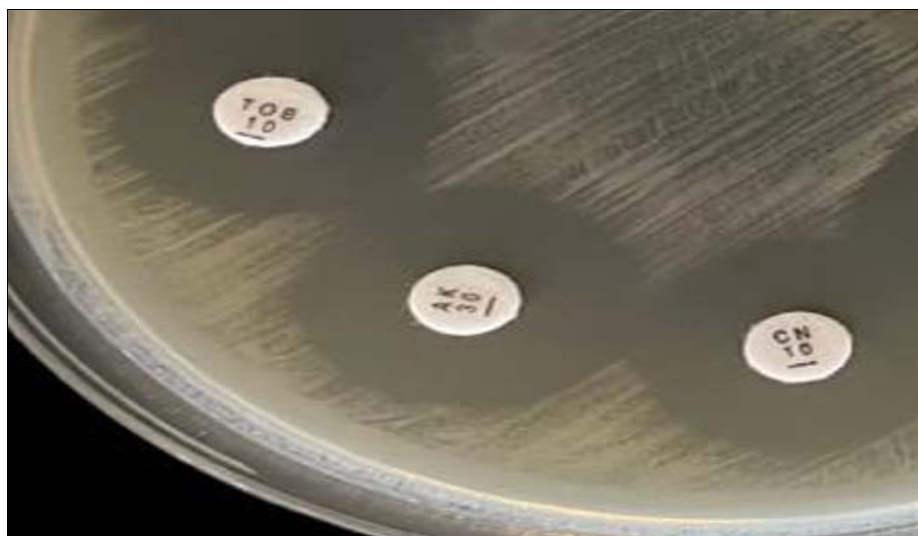


Figure 88:Exemple de phénotype sauvage des entérobactéries aux aminosides, souche de *K. pneumoniae*

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

AK : Amikacine, CN : Gentamicine, TOB : Tobramycine

iv. Résistance aux macrolides (pour *Salmonella*, *Shigella*)

Les entérobactéries présentent une résistance naturelle aux macrolides.

L'azithromycine est employée pour le traitement des infections entériques causées par *Salmonella* et *Shigella spp*, malgré leur résistance naturelle à cet antibiotique.

Pour distinguer entre les souches sauvages, et celles ayant acquis un mécanisme de résistance, on utilise le disque de l'azithromycine :

- Si le diamètre ≥ 12 mm ou CMI ≤ 16 mg/L, les souches peuvent être considérées comme sauvages.
- Si le diamètre < 12 mm ou CMI > 16 mg/L, les souches ont acquis un mécanisme de résistance (CA-SFM / EUCAST, 2023).

v. Résistance aux cyclines

Les entérobactéries présentent une résistance intrinsèque aux tétracyclines.

Les diamètres critiques de la tigécycline sont validés pour *E. Coli* uniquement. Pour *C. koseri*, il faut déterminer la CMI (CA-SFM / EUCAST, 2023).

vi. **Pour la colistine**

Pour évaluer la sensibilité de la colistine, il faut utiliser une méthode permettant de déterminer la CMI (microdilution en milieu liquide uniquement). Les autres méthodes de détermination de la CMI (bandelettes à gradient de concentration) ou la méthode des disques ne doivent pas être utilisées pour cet antibiotique (CA-SFM / EUCAST, 2023).

A retenir :

❖ **Pour les β -lactamines :**

- ✓ Les entérobactéries sont résistantes naturellement aux : **Pénicilline G, oxacilline, macrolides** (avec certaines exceptions¹), **kétolides, lincosamides, streptogramines, acide fusidique, glycopeptides, oxazolidinones, lipoglycopeptides, rifampicine.**
- ✓ Les entérobactéries productrices de BLSE sont souvent catégorisées « sensibles » aux pénicillines associées aux inhibiteurs de β -lactamases de classe A (acide clavulanique, tazobactam). Si l'utilisation d'une de ces associations est retenue par le clinicien pour traiter une infection due à une souche productrice de BLSE, il y a lieu de déterminer la CMI de l'association retenue si l'infection à traiter est autre qu'une infection urinaire.
- ✓ Si une *Enterobacterales* du groupe 3 est sensible in vitro au C3G, il faut indiquer que l'utilisation en monothérapie des C3G est déconseillée car elle expose au risque de sélection de mutants résistants par possibilité de dérégulation de la céphalosporinase naturelle durant le traitement.
- ✓ L'utilisation d'une C3G en association avec un aminoside pourrait également conduire à un échec thérapeutique par la sélection de mutants en cas de foyer profond où les aminosides ne diffusent pas.
- ✓ L'association aux fluoroquinolones a cependant été rapportée comme pouvant éviter cette sélection de mutants résistants aux C3G.

- ✓ Le risque de sélection est absent ou très diminué avec les C4G (céfépime, cefpirome) qui ne sont pas hydrolysées par les céphalosporinases quel que soit leur niveau de production.
- ✓ Il existe 5 grands phénotypes d'entérobactéries conférant une résistance naturelle aux β -lactamines par mécanisme enzymatique :

Tableau 36: Phénotypes de résistance naturelle des entérobactéries aux β -lactamines

	PHÉNOTYPE	ATB CONCERNÉ
0	Pas de β -lactamase	
1	Céphalosporinase non exprimée	
2	Pénicillinase de bas niveau constitutive	Amoxicilline, Ticarcilline et Pipéracilline
3	Céphalosporinase de bas niveau de classe, inducible (ampC chromosomique inducible)	Amoxicilline, Amoxicilline-Acide clavulanique, C1G et +/- Céfoxitine
4	Pénicillinase+ Céphalosporinase de bas niveau	Amoxicilline, Amoxicilline-Acide clavulanique, Ticarcilline, Pipéracilline, C1G et +/- Céfoxitine.
5	Céphalosporinase de classe A, inducible : Céfuroximase	Amoxicilline, C1G et céfuroxime

- ✓ La résistance acquise des entérobactéries est due surtout à la production enzymatique de :
 - Pénicillinase (bas niveau, TRI et haut niveau)
 - Céphalosporinase (bas niveau, haut niveau ou dérégulée)
 - Carbapénèmase (A, B, ou D)

- β -lactamase à spectre étendu (BLSE)

- ✓ Pour les *Morganellaceae* (*Proteus providencia* et *Morganella*), elles présentent un bas niveau de résistance à l'imipénème conduisant à l'utilisation de fortes posologies si les souches sont sensibles.
- ✓ Il existe plusieurs phénotypes de résistance acquise aux β -lactamines par mécanisme enzymatique chez les entérobactéries :

Tableau 37: Phénotypes de résistance acquise des entérobactéries aux β -lactamines

	PBN	TRI	PHN	CBN	BLSE	CHN	Carbapénémases		
							A	B	D
Amox	R	R	R	R	R	R	R		
TIC	R	R	R	S	R	R	R		
IBL	S	R	R	R	+/- S	R	S		
C1G	S	S	R	R	R	R	R		
C2G	S	S	S	S	S	R	R		
C3G	S	S	S	S	R	R	R		
C4G	S	S	S	S	R	S	R		S in vitro
Imipinème Méropénème Etrapénème	S	S	S	S	S	S	R		
Aztréonam	S	S	S	S	S	S	R	S	

❖ Pour les fluoroquinolones:

- ✓ Si les souches sont sensibles à l'acide nalidixique, les souches peuvent être catégorisées sensibles aux fluoroquinolones.
- ✓ Si les souches sont résistantes à l'acide nalidixique et sensible à posologie standard aux fluoroquinolones, il faut mentionner sur le compte rendu qu'il y'a un risque de sélection de mutants résistants.
- ✓ Si les souches sont sensibles à la ciprofloxacine, les autres fluoroquinolones doivent être testées séparément.
- ✓ Si les souches sont résistantes à la ciprofloxacine, elles sont catégorisées résistantes à toutes les autres fluoroquinolones (à l'exception de *Salmonella*).
- ✓ Pour le genre *Salmonella*, si la ciprofloxacine est catégorisée « résistante », les

autres fluoroquinolones doivent être évaluées séparément en raison de différences d'activité intrinsèque, avec un commentaire indiquant le risque potentiel d'échec clinique lié à l'utilisation des fluoroquinolones.

3. Bacilles à Gram négatif non fermentaires

a. Interprétation de l'antibiogramme de *Pseudomonas aeruginosa*

Les BGN non fermentaires sont résistants naturellement à plusieurs antibiotiques, cette résistance est due à :

- La faible perméabilité de la membrane externe (porines peu perméables)
- La production d'une céphalosporinase inductible de type AmpC
- L'existence de nombreuses pompes d'efflux actifs (Mérens, 2012)

Cela confère une résistance aux antibiotiques suivants :

- **Amoxicilline-acide clavulanique** (à l'exception d'achromobacter)
- **Céphalosporines de 1^{ère} et 2^{ème} génération**
- **Céfotaxime et ceftriaxone**
- **Ertapénème** (CA-SFM / EUCAST, 2023).

Le genre *Pseudomonas aeruginosa* présente d'autres résistances aux antibiotiques suivants :

- **Pénicilline G, oxacilline, macrolides, kétolides, lincosamides, streptogramines, acide fusidique, glycopeptides, oxazolidinones, lipoglycopeptides, rifampicine** (Cf. Figure 89), **triméthoprime-sulfaméthoxazole, triméthoprime, kanamycine, néomycine, , tétracycline, doxycycline, tigécycline, minocycline et chloramphénicol** (CA-SFM / EUCAST, 2023).

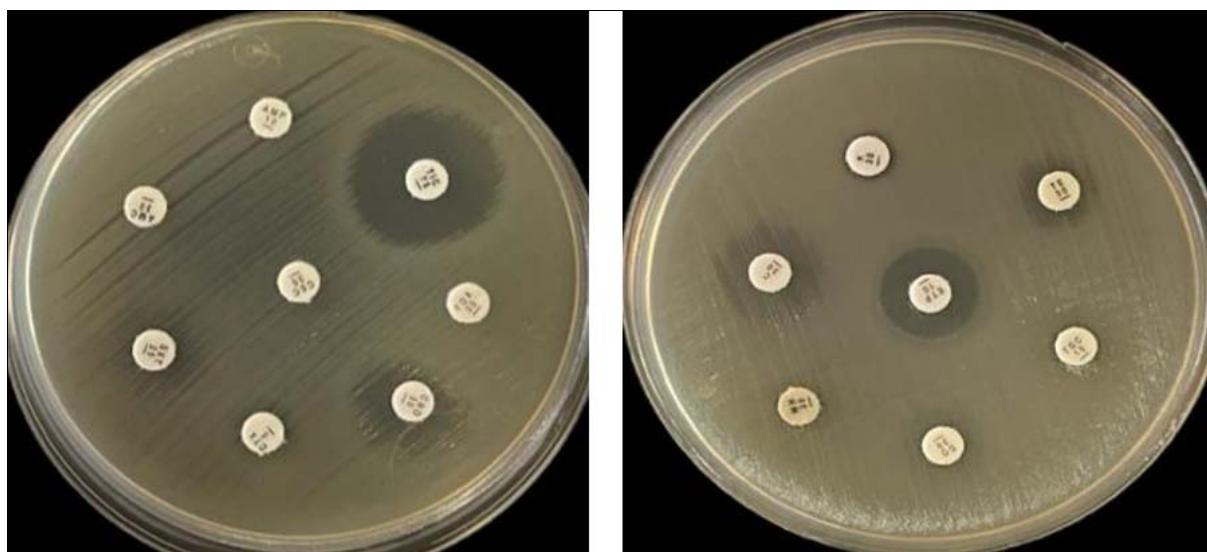


Figure 89: Résistances naturelles de *Pseudomonas aeruginosa*

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

AMP : Ampicilline, AMC : Amoxicilline–Acide clavulanique, TIC : Ticarcilline, CEC : Céfaclor, FOX : Céfoxitine, CRO : Ceftriaxone, CTX : Céfotaxime, ERT : Ertapénème, K : Kanamycine, SXT : Sulfaméthoxazole, TE : Tétracycline, C : Chloromphénicol, TGC : Tigécycline, QD : Quinupristine–Dalfopristine

Quels sont les antibiotiques à tester ?

Le tableau ci-dessous comprend la liste d'antibiotiques à tester pour *Pseudomonas aeruginosa* selon l'EUCAST (Cf. Tableau 38)

Tableau 38: Liste d'antibiotiques à tester pour *Pseudomonas aeruginosa*

LISTE D'ANTIBIOTIQUES	
Ticarcilline	Ciprofloxacine
Pipéracilline	Lévofloxacine
Pipéracilline–tazobactam	Gentamicine
Ceftazidime	Tobramycine
Céfépime	Amikacine
Céfidérol	Aztréonam
Imipénème	Fosfomycine
Méropénème	Colistine

Source : CA–SFM / EUCAST (2023)

i. Résistance aux β -lactamines

a. Le phénotype sauvage :

Comprenant les résistances naturelles de *Pseudomonas aeruginosa* (Cf. Figure 90).

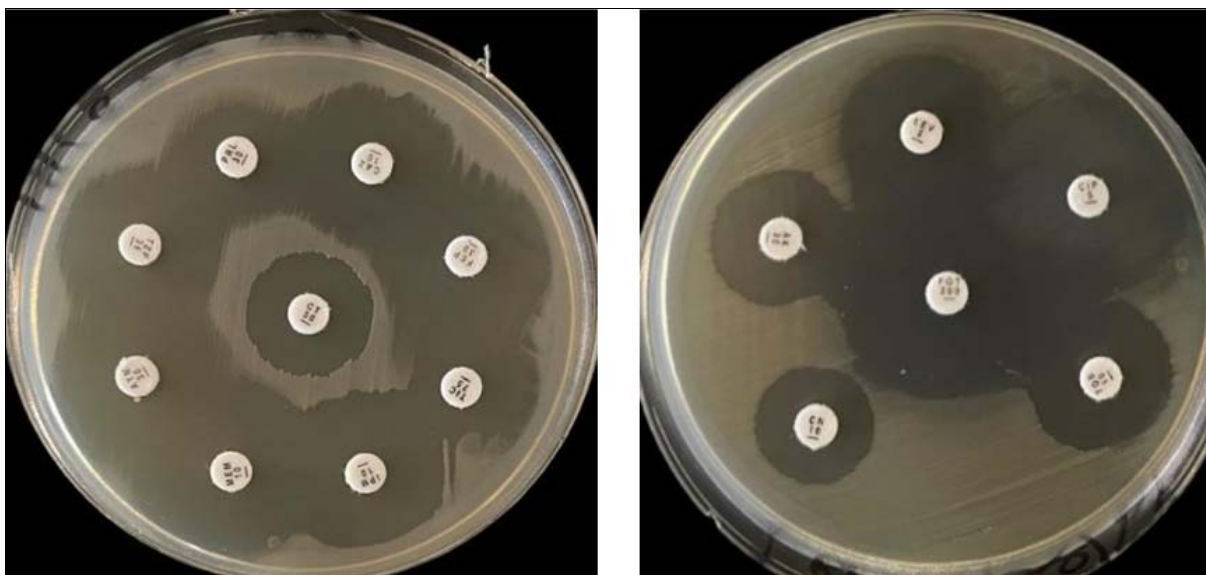


Figure 90: Exemple de phénotype sauvage *Pseudomonas aeruginosa*

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

TIC : Ticarcilline, PRL : Pipéracilline, TZP : Pipéracilline/Tazobactam, CAZ : Ceftazidime, FEP : Céfépime, IPM : Imipénème, MEM : Méropénème, CN : Gentamicine, TOB : Tobramycine, AK : Amikacine, CIP : Ciprofloxacine, LEV : Lévofloxacine, ATM : Aztréonam, CT : Colistine, FOT : Fosfomycine

b. Les résistances acquises :

La résistance acquise de *Pseudomonas aeruginosa* aux β -lactamines est principalement due à :

- L'inactivation enzymatique : surproduction de la céphalosporinase naturelle AmpC ou acquisition de gènes de résistance (production de pénicillinases, BLSE et carbapénémase).
- L'imperméabilité membranaire (altération de la porine OprD(D2))
- L'efflux (Mérens et al., 2011).

1) Inactivation enzymatique

❖ Pénicillinase :

Il existe deux classes :

- Classe A : conférant une résistance à la ticarcilline, pipéracilline et de manière variable aux IBL (pipéracilline-tazobactame, ticarcilline-acide clavulanique).
- Classe D : Oxacillinase à spectre restreint, conférant une résistance à la ticarcilline, pipéracilline, IBL (pipéracilline-tazobactame, ticarcilline-acide clavulanique) et peut toucher la céfépime (Cf. Figure 91)

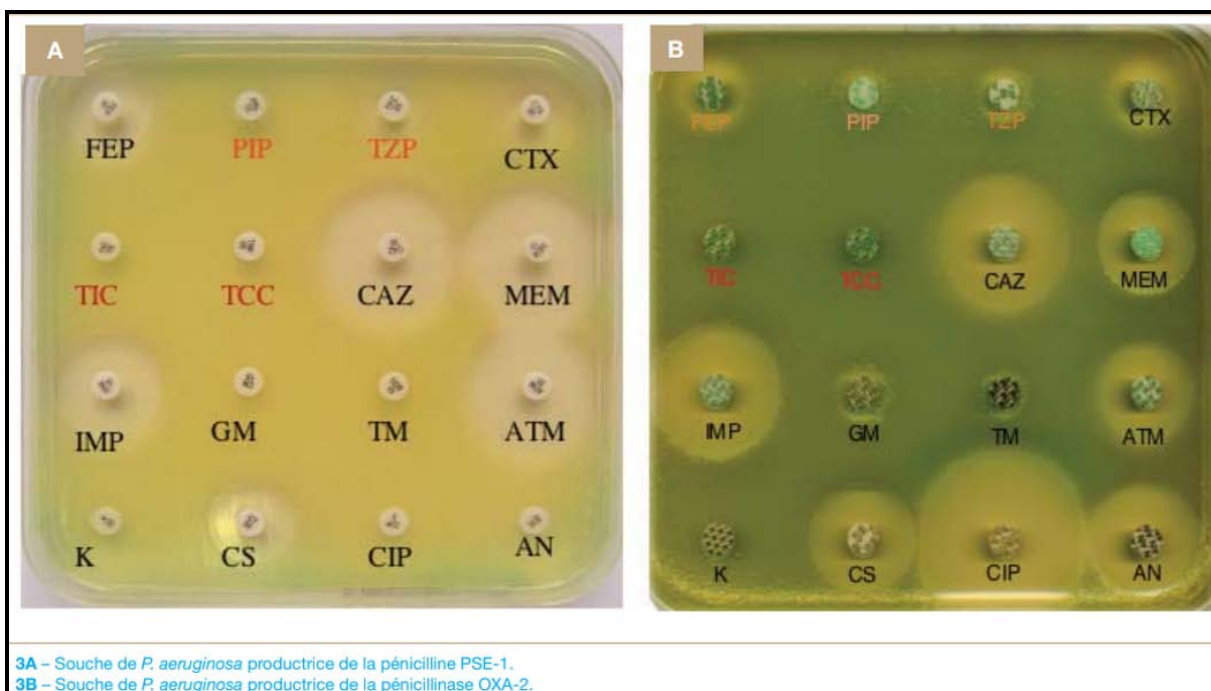


Figure 91: Phénotype pénicillinase, classes A et D

Source : Mérens (2012)

TIC : Ticarcilline, PIP : Pipéracilline, TZP : Pipéracilline/Tazobactam, TCC : Ticarcilline/Acide Clavulanique, CTX : Céfotaxime, CAZ : Ceftazidime, FEP : Céfépime, IPM : Imipénème, MEM : Méropénème, GM : Gentamicine, TM : Tobramycine, AN : Amikacine, K : Kanamycine CIP : Ciprofloxacin, ATM : Aztréonam, CS : Colistine

❖ **Hyperproduction de céphalosporinase inducible AmpC**

Conférant une résistance à **toutes les β -lactamines à l'exception des carbapénèmes** (Cf. Figure 92).

La céfépime résiste en général mieux à l'hydrolyse par AmpC que la ceftazidime. La différence des diamètres d'inhibition autour des disques de céfépime (S/I) et de ceftazidime (I/R) peut être un indicateur intéressant de la surproduction de AmpC sous réserve que d'autres mécanismes, notamment d'efflux actif (MexXY/OprM), n'interfèrent pas avec ce phénotype.

De même, la ceftazidime est plus touchée que l'aztréonam, alors que la pipéracilline est plus touchée que la ticarcilline.

Ce phénotype de résistance est très fréquent, c'est le mécanisme de résistance principal aux céphalosporines anti-pseudomonas chez *P. aeruginosa* (Mérens, 2012).



Figure 92: Phénotype d'hyperproduction de céphalosporinase naturelle AmpC

Source : Mérens (2012)

TIC : Ticarcilline, PIP : Pipéracilline, TZP : Pipéracilline/Tazobactam, TCC : Ticarcilline/Acide Clavulanique, CTX : Céfotaxime, CAZ : Ceftazidime, FEP : Céfépime, IPM : Imipénème, MEM : Méropénème, GM : Gentamicine, TM : Tobramycine, AN : Amikacine, K : Kanamycine CIP : Ciprofloxacine, ATM : Aztréonam, CS : Colistine, FOS : Fosmycine, SXT : Triméthoprime/Sulfaméthoxazole

❖ **BLSE :**

Conférant une résistance aux β -lactamines y compris les C3G, C4G (à l'exception des carbapénèmes) et variable aux IBL selon la classe de ces enzymes :

- Classe A : peuvent être **inhibé(e) par IBL (ceftazidime-tazobactame et ceftolozane-tazobactame)** (Cf. Figure 93).
- Classe D : **résistants aux IBL** (Cf. Figure 94) (Mérens, 2012).

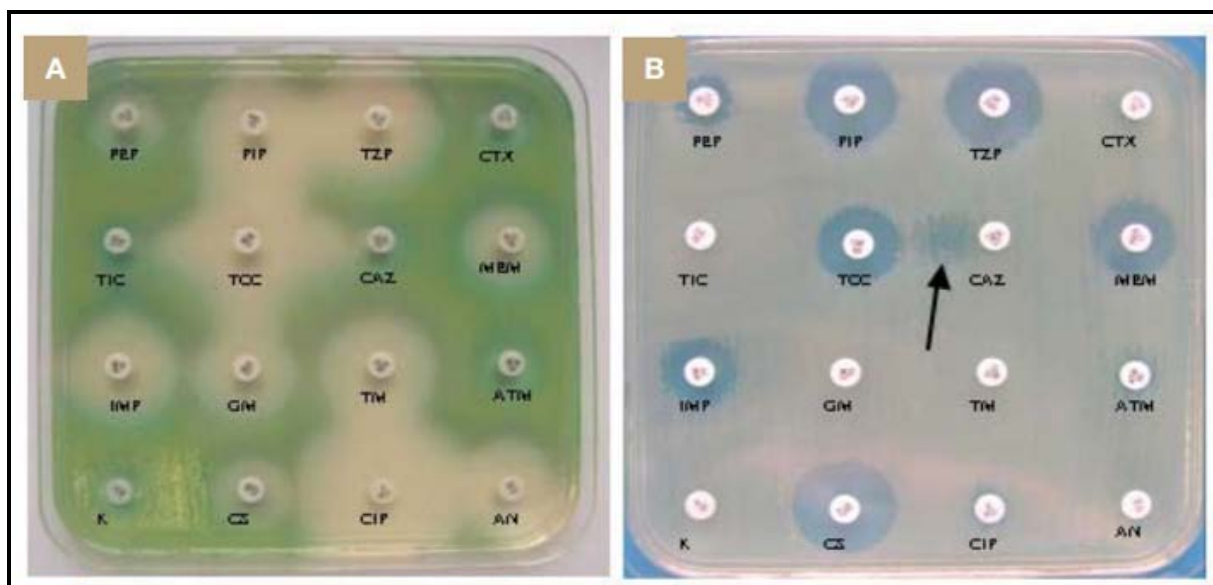


Figure 93: *P. aeruginosa*, phénotype BLSE de classe A de Ambler

Source : Mérens (2012)

TIC : Ticarcilline, PIP : Pipéracilline, TZP : Pipéracilline/Tazobactam, TCC : Ticarcilline/Acide clavulanique, CTX : Céfotaxime, CAZ : Ceftazidime, FEP : Céfépime, IMP : Imipénème, MEM : Méropénème, GM : Gentamicine, TM : Tobramycine, AN : Amikacine, K : Kanamycine CIP : Ciprofloxacin, ATM : Aztréonam, CS : Colistine



Figure 94: Souche de *P. aeruginosa* productrice de carbapénèmase classe D

Source : Mérens (2012)

TIC : Ticarcilline, PIP : Pipéracilline, TZP : Pipéracilline/Tazobactam, TCC : Ticarcilline/Acide Clavulanique, CTX : Céfotaxime, CAZ : Ceftazidime, FEP : Céfépime, IMP : Imipénème, MEM : Méropénème, GM : Gentamicine, TM : Tobramycine, AN : Amikacine, K : Kanamycine, CIP : Ciprofloxacine, ATM : Aztréonam, CS : Colistine

❖ **Carbapénèmases:**

Les carbapénèmases les plus répandues et les plus significatives chez *P. aeruginosa* sont des métallob β -lactamases (classe B de Ambler) : IMP–NDM–VIM etc, qui **hydrolysent toutes les β -lactamines y compris les nouveaux IBL** (ex : ceftazidime–avibactam et ceftolozane–tazobactam) à l'exception de l'**aztréonam** (Cf. Figure 95).

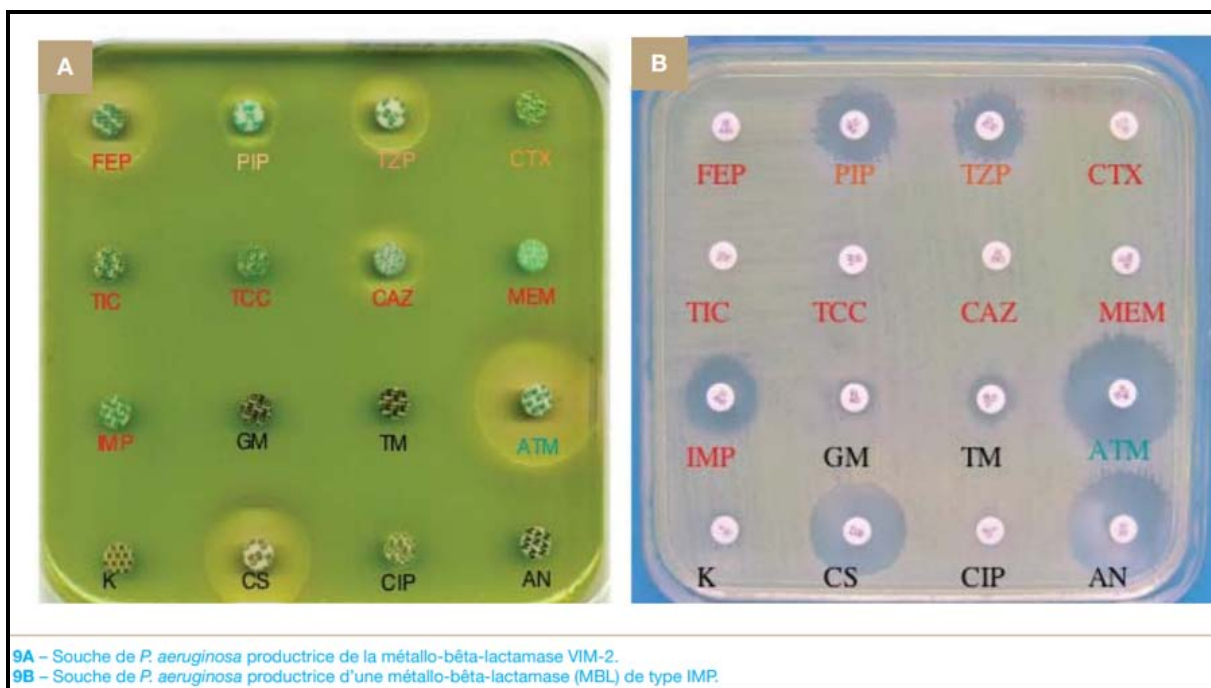


Figure 95: *P. aeruginosa*, phénotype carbapénèmase

Source : Mérens (2012)

TIC : Ticarcilline, PIP : Pipéracilline, TZP : Pipéracilline/Tazobactam, TCC : Ticarcilline/Acide Clavulanique, CTX : Céfotaxime, CAZ : Ceftazidime, FEP : Céfépime, IMP : Imipénème, MEM : Méropénème, GM : Gentamicine, TM : Tobramycine, AN : Amikacine, K : Kanamycine, CIP : Ciprofloxacine, ATM : Aztréonam, CS : Colistine

2) Imperméabilité membranaire

Phénotype « altération de la porine OprD » (Cf. Figures 96 et 97) : Ce phénotype de résistance aux carbapénèmes est à évoquer devant une souche :

- Sensible à forte posologie à la ticarcilline, pipéracilline, IBL, ceftazidime, céfépime et l'aztréonam.
- Sensible aux nouveaux IBL (ceftazidime–avibactam et ceftolozane–tazobactam)
- Intermédiaire ou résistante à l'imipénème et méropénème (Casper, 2023).

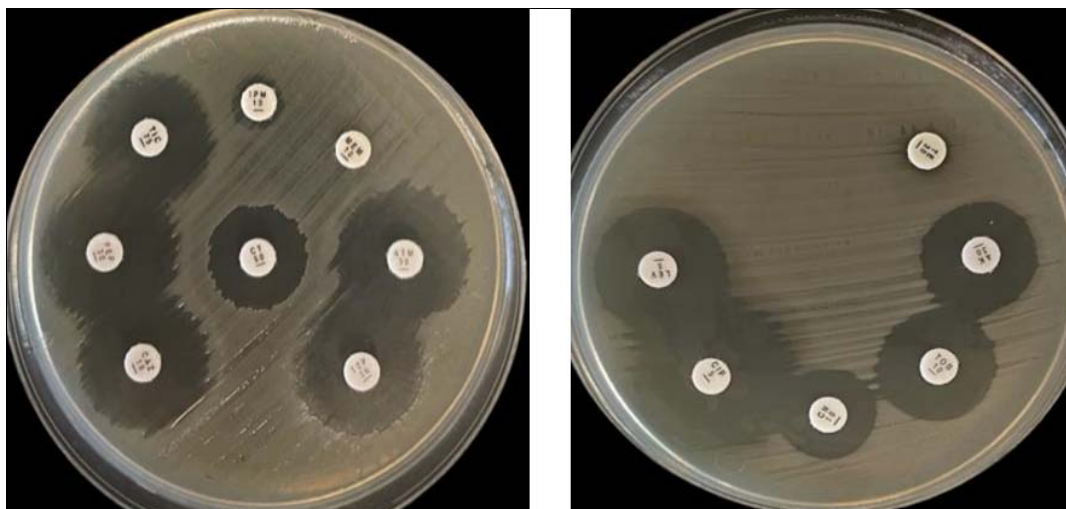


Figure 96: Souche de *Pseudomonas aeruginosa*, résistance par imperméabilité membranaire touchant les carbapénèmes, perte de porine D2

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

TIC : Ticarcilline, TZP : Pipéracilline/Tazobactam, CAZ : Ceftazidime, FEP : Céfépime, IPM : Imipénème, MEM : Méropénème, CN : Gentamicine, TOB : Tobramycine, AK : Amikacine, CIP : Ciprofloxacine, LEV : Lévofloxacine, ATM : Aztréonam, CT : Colistine, TE : Tétracyclines

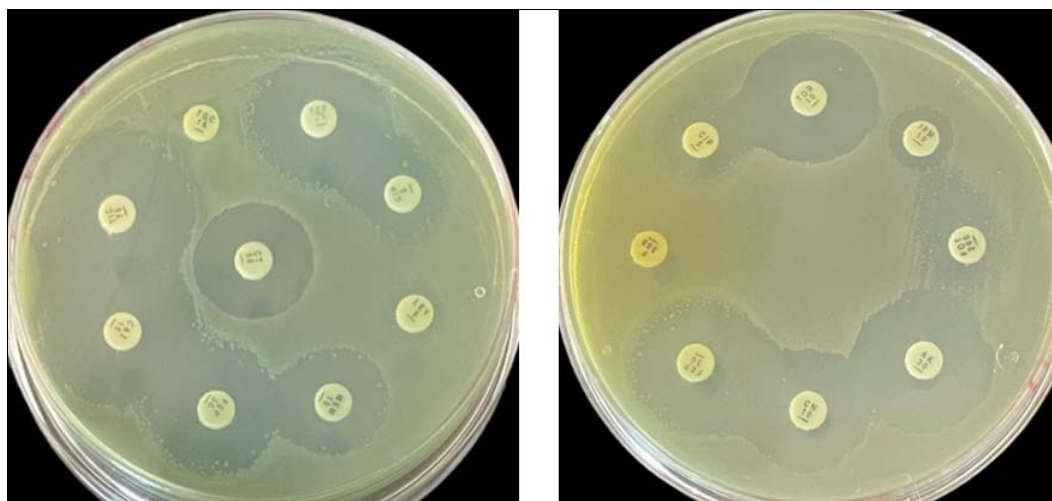


Figure 97: Souche de *Pseudomonas aeruginosa*, résistance par altération de la porine OprD(D2)

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

TIC : Ticarcilline, TZP : Pipéracilline/Tazobactam, CAZ : Ceftazidime, FEP : Céfépime, IPM : Imipénème, MEM : Méropénème, CN : Gentamicine, TOB : Tobramycine, AK : Amikacine, CIP : Ciprofloxacine, LEV : Lévofloxacine, CT : Colistine, FOT : Fosfomycine, F : Nitrofurantoin, TGC : Tigécyclines.

3) Surexpression de pompes d'efflux

Il existe plusieurs systèmes affichés dans le tableau suivant :

Tableau 39: Pompes d'efflux et résistance aux β -lactamines chez *P. aeruginosa*

ATB	MÉCANIMSE		
	MexAB	MexCD	MexXY
Pénicillines	R	R	R
Céphalosporines	R	S	R
Aztréonam	R	R	S
Céfépime	S	R	R
Imipénème	S	S	S
Méropénème	R	S	R

Source : Pagès et al. (2011) , composé par nos soins

La figure ci-dessous présente un exemple du mécanisme d'efflux via la pompe MexAB :

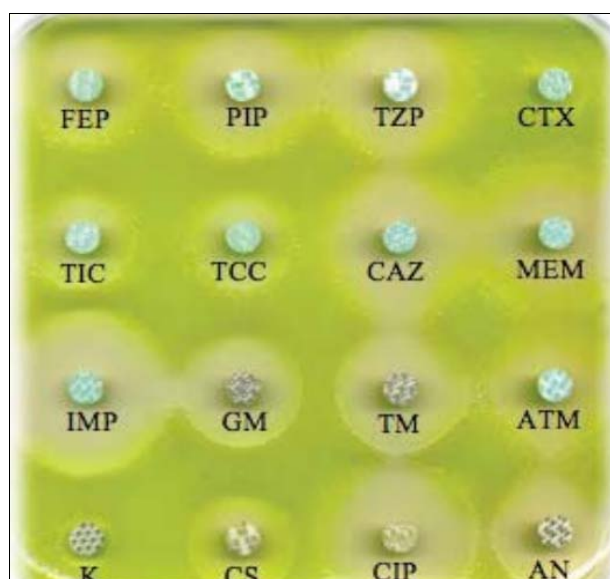


Figure 98: Phénotype hyperproduction du système d'efflux MexAB-OprM

Source : Mérens et al. (2011)

TIC : Ticarcilline, PIP : Pipéracilline, TZP : Pipéracilline/Tazobactam, TCC : Ticarcilline/Acide Clavulanique, CTX : Céfotaxime, CAZ : Ceftazidime, FEP : Céfépime, IMP : Imipénème, MEM : Méropénème, GM : Gentamicine, TM : Tobramycine, AN : Amikacine, K : Kanamycine, CIP : Ciprofloxacine, ATM : Aztréonam, CS : Colistine

Le tableau suivant présente les phénotypes de résistance acquise de *P. aeruginosa* aux β -lactamines :

Tableau 40: Résistance acquise aux β -lactamines chez *P. aeruginosa*

	Suproduction AmpC	Pénicillinase		BLSE		Carbapénèmase	Imperméabilité	Ef-flux
		A	D	A	D			
TIC	R	R		R		R	SFP	SFP/R
PIP	R	R		R		R	SFP	SFP
TZP	R	SFP/R	R	R		R	SFP	SFP
Ceftazidime	S/R	SFP		R		R	SFP	SFP
Céfépime	S/R	SFP	S/R	R		R	SFP	SFP
Cefta/avi	R	S		SF	R	R	S	S
Cefto/tazo	R	S		SF	R	R	S	S
AZT	S/R	SFP		SFP/R		SFP/R	SFP	SFP/R
IMP	S	SFP		SFP		R	SFP/R	SFP
MEM	S	S		S		R	SFP/R	SFP/R
Céfiderocol	S	S		SFP/R		R	S	S

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

❖ Pour les pénicillines

La ticarcilline et l'association ticarcilline-acide clavulanique sont utilisés pour la détection de la céphalosporinase inductible :

- Si les souches sont considérées comme sensibles « à forte posologie » à la ticarcilline et résistantes pour l'association ticarcilline-acide clavulanique, ceci est dû à l'induction de la céphalosporinase par l'acide clavulanique (antagonisme). Il n'y a pas lieu de modifier la catégorisation de la ticarcilline ni de l'association ticarcilline-acide clavulanique (CA-SFM / EUCAST, 2023).

❖ Pour les céphalosporines

Il est recommandé de ne pas rendre sur le compte rendu transmis au clinicien les résultats (l'interprétation clinique ou les valeurs de CMI) des associations ceftazidime-avibactam et ceftolozane-tazobactam si la souche est « sensible à forte posologie » à la ceftazidime.

Une synergie entre un disque contenant de l'acide clavulanique et un disque de ceftazidime, d'aztréonam ou de céfépime permet la détection de certaines β -lactamases à spectre étendu (BLSE)(CA-SFM / EUCAST, 2023).

❖ Pour les carbapénèmes

Afin de limiter l'usage abusif du méropénème, il est proposé de ne pas rendre sur le compte rendu transmis au clinicien le résultat du méropénème (l'interprétation clinique ou les valeurs de CMI) si une ou plusieurs autres β -lactamines de spectre plus étroit (ticarcilline et pipéracilline \pm inhibiteurs, ceftazidime, céfépime, aztréonam) sont catégorisées « sensibles à forte posologie ».

Il est également recommandé de ne pas rendre sur le compte rendu transmis au clinicien le résultat (l'interprétation clinique ou les valeurs de CMI) de l'association imipénème-relebactam si la souche est « sensible à forte posologie » à l'imipénème, ou de l'association méropénème-vaborbactam si la souche est sensible au méropénème.

Une résistance isolée aux carbapénèmes correspond à une imperméabilité spécifique. Cette résistance n'est pas croisée avec les autres β -lactamines (CA-SFM / EUCAST, 2023).

Interprétation de l'antibiogramme et réponse au clinicien

Le traitement de *P. aeruginosa* nécessite :

Tableau 41: Traitement de *P. aeruginosa* (β-lactamines)

ATB	Posologie standard	Forte posologie	Dose recommandée		
Ticarcilline		X	3 g toutes les 4 h en perfusion de 30 min		
Pipéracilline		X	Administration discontinuée en perfusions prolongées : 4 g toutes les 6 h en perfusions de 3 h	Administration continue : 12 g/jour [stabilité jusqu'à 24 h] après dose de charge de 4 g en perfusion de 30 min	
Pipéracilline-tazobactam		X	4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam, toutes les 6 h en perfusions de 3 h		
Ceftazidime		X	Administration discontinuée en perfusions courtes : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	Administration discontinuée en perfusions prolongées : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 4 h	Administration continue : 4 g/jour [stabilité jusqu'à 8 h] après dose de charge de 2 g en perfusion de 30 min
Céfépime		X	Administration discontinuée en perfusions courtes : 2 g toutes les 6 h en perfusions de 30 min	Administration discontinuée en perfusions prolongées : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 4 h	Administration continue : 6 g/jour [stabilité jusqu'à 8 h] après dose de charge de 2 g en perfusion de 30 min
Céfiderocol	X		2 g toutes les 8 h en perfusions de 3 h		
Ceftolozane-tazobactam	X		Pour les infections intra-abdominales et infections urinaires : 1 g ceftolozane + 0,5 g tazobactam	Pour les pneumonies nosocomiales : 2 g ceftolozane + 1 g tazobactam	
			Toutes les 8 h en perfusions de 1 h		
Imipénème		X	1 g toutes les 6 h en perfusions de 30 min		
Méropénème	X		1 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min		
Aztréonam		X	Administration discontinuée en perfusions prolongées : 2 g toutes les 6 h en perfusions de 3 h	Administration continue : 6 g/jour [stabilité jusqu'à 24 h] après dose de charge de 2 g en perfusion de 30 min	

Source : CA-SFM / EUCAST (2023), composé par nos soins

ii. Résistance aux autres familles d'antibiotiques

a. Pour les fluoroquinolones

La résistance aux fluoroquinolones est essentiellement due à deux mécanismes :

- Modification de la cible : Mutations dans la sous-unité GyrA de l'ADN gyrase
- Efflux (Cf. Tableau 42)

Le phénotype sauvage est résistant aux quinolones de 1^{ère} génération, seuls la ciprofloxacine et la lévofloxacine ont une activité in vivo (Jehl et al., 2012).

La ciprofloxacine et dans une moindre mesure la lévofloxacine sont les fluoroquinolones possédant la meilleure activité intrinsèque sur *P. aeruginosa* (Mérens et al., 2011).

Tableau 42: Pompes d'efflux et résistance aux fluoroquinolones chez *P. aeruginosa*

	MÉCANISME						
	MexAB	MexCD	MexEF	MexGH	MexJK	MexXY	MexVW
Fluoroquinolones	R						

Source : Pagès et al. (2011) , composé par nos soins

Interprétation de l'antibiogramme et réponse au clinicien

Le traitement de *P. aeruginosa* nécessite :

Tableau 43: Traitement de *P. aeruginosa* (fluoroquinolones)

ATB	Posologie standard	Forte posologie	Dose recommandée
Ciprofloxacine		X	0,75 g per os toutes les 12 h 0,4 g par voie iv toutes les 8 h
Lévofloxacine		X	0,5 g per os ou IV toutes les 12 h

Source : CA-SFM / EUCAST (2023), composé par nos soins

b. Pour les aminosides

Le mécanisme le plus fréquent est l'inactivation enzymatique par la production d'enzymes stéréo-spécifiques capables de modifier des fonctions bien précises sur les molécules d'aminosides, empêchant ces dernières de se fixer sur le ribosome. Trois classes

d'enzymes ont été décrites, à savoir les aminosides–N–amino–acétyl transférases (AAC), les aminosides–o–nucléotidyl transférases (ANT) et les aminosides–o–phosphotransférases (APH).

les enzymes modificatrices confèrent une résistance de haut niveau à un ou plusieurs aminosides (Mérens et al., 2011).

Pseudomonas aeruginosa présente une résistance naturelle à la kanamycine et à la néomycine en raison de la présence chromosomique d'une enzyme APH (3) –II.

Une résistance de bas niveau aux aminosides est en général liée à la surproduction de la pompe d'efflux MexXY (OprM).

Une résistance de haut niveau aux aminosides est le plus souvent liée à des enzymes modifiant de façon variable les différents aminosides par nucléotidylation (O–nucléotidyltransférase), phosphorylation (O–phosphotransférase) ou acétylation (N–amino acétyltransférase). Les gènes codant pour ces enzymes modificatrices peuvent être portés par des plasmides, des transposons et/ou des intégrons et la dissémination par transferts horizontaux de la résistance enzymatique est fréquente. Ces enzymes inactivent plus souvent la gentamicine et la tobramycine que l'amikacine (Mérens, 2012).

A retenir :

❖ **Pour les β -lactamines :**

- ✓ *Pseudomonas aeruginosa* est naturellement résistant à plusieurs antibiotiques : **Amoxicilline–acide clavulanique, Céphalosporines de 1^{ère} et 2^{ème} génération, céfotaxime, ceftriaxone, ertapénème, pénicilline G, oxacilline, macrolides, kétolides, lincosamides, streptogramines, acide fusidique, glycopeptides, oxazolidinones, lipoglycopeptides, rifampicine, triméthoprime–sulfaméthoxazole, triméthoprime, kanamycine, néomycine, tétracycline, doxycycline, tigécycline, minocycline et chloramphénicol.**
- ✓ Il est naturellement sensible aux carboxypénicillines, uréidopénicillines et à certaines C3G (cefsulodine, ceftazidime), au céfépime, l'aztréonam et aux autres carbapénèmes (imipénème, méropénème).
- ✓ Le traitement de *P. aeruginosa* repose sur :

Tableau 44: Traitement de *P. aeruginosa* (β-lactamines)

ATB	Posologie standard	Forte posologie	Dose recommandée		
Ticarcilline		X	3 g toutes les 4 h en perfusion de 30 min		
Pipéracilline		X	Administration discontinue en perfusions prolongées : 4 g toutes les 6 h en perfusions de 3 h	Administration continue : 12 g/jour [stabilité jusqu'à 24 h] après dose de charge de 4 g en perfusion de 30 min	
Pipéracilline-tazobactam		X	4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam, toutes les 6 h en perfusions de 3 h		
Ceftazidime		X	Administration discontinue en perfusions courtes : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	Administration discontinue en perfusions prolongées : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 4 h	Administration continue : 4 g/jour [stabilité jusqu'à 8 h] après dose de charge de 2 g en perfusion de 30 min
Céfépime		X	Administration discontinue en perfusions courtes : 2 g toutes les 6 h en perfusions de 30 min	Administration discontinue en perfusions prolongées : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 4 h	Administration continue : 6 g/jour [stabilité jusqu'à 8 h] après dose de charge de 2 g en perfusion de 30 min
Céfiderocol	X		2 g toutes les 8 h en perfusions de 3 h		
Ceftolozane-tazobactam	X		Pour les infections intra-abdominales et infections urinaires : 1 g ceftolozane + 0,5 g tazobactam	Pour les pneumonies nosocomiales : 2 g ceftolozane + 1 g tazobactam	
			Toutes les 8 h en perfusions de 1 h		
Imipénème		X	1 g toutes les 6 h en perfusions de 30 min		
Méropénème	X		1 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min		
Aztréonam		X	Administration discontinue en perfusions prolongées : 2 g toutes les 6 h en perfusions de 3 h	Administration continue : 6 g/jour [stabilité jusqu'à 24 h] après dose de charge de 2 g en perfusion de 30 min	

- ✓ Si les souches sont catégorisées sensibles « à forte posologie » à la ticarcilline et résistantes pour l'association ticarcilline-acide clavulanique, ces souches sont productrices de céphalosporinase inducible.
- ✓ Si les souches sont catégorisées résistantes pour l'imipénème et l'association ceftolozane-tazobactam, elles sont productrices de carbapénèmase.
- ✓ La détection de certaines BLSE peut être réalisée par l'apparition d'une synergie entre le disque de l'acide clavulanique et le disque de ceftazidime, d'aztréonam ou de céfépime.
- ✓ Le tableau suivant présente les phénotypes de résistance acquise de *P. aeruginosa* aux autres antibiotiques :

Tableau 45:les principaux phénotypes de résistance acquise aux autres antibiotiques chez *Pseudomonas aeruginosa*

ATB	MÉCANISME
Amikacine, Tobramycine	Enzymes (AAC, ANT, APH)
Ciprofloxacine, Lévofloxacine	Topoisomérase et efflux
Fosfomycine	Mutants système de transport
Colistine	Modifications LPS

❖ Pour les fluoroquinolones :

- ✓ La ciprofloxacine et la lévofloxacine ont une activité in vivo.
- ✓ Ces deux molécules ne doivent pas être utilisées en monothérapie dans le traitement des infections à *P. aeruginosa* (sauf urinaires basses).
- ✓ Le traitement de *P. aeruginosa* repose sur :

Tableau 46:Traitement de *P. aeruginosa* (fluoroquinolones)

ATB	Posologie standard	Forte posologie	Dose recommandée
Ciprofloxacine		X	0,75 g per os toutes les 12 h 0,4 g par voie iv toutes les 8 h
Lévofloxacine		X	0,5 g per os ou IV toutes les 12 h

❖ Pour les aminosides :

- ✓ *P. aeruginosa* est naturellement résistant aux aminosides.

b. Interprétation de l'antibiogramme de *Acinetobacter baumannii*

En plus des résistances communes des BGN non fermentaires aux antibiotiques cités ci-dessus (Amoxicilline-acide clavulanique, céphalosporines de 1^{ère} et 2^{ème} génération, céfotaxime, ceftriaxone et ertapénème), le genre *Acinetobacter baumannii* présente une résistance à :

- Pénicillines A, M, G, triméthoprime, aztréonam, mécillinam, fosfomycine, tétracycline, doxycycline, acide fusidique, glycopeptides et chloramphénicol (Cf. Figure 99) (CA-SFM / EUCAST, 2023) (Casper, 2023)

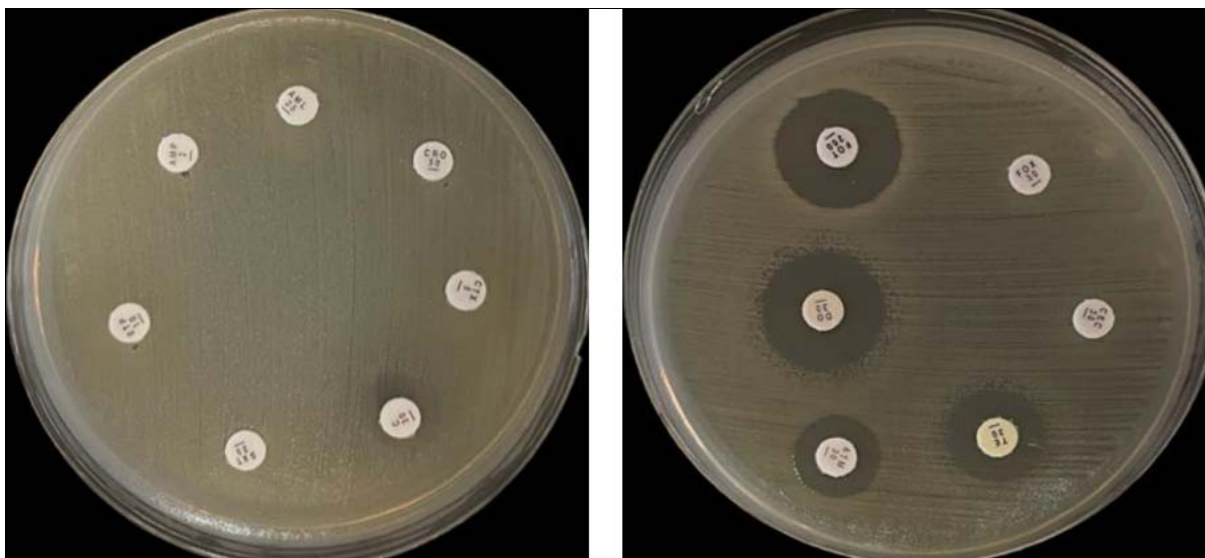


Figure 99: Résistances naturelles de *Acinetobacter baumannii*

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

AMP : Ampicilline, AML : Amoxicilline, CEC : Céfaclor, FOX : Céfoxitine, CRO : Ceftriaxone, CTX : Céfotaxime, ERT : Ertapénème, ATM : Aztréonam, SXT : Sulfaméthoxazole, TE : Tétracycline, FOT : Fosfomycine, QD : Quinupristine-Dalfopristine

Quels sont les antibiotiques à tester ?

Le tableau ci-dessous comprend la liste d'antibiotiques à tester pour *Acinetobacter baumannii* selon l'EUCAST (Cf. Tableau 47).

Tableau 47: Liste d'antibiotiques à tester pour *Acinetobacter baumannii*

LISTE D'ANTIBIOTIQUES	
Ticarcilline	Ciprofloxacine
Pipéracilline	Lévofloxacine
Pipéracilline-tazobactam	Gentamicine
Ampicilline-sulbactam	Tobramycine
Ceftazidime	Amikacine
Céfépime	Triméthoprim-sulfaméthoxazole
Céfiderocol	Tétracycline (dépistage)
Imipénème	Colistine
Méropénème	Tigécycline

Source : CA-SFM / EUCAST (2023)

i. **Résistance aux β -lactamines**

a. **Phénotype sauvage ou sensible**

Ce phénotype est caractérisé par la sensibilité à la **ticarcilline**, **pipéracilline** (absence de différence avec les inhibiteurs), au **sulbactam**, aux **C3G** et aux **carbapénèmes** (Decré, 2012).

b. **Résistance acquise**

La résistance acquise de *Acinetobacter baumannii* est essentiellement due à :

- Inactivation enzymatique : Production de pénicillinase, d'une β -lactamase de type céphalosporinase non inductible, BLSE et carbapénémases.
- Imperméabilité membranaire (peu de porines).
- Efflux (Decré, 2012).

1) **Inactivation enzymatique**

La résistance aux β -lactamines est dominée par la production de β -lactamases à la fois chromosomiques ou acquises :

❖ **Pénicillinase :**

Ce phénotype confère une résistance à :

- L'**ampicilline**, **ticarcilline**, **pipéracilline** et de manière variable aux **IBL (Amoxicilline-clavulanate et pipéracilline-tazobactam)**.

Et une sensibilité aux autres β -lactamines à l'exception de l'aztréonam qui peut être intermédiaire (Decré, 2012).

❖ **Hyperproduction de céphalosporinase :**

Conférant une résistance à :

- L'ampicilline, ticarcilline, pipéracilline, pipéracilline-tazobactame, amoxicilline-clavulanate, céfotaxime, ceftazidime, céfépime et l'aztréonam (Casper, 2023).

❖ **Pénicillinase + céphalosporinase :**

Ce phénotype confère une résistance à :

- L'ampicilline, ticarcilline, pipéracilline, amoxicilline-clavulanate, ticarcilline-clavulanate, céfotaxime et l'aztréoname, et de manière variable à la pipéracilline-tazobactam, ceftazidime et céfépime (I/R) tout en restant sensible aux carbapénèmes (Decré, 2012).

❖ **BLSE :**

Conférant une résistance à l'ensemble des β -lactamines à l'exception des carbapénèmes, et de manière variable aux IBL (I/R) (Decré, 2012).

❖ **Carbapénémase :**

Conférant une résistance à la ticarcilline, pipéracilline, pipéracilline-tazobactam, ticarcilline-clavulanate et de manière variable à la céfépime, ceftazidime et l'imipénème selon leurs classes :

- Classes A et B : les souches de ces classes sont résistantes à la céfépime, ceftazidime et l'imipénème et restent sensibles à l'aztréonam (Cf. Figure 100) (Jehl et al., 2012).
- Classe D : les souches de ces classes sont sensibles à la céfépime, ceftazidime et résistantes de manière variable à l'imipénème (Casper, 2023).

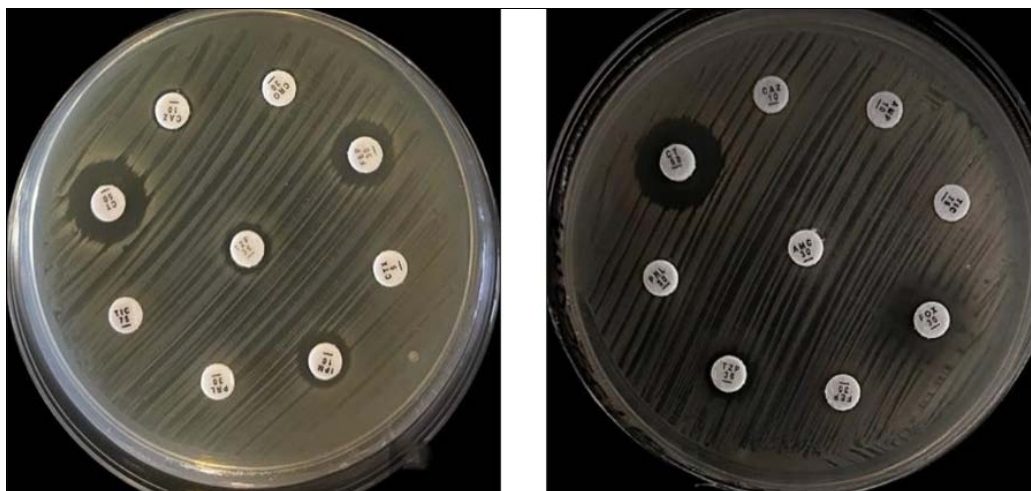


Figure 100: Souches de *Acinetobacter baumannii* productrices de carbapénèmase classe B
Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

AMP : Ampicilline, TIC : Ticarcilline, PRL : Pipéracilline, AMC : Amoxicilline–Acide Clavulanique, TZP : Pipéracilline/Tazobactam, FOX : Céfoxitine, CAZ : Ceftazidime, CTX : Céfotaxime, CRO : Ceftriaxone, FEP : Céfépime, IPM : Imipénème, MEM : Méropénème, CT : Colistine

2) Imperméabilité membranaire

Ce phénotype confère une résistance de bas niveau par perte ou diminution d'expression de porines et l'augmentation des concentrations minimales inhibitrices des carbapénèmes pouvant détecter une résistance à l'imipénème (Decré, 2012).

3) Efflux

Mécanisme rare, sa surexpression confère une résistance de bas niveau intrinsèque à spectre large touchant la **tygécycline**, **céfépime** et les **carbapénèmes** selon le système d'efflux Ade ABC (Decré, 2012).

ii. **Résistance aux fluoroquinolones**

La résistance aux fluoroquinolones est essentiellement due à deux mécanismes :

- Modification de la cible : Mutations dans la sous-unité GyrA et parC de l'ADN gyrase et la topoisomérase IV.
- Efflux : types RND (AdeABC, AdeIJK) et MATE (AdeM) (Decré, 2012).

La résistance aux fluoroquinolones (*Cf.* Figure 101) est croisée entre les différentes molécules, mais son niveau d'expression peut varier pour chaque molécule (CA-SFM / EUCAST, 2023).

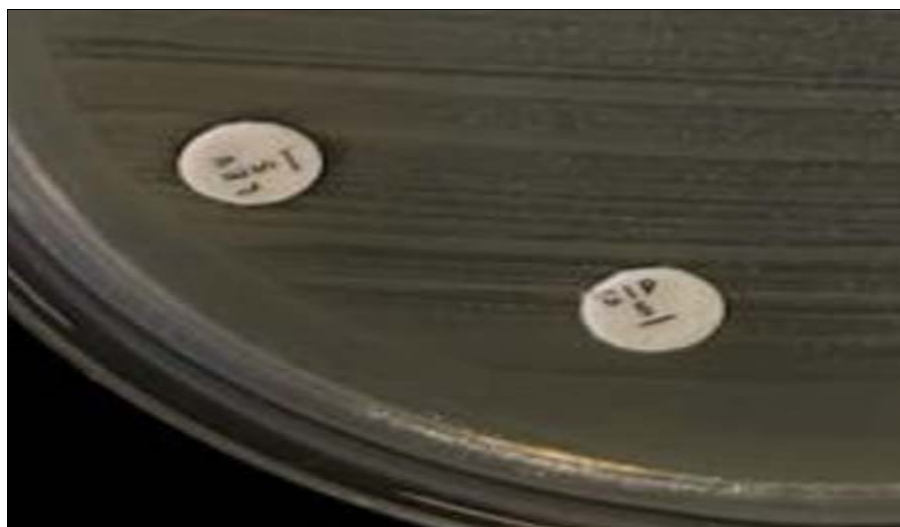


Figure 101: Souche de *Acinetobacter baumannii* résistante aux fluoroquinolones

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

CIP : Ciprofloxacine, LEV : Lévofloxacine.

iii. Résistance aux aminosides

La résistance aux aminosides (*Cf.* Figure 102) est essentiellement liée à la production d'enzymes inactivatrices (*Cf.* Tableau 48).

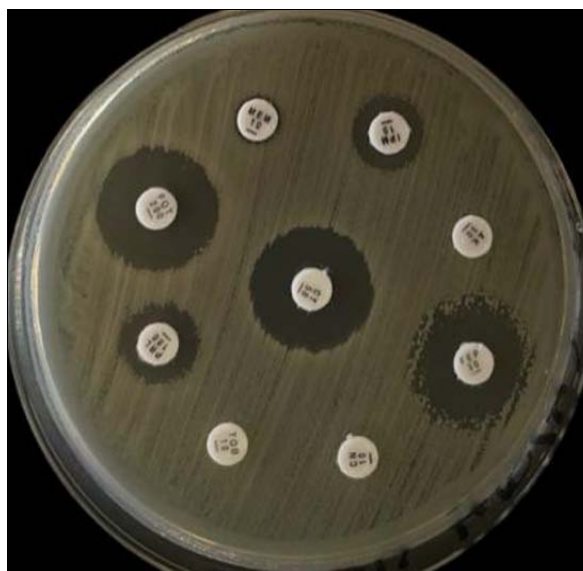


Figure 102: Souche de *Acinetobacter baumannii* résistante aux aminosides

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

TIC : Ticarcilline, PRL : Pipéracilline, TAZ : Pipéracilline/Tazobactam, FEP : Céfépime, IPM : Imipénème, MEM : Méropénème, CN : Gentamicine, TOB : Tobramycine, AK : Amikacine, CIP : Ciprofloxacine, LEV : Lévofloxacine, CT : Colistine, FOT : Fosfomycine

Tableau 48:Enzymes inactivatrices des aminosides chez *A. baumannii*

	Gentamicine (G) Netilmicine (N) Amikacine (A) Tobramycine (T) Néomycine (Neo) Isepamicine (I)	Substrats
Acétylases	AAC(3)-I	G
	AAC(3)-II	GTN
	AAC(6'')-I	TNA
	AAC(6'')-II	GTN
Adénylases	ANT(2'')-I	GT
Phosphorylases	APH(3'')-I	KNeo
	APH(3'')-VI	KNeo AI
Méthylase	Arm A	GTA
16S RNA (rRNA)	Rmt A	GTAN

Source : Zhou et al. (2010)

iv. **Résistance à la colistine**

La voie commune menant à la résistance aux polymyxines chez les BGN est la neutralisation des charges négatives de la membrane externe à travers les modifications du lipide A (L. Mayers et al., 2017).

La résistance à la colistine chez *A. baumannii* (Cf. Figure 103) est due à :

- Modification du LPS : Si CMI entre 4 et 256 mg/l, le niveau de résistance dépend du nombre de mutation ou par addition de groupements phosphoéthanolamine (pEtN) au lipide A ou galactosamine.
- Perte du LPS : par mutations affectant les gènes clés impliqués dans la biosynthèse du lipide A, tels que *lpxA*, *lpxC* ou *lpxD* (Novović & Jovčić, 2023)

L'efflux est très rare dans ce cas (Chebbi, 2018).

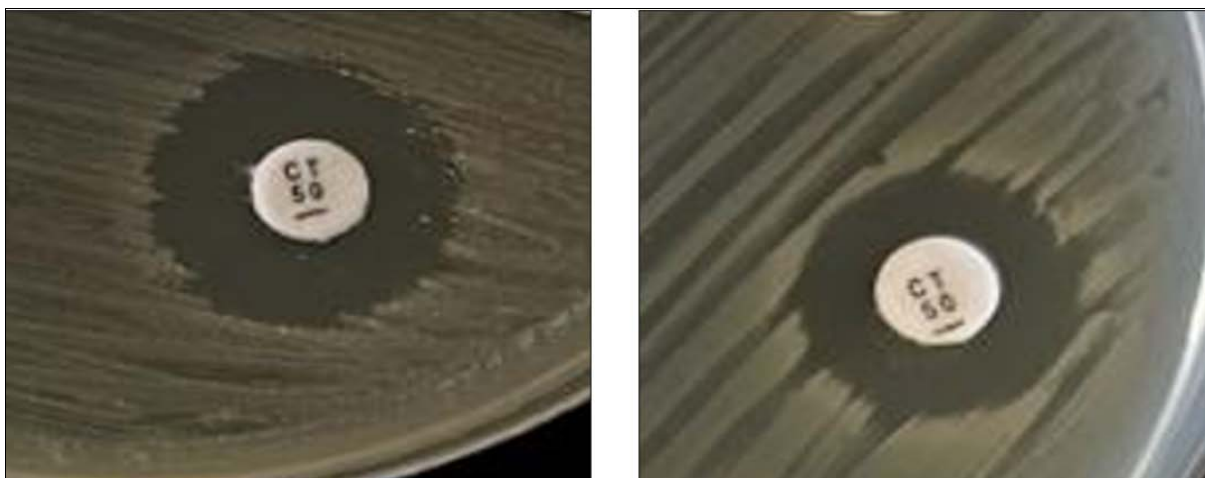


Figure 103:Exemples de souches de *A. baumannii* résistantes à la colistine

Source : Laboratoire de microbiologie HMA (2024)

A retenir :

❖ Pour les β -lactamines :

- ✓ *Acinetobacter baumannii* est naturellement résistant à plusieurs antibiotiques : Amoxicilline-acide clavulanique, céphalosporines de 1^{ère} et 2^{ème} génération, céfotaxime, ceftriaxone, ertapénème, pénicillines A, M, G, triméthoprime, aztréonam, mécillinam, fosfomycine, tétracycline, doxycycline, acide fusidique, glycopeptides et chloramphénicol.
- ✓ Le tableau suivant présente les principaux phénotypes de résistance aux β -lactamines chez *Acinetobacter baumannii* :

Tableau 49:Résistance acquise aux β -lactamines chez *Acinetobacter baumannii*

	Pénicillinase	céphalosporinase surexprimée	BLSE	Carbapénèmase	
				A/B	D
TIC	R	R	R	R	
PIP	R	R	R	R	
TZP	R	R	I/R	R	
CAZ	S	R	R	R	S
FEP	S	R	R	R	S
AZT	S/I	R	R	S	S
IMP	S	S	S	R	R/I



RECOMMANDATIONS



1. L'antibiothérapie doit être adaptée selon le contexte, vu que le profil épidémiologique des bactéries peut varier d'une région à une autre. Il est donc essentiel d'adapter le traitement aux spécificités bactériologiques locales.
2. Il est impératif de limiter l'usage abusif des antibiotiques en les prescrivant uniquement lorsque cela est nécessaire et sous prescription médicale.
3. Chaque antibiotique doit être utilisé conformément aux recommandations médicales et la durée du traitement doit être respectée scrupuleusement pour éviter l'apparition de résistances et de complications.
4. La prescription probabiliste de l'antibiothérapie doit être limitée à certaines situations spécifiques et elle doit être adaptée dès que les résultats de l'antibiogramme sont disponibles afin d'optimiser l'efficacité du traitement.



BIBLIOGRAPHIE



1. **Aarestrup, F. (2006).**
Antimicrobial Resistance in Bacteria of Animal Origin. <https://scihub.se/10.3201/eid1207.060503>
2. **Aguirre, E. (2020).**
An International Model for Antibiotics Regulation. *JSTOR*.
3. **Azucena, E., & Mobashery, S. (2001).**
Aminoglycoside-modifying enzymes: Mechanisms of catalytic processes and inhibition. *Drug Resistance Updates*, 4(2), 106-117. <https://doi.org/10.1054/drup.2001.0197>
4. **Babic, M., Hujer, A., & Bonomo, R. (2006).**
What's new in antibiotic resistance? Focus on beta-lactamases. *Drug Resistance Updates*, 9(3), 142-156. <https://doi.org/10.1016/j.drup.2006.05.005>
5. **Baquer, F., Giraudon, E., & Jehl, F. (2021).** Bactéries multirésistantes et hautement résistantes émergentes : Définition et mécanismes de résistance d'intérêt épidémiologique. *Revue Franco-phonie des Laboratoires*, 2021(537), 28-36. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(22\)00030-2](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(22)00030-2)
6. **Bauer, A. W., Kirby, W. M. M., Sherris, J. C., & Turck, M. (1966).**
Antibiotic Susceptibility Testing by a Standardized Single Disk Method. *American Journal of Clinical Pathology*, 45(4-ts), 493-496. <https://doi.org/10.1093/ajcp/45.4-ts.493>
7. **Biomnis. (2016).**
PNEUMOCOCCIE. *Biologie médicale spécialisée.* <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/PNEUMOCOCCIE.pdf>
8. **Biorad. (2014).**
Détection rapide de la résistance aux céphalosporines de troisième génération chez les entérobactéries. https://commerce.biorad.com/webroot/web/pdf/inserts/CDG/fr/68250_881150_FR.pdf
9. **Bourdon, N. (2011).**
Épidémiologie de la résistance aux antibiotiques chez les entérocoques en France. *Journal des Anti-infectieux*, 13(1), 2-11. <https://doi.org/10.1016/j.antinf.2010.12.002>
10. **Bru, J.-P. (2016).**
Béta Lactamases & Inhibiteurs de B lactamase à usage du clinicien.
<https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/2015/2015-j-inf-rhoalpauv-eblse-ibl-bru.pdf>
11. **Bush, K., & Jacoby, G. A. (2010).**
Updated Functional Classification of β -Lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54(3), 969-976. <https://doi.org/10.1128/AAC.01009-09>
12. **Bush, K., Jacoby, G. A., & Medeiros, A. A. (1995).**
A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 39(6), 1211-1233.
<https://doi.org/10.1128/AAC.39.6.1211>

13. Carle, S. (2009).
La résistance aux antibiotiques : Un enjeu de santé publique important ! *Le parrainage des antimicrobiens : vision 2010*.
14. CA-SFM / EUCAST. (2021). *CA-SFM / EUCAST*. https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2021/04/CASFM2021__V1.0.AVRIL_2021.pdf
15. CA-SFM / EUCAST. (2023).
CA-SFM / EUCAST. Société Française de Microbiologie Ed ; 2023.
16. CA-SFM, CAVALLO, J. D., & CHARDON, H. (2008).
COMITE DE L'ANTIBIOGRAMME DE LA SOCIETE FRANCAISE DE MICROBIOLOGIE Recommandations 2008. https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2020/07/casfm_2008.pdf
17. Casper, yvan. (2023).
Antibiogramme des bactéries à Gram négatif.
<https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/du/grenoble/du-tai-grenoble-2022-23-resistances-des-bacilles-gram-negatif-y-caspar.pdf>
18. Cattoir, V., & Leclercq, R. (2010).
Les entérocoques résistants aux glycopeptides. *médecine/sciences*, 26(11), 936-942.
<https://doi.org/10.1051/medsci/20102611936>
19. Cepheid Xpert vanA Test Kit. (2010).
Clinical Trials Arena. <https://www.clinicaltrialsarena.com/projects/cephheidxpert/>
20. CHARDON, H. (2009).
L'antibiogramme du pneumocoque.
21. Chebbi, D. Y. (2018).
Résistance à la colistine chez A. baumannii : Mécanismes et alternatives thérapeutiques.
https://www.infectiologie.org.tn/pdf_ppt_docs/seminaires/1544902584.pdf
22. Chevalier, J., Mulfinger, C., Garnotel, E., Nicolas, P., Davin-Régli, A., & Pagès, J.-M. (2008).
Identification and Evolution of Drug Efflux Pump in Clinical Enterobacter aerogenes Strains Isolated in 1995 and 2003. *PLoS ONE*, 3(9), e3203.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003203>
23. CLSI. (2020).
Clinical and laboratory Standards Institute.
24. CLSI. (2023).
Clinical and laboratory Standards Institute.
25. Daurel, C., & Leclercq, R. (2009).
L'antibiogramme de *Staphylococcus aureus*. Elsevier.
26. Decré, D. (2012).
Acinetobacter baumannii et résistance aux antibiotiques : Un modèle d'adaptation. Elsevier.
27. Dejoies, L. (2022).
Rôles d'ARN régulateurs exprimés par Enterococcus faecium et Staphylococcus aureus en réponse au stress antiseptique.

28. Demoré, B. (2018).
Elsevier antibiotiques.
29. Durr, H. A., & Leipzig, N. D. (2023).
Advancements in bacteriophage therapies and delivery for bacterial infection. *Materials Advances*, 4(5), 1249-1257. <https://doi.org/10.1039/D2MA00980C>
30. ETH researchers. (2015).
Minimum Inhibitory Concentration (MIC) Test. *Swiss Anti-Bacterial & Anti-Viral Testing Laboratory, ISO Certified | MIS*. <https://microbe-investigations.com/minimum-inhibitory-concentration-test/>
31. *FilmArray Blood Culture Identification Panel—BioFire Diagnostics—Catalogue PDF | Documentation technique | Brochure.* (2015). <https://pdf.medicaexpo.fr/pdf-en/biofire-diagnostics/filmarray-blood-culture-identification-panel/93999-178136.html>
32. Fortin, D. (2019, avril 16).
Effective Use of GeneXpert Machine at Apac Hospital in Uganda Improves Identification of TB Cases. *JSI*. <https://www.jsi.com/effective-use-of-genexpert-machine-at-apac-hospital-in-uganda-improves-identification-of-tb-cases/>
33. García-Fernández, S. (2020).
Multicenter Evaluation of the New Etest Gradient Diffusion Method for Piperacillin-Tazobactam Susceptibility Testing of Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter baumannii* Complex. *Journal of clinical microbiology*. [https://doi.org/10.1128/jcm.01042-19](https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1128/jcm.01042-19)
34. Gauthier, C. (2017).
DÉTECTION RAPIDE DE LA SENSIBILITÉ DES BACTÉRIES AUX ANTIBIOTIQUES DANS DES INFECTIONS URINAIRES À L'AIDE DE LA CYTOFLUOROMÉTRIE EN FLUX.
35. Getting et al. (2018, janvier).
Microbiology spectrum. <https://asm.org/articles/2023/january/plasmids-and-the-spread-of-antibiotic-resistance-g>
36. GLUCONE. (2015).
Coris Resist-5 O.K.N.V.I. <https://www.intermed.be/fr/produits-professionnels/laboratoire-diagnostiques/microbiologie/tests-de-susceptibilite/coris-resist-5-o-k-n-v-i.html>
37. Hajjej, Z., & Kamoun, S. (2016).
LES MECANISMES DE RESISTANCE BACTERIENNE.
https://www.aturea.org/pdf_ppt_docs/jcor1/MECANISMES_DE_RESISTANCE.pdf
38. Hutchings, M. I., Truman, A. W., & Wilkinson, B. (2019).
Antibiotics : Past, present and future. *Current Opinion in Microbiology*, 51, 72-80.
<https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.10.008>
39. Jacoby, G. A., & Muñoz-Price, L. S. (2005).
The New β -Lactamases. *New England Journal of Medicine*, 352(4), 380-391.
<https://doi.org/10.1056/NEJMr041359>

40. Jacry, C. (2021).
Découverte de nouvelles molécules antibiotiques et caractérisation de leurs modes d'action [Université Paris-Saclay].
41. Jana, S., & Deb, J. K. (2006).
Molecular understanding of aminoglycoside action and resistance. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 70(2), 140-150. <https://doi.org/10.1007/s00253-005-0279-0>
42. Jehl, F., Chabaud, A., & Grillon, A. (2015).
L'antibiogramme : Diamètres ou CMI? *Journal des Anti-infectieux*, 17(4), 125-139.
<https://doi.org/10.1016/j.antinf.2015.08.003>
43. Jehl, F., Chomar, M., Tankovic, J., & Alain, G. (2012).
De l'antibiogramme à la prescription (3e éd). Biomérieux.
44. Kaufman, G. (2011).
Antibiotics: Mode of action and mechanisms of resistance. *Nursing Standard*, 25(42), 49-55.
<https://doi.org/10.7748/ns.25.42.49.s52>
45. L. Mayers, D., D.Sobel, J., & Ouellette, M. (2017).
Antimicrobial Drug Resistance · Clinical and Epidemiological. Springer US.
46. Laboratoire de microbiologie HMA (2024).
47. Lesseur, P. (2014).
Antibiotiques : Modes d'action, mécanismes de la résistance · devsante.org.
<https://devsante.org/articles/antibiotiques-modes-d-action-mecanismes-de-la-resistance/>
48. Levin, P. A., & Angert, E. R. (2015).
Small but Mighty : Cell Size and Bacteria. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 7(7), a019216. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a019216>
49. Lewis, R. (1995).
The rise of antibiotic-resistant infections. *FDA Consumer*, 29(7), 11-15.
50. Leysour de Rohello, F. (2020).
L'antibiogramme par diffusion : De sa découverte à son automatisation—Mise en place d'une méthode automatisée au CHU de Rouen.
51. Liñares, J. (2001).
The VISA/GISA problem : Therapeutic implications. *Clinical Microbiology and Infection*, 7, 8-15.
<https://doi.org/10.1046/j.1469-0691.2001.00054.x>
52. Marchou, B., Bellido, F., Charnas, R., Lucain, C., & Pechère, J. C. (1987).
Contribution of beta-lactamase hydrolysis and outer membrane permeability to ceftriaxone resistance in *Enterobacter cloacae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 31(10), 1589-1595. <https://doi.org/10.1128/AAC.31.10.1589>
53. Martineau, F., Picard, F. J., Roy, P. H., Ouellette, M., & Bergeron, M. G. (1998).
Species-Specific and Ubiquitous-DNA-Based Assays for Rapid Identification of *Staphylococcus aureus*. *Journal of Clinical Microbiology*, 36(3), 618-623.
<https://doi.org/10.1128/JCM.36.3.618-623.1998>

54. Media, H. (2013, juin 27). *Test Detects MRSA/SA Infections in About an Hour*. MPR. <https://www.empr.com/home/news/test-detects-mrsa-sa-infections-in-about-an-hour/>
55. Mérens, A. (2012). Phénotypes de résistance aux antibiotiques de *Pseudomonas aeruginosa*. *Elsevier*.
56. Mérens, A., Delacour, H., Plésiat, P., Cavallo, J.-D., & Jeannot, K. (2011). *Pseudomonas aeruginosa* et résistance aux antibiotiques. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2011(435), 49-62. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(11\)71102-9](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(11)71102-9)
57. Novović, K., & Jovčić, B. (2023). Colistin Resistance in *Acinetobacter baumannii*: Molecular Mechanisms and Epidemiology. *Antibiotics*, 12(3), 516. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12030516>
58. Pagès, J.-M. (2004). Porines bactériennes et sensibilité aux antibiotiques. *médecine/sciences*, 20(3), 346-351. <https://doi.org/10.1051/medsci/2004203346>
59. Pagès, J.-M., Monlezun, L., Broutin, I., & Davin-Regli, A. (2011). Les mécanismes d'efflux et la résistance chez *Pseudomonas aeruginosa*. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2011(435), 63-72. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(11\)71103-0](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(11)71103-0)
60. Park, I. J., Lee, W. G., Shin, J. H., Lee, K. W., & Woo, G. J. (2008). VanB Phenotype- *vanA* Genotype *Enterococcus faecium* with Heterogeneous Expression of Teicoplanin Resistance. *Journal of Clinical Microbiology*, 46(9), 3091-3093. <https://doi.org/10.1128/JCM.00712-08>
61. Patel, S. N., McGeer, A., Melano, R., Tyrrell, G. J., Green, K., Pillai, D. R., Low, D. E., & for the Canadian Bacterial Surveillance Network. (2011). Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to Fluoroquinolones in Canada. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55(8), 3703-3708. <https://doi.org/10.1128/AAC.00237-11>
62. Philippon, A. (2006). Beta-lactamases of Gram negative bacteria: Never-ending clockwork! A. *Revue générale*.
63. Quincampoix, J. C., & Mainardi, J. L. (2001). *Mécanismes de résistance des cocci à Gram positif*.
64. Riley, L. A., & Currie, B. P. (2005). Molecular Epidemiology of Infectious Diseases: Principles and Practices: Molecular Epidemiology of Infectious Diseases: Principles and Practices. *Clinical Infectious Diseases*, 41(2), 277-278. <https://doi.org/10.1086/431221>
65. Schumacher, A., Steinke, P., Bohnert, J. A., Akova, M., Jonas, D., & Kern, W. V. (2006). Effect of 1-(1-naphthylmethyl)-piperazine, a novel putative efflux pump inhibitor, on antimicrobial drug susceptibility in clinical isolates of Enterobacteriaceae other than *Escherichia coli*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 57(2), 344-348. <https://doi.org/10.1093/jac/dki446>
66. Société marocaine d'infectiologie pédiatrique et vaccinologie. (2017). *Guide pratique des bactéries pathogènes*. <https://pharmacie.ma/uploads/pdfs/Le-guide-pratique-des-bacteries-pathogenes.pdf>

67. SPARES. (2023).

MATIS – Mission d'Appui Transversal à la prévention des Infections associées aux Soins. *Re-pias : Réseau de Prévention des Infections Associées aux Soins*.

<https://www.preventioninfection.fr/spares-surveillance-et-prevention-de-lantibioresistance-en-etablissements-de-sante/>

68. Vanechoutte, M., & Van Eldere, J. (1997).

The possibilities and limitations of nucleic acid amplification technology in diagnostic microbiology. *Journal of Medical Microbiology*, 46(3), 188-194. <https://doi.org/10.1099/00222615-46-3-188>

69. Veerapagu, M., Jeya, K. R., Khalifa, A., & Sankaranarayanan, A. (2022).

Determination of Antibiotic Resistance. In M. K. Dwivedi, N. Amaresan, A. Sankaranarayanan, & R. Begum (Éds.), *Biosafety Assessment of Probiotic Potential* (p. 71-84). Springer US.

https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2509-5_10

70. Veysiere, A. (2019).

La résistance aux antibiotiques des bactéries les plus communément rencontrées dans les infections communautaires état des lieux en 2019.

71. Woods-Hill, C. Z., Colantuoni, E. A., Koontz, D. W., Voskertchian, A., Xie, A., Thurm, C., Miller, M. R., Fackler, J. C., Milstone, A. M., Bright STAR Authorship Group, Agulnik, A., Albert, J. E.-M., Auth, M. J., Bradley, E., Clayton, J. A., Coffin, S. E., Dallefeld, S., Ezetendu, C. P., Fainberg, N. A., ... Zerr, D. M. (2022).

Association of Diagnostic Stewardship for Blood Cultures in Critically Ill Children With Culture Rates, Antibiotic Use, and Patient Outcomes : Results of the Bright STAR Collaborative. *JAMA Pediatrics*, 176(7), 690. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.1024>

72. Wright, G. (1999).

Aminoglycoside-modifying enzymes. *Current Opinion in Microbiology*. [https://sci-hub.se/10.1016/s1369-5274\(99\)00007-7](https://sci-hub.se/10.1016/s1369-5274(99)00007-7)

73. Wright, G. (2003).

Mechanisms of resistance to antibiotics. *Current Opinion in Chemical Biology*, 7(5), 563-569. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2003.08.004>

74. Wright, G. (2005).

Bacterial resistance to antibiotics: Enzymatic degradation and modification. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 57(10), 1451-1470. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2005.04.002>

75. Xu, Y., Willems, A., Au-yeung, C., Tahlan, K., & Nodwell, J. R. (2012).

A Two-Step Mechanism for the Activation of Actinorhodin Export and Resistance in *Streptomyces coelicolor*. *mBio*, 3(5), e00191-12. <https://doi.org/10.1128/mBio.00191-12>

76. Yamashita, S. K., Louie, M., Simor, A. E., & Rachlis, A. (2000).

Microbiologic Surveillance and Parenteral Antibiotic Use in a Critical Care Unit. *Canadian Journal of Infectious Diseases*, 11(2), 107-111. <https://doi.org/10.1155/2000/672340>

77. Zhou, Y., Yu, H., Guo, Q., Xu, X., Ye, X., Wu, S., Guo, Y., & Wang, M. (2010). Distribution of 16S rRNA methylases among different species of Gram-negative bacilli with high-level resistance to aminoglycosides. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 29(11), 1349-1353. <https://doi.org/10.1007/s10096-010-1004-1>



قسم الطبيب :

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

و الأثم والقتل.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، و أكتم

سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد، للصالح

والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

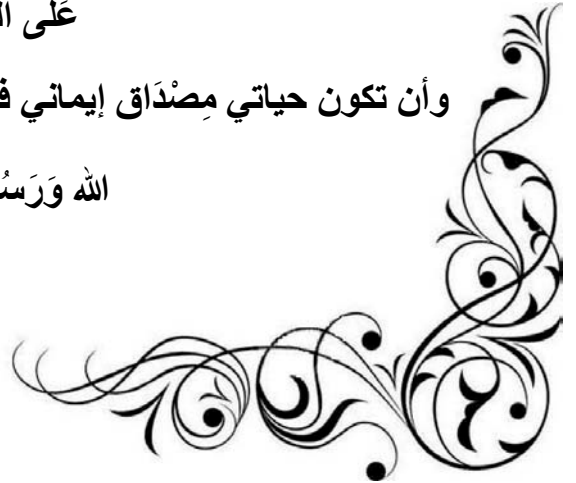
وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أختا لكل زميل في المهنة الطبية متعاونين

على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد



سنة 2024

أطروحة رقم 154

دليل شرح مخطط المضادات الحيوية للأطباء الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2024/04/24

من طرف

الآنسة: نهيلة بوفنزي

المزداة في 19/07/1998 بكلميم

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

حساسية - مقاومة - العلاج بالمضادات الحيوية - CA-SFM / EUCAST - جدول المضادات الحيوية

اللجنة:

الرئيس

س. زهير

السيد

أستاذ في علم البكتيريا والفيروسات

المشرف

ل. أرسلان

السيدة

أستاذة في علم البكتيريا والفيروسات

الحكام

ال. المزواري

السيد

أستاذة في علم الطفيليات والفطريات

أ. بلحاج

السيد

أستاذ في التخدير والإنعاش