

République Algérienne démocratique et populaire

Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Larbi Tébessi- Tébessa-

Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie

Département : Biologie Appliquée



Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de MASTER

Domaine : Science de la Nature et de la Vie

Filière : science Biologique

Option : Microbiologie Appliquée

Thème

**Concept de la résistance bactérienne et
l'infection du pied diabétique**

Présenté par :

CHARÈF Chourouk

MESSAI Djouhaina

Date de soutenance :09/ 06 / 2021

Membres de jury :

Dr. BENHADJ Mabrouka

MCA Univ. Tébessa

Président

Dr. BOUKOUCHA Mourad MCAUniv.Tébessa

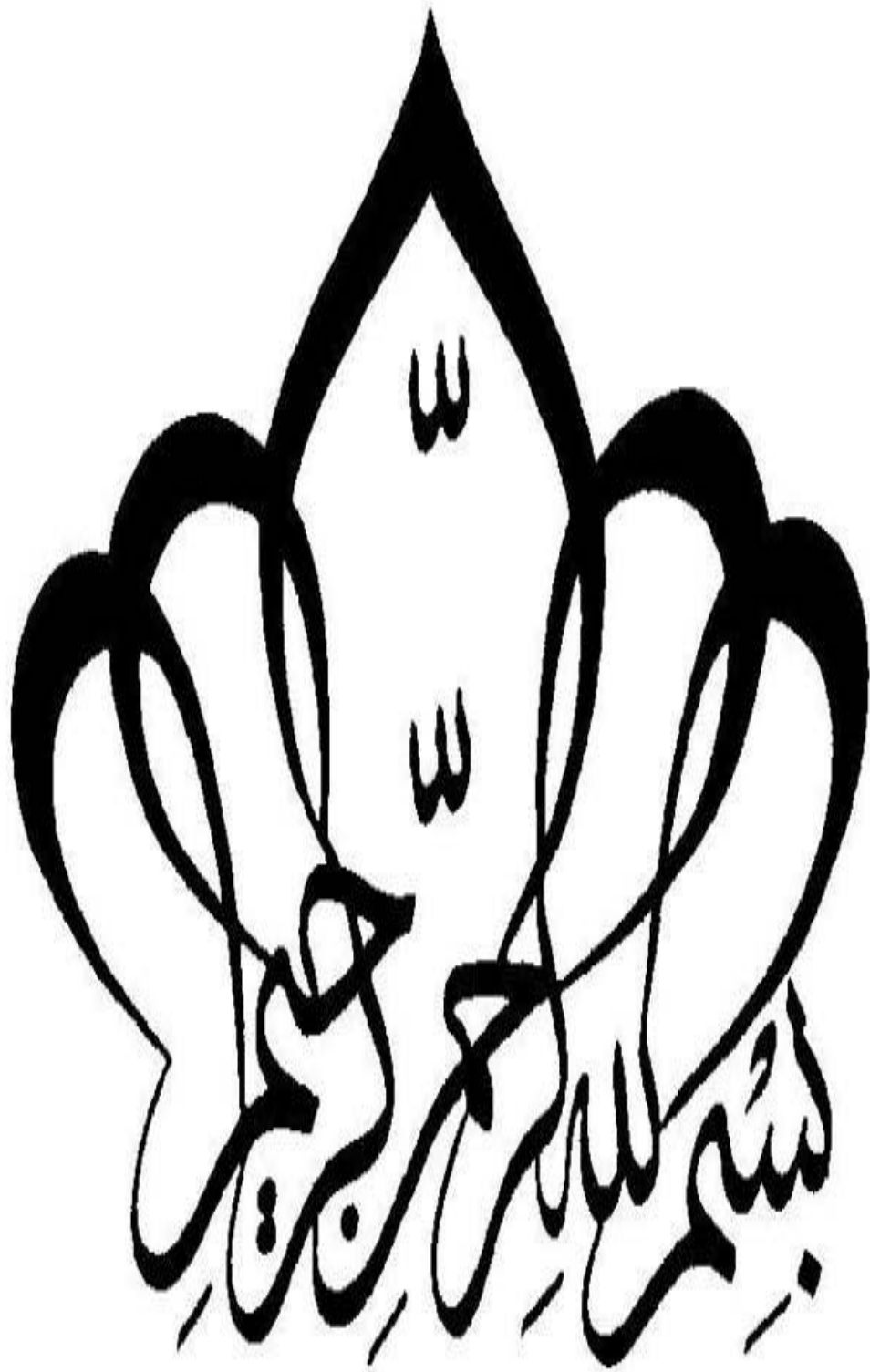
Examinatrice

Dr. MENASRIA Taha

MCB Univ. Tébessa

Encadreur

Année universitaire : 2020 / 2021





Remerciement

*En préambule à ce mémoire, nous veu χ exprimer nos remerciements et notre profonde gratitude, avant tout à **ALLAH** qui nous avons donnés le courage, l'aide, la patience et la force pour mener à bout ce modeste travail et durant ces longues années d'étude.*

*Nos sincères remerciements et nos respects vont à notre encadreur, **Dr. MENASRIJA Tahapour** pour nous avoir faits l'honneur d'accepter de diriger ce travail, Avec ses conseils, sa compétence et sa gentillesse, sa modestie, sa qualité scientifique et pédagogique, sa rigueur et son dynamisme font de vous un maitre tant apprécié. Merci et mille Merci.*

Nous adressons tous nos remerciements à l'ensemble de notre jury Commençant par :

***Dr. BENHADJ Mabrouka** ; pour avoir accepté de juger ce travail et pour l'insigne honneur qu'elle nous fait en acceptant de présider le jury de ce mémoire.*

*Un très grand merci à **Dr. BOUKOUCHA Mourad** ; pour avoir accepté d'examiner et d'évaluer ce modeste travail.*

A tous mes enseignants

et toutes mes enseignantes... Sans exceptions





Dédicaces

Avec l'aide du Dieu le tout puissant, qui m'a tracé le chemin de ma vie, j'ai pu réaliser ce modeste travail que je dédie ;

*Particulièrement **À mes très chers parents « mami galbouchi, et papa El Ghali »** grâce à leurs encouragements, leur présence, leurs conseils, leur soutien et leur persévérance j'ai pu dépasser tous les obstacles.*

*À mes chers frères, **Djamel el Dinne, Houcine, Fares et Akrem** pour leur encouragement, que Dieu vous protège et vous prête bonne santé et longue vie.*

*À mes adorables sœurs, **Imene et Amel** pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral, Que dieu vous assiste et vous réserve une vie pleine de succès et de bonheur.*

*Aux enfants de mes frères, **Anas, Tasnim et Fahed Taj el Dinne***

*À ma très chère binôme : **Djouhaina** pour son soutien, sa présence et son écoute.*

Merci d'être là pour moi quand les moments étaient difficiles et pour tous ces bons moments passés avec toi.

*À mes chères amies. **Ibtissem, Fatma et Loubna***

Et tous ceux que j'aime

Et qui m'aime.

CHOUROUK





Dédicaces

*Je dédie ce mémoire à : **Mes chères parents***

***Mon meilleur père** au monde, qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie. Puisse Dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit ; Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi.*

***Ma chère mère**, qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.*

***A ma Fiancé**, pour son affection, les sacrifices consentis tout au long de ce travail et pour son soutien sans faille. Je prie Dieu le tout puissant de préserver d'exaucer tous nos rêves*

*A mes chères sœurs **NARIMENE** et **OUMAIMA** pour leur support continu et leur amour. Pour leurs encouragements permanents. Que dieu vous assiste et vous réserve une vie pleine de succès et de bonheur.*

*A mes cher frère **SOUHIL** et **FARES**. Que Dieu vous protège et vous prête bonnes santé et longue vie.*

*Le plus Grand merci Dédicace à une personne Chère à mon cœur ma Sœur **CHOUROUK** pour son soutien, sa présence et son écoute. Merci d'être là pour moi quand les moments étaient difficiles .Merci et mille Merci.*

Enfin Je tiens à remercier mes tous les amies Et tous ceux que j'aime

Et qui m'aime, toute ma famille

DJOUHAINA



Résumé

Les infections du pied diabétique (IPD) demeurent un problème majeur et croissant à l'échelle nationale et mondiale entraînant des conséquences médicales, sociales et économiques. Cette infection peut être aggravée par la présence de germes résistants aux antibiotiques. La multitude des facteurs qui influencent l'évolution de cette infection justifie l'organisation de la prise en charge de ces patients sur un mode multidisciplinaire. Notre travail a été proposé pour l'objectif de préparer une revue systématique afin d'évaluer la fréquence des bactéries responsables de cette infection et leur distribution en Algérie et dans les pays du Maghreb. Pour cela nous avons mené une analyse des études déjà réalisées entre 2013-2020. Les résultats montrent une distribution non équitable et hétérogène du nombre des patients analysés au Maghreb alors que sur 1717 patients diagnostiqués plus de 906 patients signalés en Algérie. De plus, il a été noté que deux facteurs de risques sont plus associés au IPD dont les sujets masculins avec une fréquence de (77.21 %) et l'Age moyen de 61.5 ans, avec une homogénéité de distribution entre les diabétiques types 2(51.5%) et 48.5% diabétique types Le profil bactériologique de l'IPD a montré une prédominance des bactéries à Gram négatif avec plus (53.65%). En effet, sur 1446 bactéries isolées les entérobactéries occupent le premier rang avec (18%), suivi par *Pseudomonas aeruginosa*. Les études de la sensibilité aux antibiotiques ont révélé des niveaux de résistance élevés et alarmantes avec de nouveaux mécanismes de résistance apparaissent et se propagent.

Mots clés : Maghreb, pied diabétique, Algérie, profil bactériologique, revue systématique.

Abstract

Diabetic foot infections (DIP) remain a major and growing problem nationally and globally with medical, social and economic consequences. This infection can be made worse by the presence of germs resistant to antibiotics. The multitude of factors that influence the course of this infection justifies the organization of the management of these patients in a multidisciplinary manner. Our work was proposed for the purpose of preparing a systematic review to assess the frequency of bacteria responsible for this infection and their distribution in Algeria and the Maghreb countries. To do this, we conducted an analysis of studies already carried out between 2013-2020. The results show an unfair and heterogeneous distribution of the number of patients analyzed in the Maghreb while out of 1717 patients diagnosed more than 906 patients diagnosed in Algeria. In addition, it was noted that two risk factors are more associated with IPD, including male subjects with a frequency of (77.21%) and the mean age of 61.5 years, with a homogeneity of distribution between type 2 diabetics (51.5 %) and 48.5% type 1 diabetic. The bacteriological profile of IPD showed a predominance of Gram-negative bacteria with more (53.65%). In fact, out of 1446 bacteria isolated, Enterobacteriaceae rank first with (18%), followed by *Pseudomonas aeruginosa*. Studies of antibiotic sensitivity have revealed alarmingly high levels of resistance with new resistance mechanisms emerging and spreading.

Keywords: Maghreb, diabetic foot, Algeria, bacteriological profile, systematic review.

المخلص

تظل التهابات القدم السكرية (DIP) مشكلة رئيسية ومنتامية على الصعيد الوطني والعالمي مع عواقب طبية واجتماعية واقتصادية. يمكن ان تتفاقم هذه العدوى بسبب وجود الجراثيم المقاومة للمضادات الحيوية . العديد من العوامل التي تؤثر على تطور هذه العدوى تبرز تنظيم إدارة هؤلاء المرضى بطريقة متعددة التخصصات . تم اقتراح عملنا لغرض إعادة مراجعة منهجية لتقييم تواتر البكتيريا المسؤولة عن هذه العدوى وتوزيعها في الجزائر ودول المغرب العربي للقيام بذلك، أجرينا تحليلاً للدراسات التي أجريت بالفعل بين 2013-2020 تظهر النتائج توزيعاً غير عادل وغير متجانس لعدد المرضى الذين تحليلهم في المغرب العربي بينما تم تسجيل أكثر من 906 مرضى من أصل 1717 مريضاً تم تشخيصهم في الجزائر. بالإضافة الى ذلك لوحظ ان عاملين من عوامل الخطر مرتبطان بشكل أكبر ب IPD بما في ذلك الذكور بنسبة 77,21% تكرر ومتوسط العمر 61,5 سنة، مع تجانس التوزيع بين مرضى السكري من النوع 2 (51,5%) و 48,5% السكري من النوع 1 اظهر المظهر البكتريولوجي IPD غلبة البكتيريا سالبة الغرام بنسبة أكثر 53,65% في الواقع من بين 1446 بكتيريا معزولة احتلت *Enterobacteriaceae* المرتبة الاولى بنسبة 18% تليها *Pseudomonasaeruginosa* كشفت الدراسات التي أجريت على حساسية المضادات الحيوية عن مستويات عالية بشكل مقلق من المقاومة مع ظهور اليات مقاومة جديدة وانتشارها .

الكلمات المفتاحية: المغرب العربي، القدم السكرية، الجزائر، الخصائص البكتريولوجية، مراجعة منهجية.

Liste des Figures

Figure	Titre	Page
1	Chronologie de découverte des antibiotiques	6
2	Cibles des principaux antibiotiques	9
3	Les deux types de la résistance bactérienne aux antibiotiques	14
4	Les différents mécanismes de résistance aux antibiotiques	18
5	Physiopathologie du diabète de type 1	25
6	Physiopathologie du diabète de type 2	26
7	Complications du diabète	30
8	Pied diabétique infecté	31
9	Les zones à risque au niveau du pied	32
10	Carte géographique du Maghreb	43
11	Diagramme de flux de la sélection des publications et données systématique de la littérature sur le profil bactériologique du pied diabétique dans les pays Maghrébine	46
12	Le nombre et le type d'analyse	48
13	Les distributions des régions étudiées aux Maghreb	49
14	Le nombre des patients diagnostiqué	50
15	La fréquence des patients selon le sexe	51
16	La distribution des patients selon l'âge moyen	51
17	La distribution des patients selon le type de diabète	52
18	Les complications associées aux diabètes	53
19	La distribution selon le type de culture	54
20	La fréquence des germes totaux isolés	54
21	Les types des germes isolés	55
22	Les germes incriminés dans l'infection par famille	56
23	Distribution des groupes bactériens incriminés (Genre)	57
24	Distribution des groupes bactériens incriminés (Espèce)	58

Liste des Tableaux

Tableau	Titre	Page
1	Classification des antibiotiques qui ciblent la paroi bactérienne.	8
2	Classification des antibiotiques qui ont pour cible les ribosomes.	8
3	Classification des antibiotiques selon l'effet antibactérien.	11
4	Comparaison entre le diabète de type 1 et le diabète de type 2.	27
5	Grades de gravité des lésions du pied diabétique.	34
6	Corrélation clinicobactériologique entre les types de plaies et les germes impliqués et identifiés.	35
7	La prévention du pied diabétique.	39
8	Les données démographiques et incidence du diabète dans les pays étudiés	44

Liste des abréviations

ABR	<i>Acinitobacter baumannii</i> multi résistants
ADN	Acide Désoxyribonucléique
AM	Ampicilline
AMC	Amoxicilline +acide clavulanique
AMP	Ampicilline
AMX	Amoxicilline
AN	Amikacine
ARN	Acide ribonucléique
ATB	Antibiotique
ATM	Aztréonam
ATP	Adénosine triphosphate
BGP	Bactérie à Gram positive
BLM	Bactéries multi résistantes
BLSE	Bêta-lactamases à spectre étendu
C°	Unité de l'échelle de température Celsius
C	Chloramphénicol
CAZ	Ceftazidime
CFX	Céfalexine
CIP	Ciprofloxacine
CLI	Clindamycine
CN	Céfalexine
Cm	Centimètre
CMB	Concentration minimale bactéricide
CMI	Concentration minimale inhibitrice
CML	Concentration minimale létale
CS	Colistine
CT	Colistine
CTX	Céfotaxime
CZ	Céfazoline
DHPS	Dihydroptéroate synthétase
DID	Diabète insulino-dépendant
DNID	Diabète non insulino-dépendant
DT1	Diabète de type 1
DT2	Diabète de type 2
EBLSE	<i>Entérobactéries</i> productrices de bêta-lactamases à spectre élargi
ERV	<i>Entérocoques</i> résistants à la vancomycine
ERY	Erythromycine
FA	Acide fusidique
FEP	Céfépime
FOS	Fosfomycine
FOX	Céfoxitine
GEN	Gentamicine
3GC	Céphalosporines de troisième génération
GN	Gentamicine

Liste des abréviations

GNB	Bactérie a Gram négative
IDF	Fédération internationale de diabète
IN	Infection nosocomiale
IPM	Imipenème
K	Kanamycine
L	Lincomycine
LVX	Lévofloxacine
LZD	Linézolide
MDR	Multi drug-resistant
N	Nombre des échantillons
NA	Acide Nalidixique
NAD	Nicotinamide adénine di nucléotide
NET	Nétilmicine
NFGNB	Bactérie a Gram négative non fermentative
OMS	Organisation mondiale de la santé
OX	Oxacilline
OXA	Oxacilline
P	Benzylpénicilline
PARM	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> multi résistants
PDR	Pan drug-resistant
Péni G	Penicilline G
PIP	Pipéracilline
PLP	Protéine de liaison des pénicillines
PLP2a	Protéine de liaison des pénicillines
PRL	Pipéracilline
PT	Pristinamycine
R	Résistante
RA	Rifampicine
RD	Rifampicine
RIF	Rifampicine
S	<i>Staphylococcus</i>
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méthicilline
SCN	<i>Staphylocoques</i> à coagulas négative.
SP	Spiramycine
SXT	Triméthoprime – sulfaméthoxazole
TCC	Ticarcilline + acide clavulanique
TEC	Téicoplanine
TIC	Ticarcilline
TOB	Tobramycine
VA	Vancomycine
XDR	Extensively drug-resistant

Sommaire

Remerciements

Dédicace

Résumé

Abstract

ملخص

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction 2

Chapitre I. Concept de la résistance bactérienne aux antibiotiques

I. Généralités sur les antibiotiques 5

I.1. Définition 5

I.2. Bref historique de la découverte des antibiotiques 5

I.3. Classification des antibiotiques 6

I.3.1. Les conditions d'activité des antibiotiques 6

I.3.2. Critères de classification des antibiotiques 6

II. Concept de la Résistance bactérienne aux antibiotiques 11

II.1. Définition de l'antibiorésistance 11

II.1.1. La résistance génétique 11

II.1.2. La résistance thérapeutique 11

II.1.3. La résistance microbiologique 12

II.1.4. La résistance clinique 12

II.1.5. La résistance épidémiologique 12

II.2. Types de résistances bactériennes 12

II.2.1. Résistance bactérienne naturelle (ou intrinsèque) 12

II.2.2. Résistance bactérienne acquise 12

II.2.3. La Résistance croisée 15

II.2.4. La Corésistance 15

II.3. Mécanismes biochimique de la résistance bactérienne aux antibiotiques 15

II.3.1. Mécanismes d'inactivations enzymatiques de l'antibiotique 16

II.3.2. Le mécanisme d'efflux actif 16

II.3.3. Modification de la cible des antibiotiques 17

II.3.4. Diminution de la perméabilité membranaire.....	17
II.3.5. Piégeage de l'antibiotique	18
II.3. 6. Autre mécanisme « l'altruisme ».....	18
II.4. La résistance aux antibiotiques par le développement de biofilm	19
II.5. Les bactéries multi résistantes.....	19
II.5.1. Définition	19
II.5.2. Principales bactéries multirésistantes.....	20
II.6. Facteurs de risque de l'antibiorésistance	21
II.6.1. Les facteurs extrahospitaliers	22
II.6.2. Les facteurs hospitaliers	22

Chapitre II. L'infection du pied diabétique

I. Généralités sur le diabète sucré.....	25
I.1. Définition du diabète.....	25
I.2. Classification étiologique des diabètes sucrés.....	25
I.2.1. Diabètes primitifs	25
I.2.2. Diabètes gestationnel.....	26
I.2.3. Diabètes Secondaire.....	26
I.3. Complications chroniques du diabète.....	27
II. L'infection du pied diabétique.....	31
II.1. Définition du pied diabétique.....	31
II.2. Anatomie du pied	31
II.3. Stades de l'infection.....	32
II.4. Les zones à risque au niveau du pied.....	32
II.5. Signes et symptômes de l'infection	33
II.6. Les principaux facteurs favorisant l'infection du pied diabétique.....	33
II.7. Différents aspects de l'infection du pied diabétique.....	34
II.8. Stades de gravité des lésions du pied diabétique	34
II.9. Ecologie du pied diabétique.....	35
II.10. Agents causaux de l'infection du pied diabétique	35
II.10.1. Bactéries à Gram positif.....	36
II.10.2. Bactéries à Gram négatif.....	37
II.11. Prévention du pied diabétique.....	39

Chapitre III. Étude bactériologique du pied diabétique dans le Maghreb

1. Objectif.....	42
2. Zone d'étude « le Maghreb».....	43
3. Collecte et sélection des sources de données.....	44
4. Résultats et discussions	48
4.1. Répartitions des données selon le nombre et le type de recherche	48
4.2. Répartitions des données selon les régions analysées.....	48
4.3. La distribution selon le nombre des patients aux pieds diabétiques	49
4.4. Répartitions des patients (cas signalés) selon le sexe	50
4.5. Répartitions des patients (Cas signalés) selon l'âge moyen	51
4.6. Fréquence des pieds diabétiques selon le type de diabète	52
4.7. La Fréquence des cas signalés selon les complications associées au diabète	52
4.8. Fréquence des cultures positives et négatives	53
4.9. La distribution des types de germes isolés.....	54
4.10. La Fréquence des bactéries isolés en fonction de la famille	55
4.11. Fréquence des isolats bactériens incriminés (Espèces).....	56
4.12. Phénotypes de résistance des principaux germes.....	59
Conclusion	61
Références bibliographiques	
Annexes	

Introduction

Introduction

Le diabète est un problème de santé publique à l'échelle mondiale (**Jaacks, 2016**), qui présente l'une des maladies non transmissibles prioritaires ciblées pour une intervention par les dirigeants du monde (**OMS, 2016**). Sa prévalence ainsi que son incidence n'ont cessé d'augmenter durant les 20 dernières années, faisant de cette maladie chronique, une véritable épidémie du 21^{ème} siècle (**Jaacks, 2016**). Il constitue la seconde cause de mortalité en Algérie et la cinquième dans le monde (**Malek, 2007**). Les dernières corrections de l'OMS évaluent désormais l'incidence du diabète à 12% parmi les populations du Maghreb (**OMS, 2016**).

L'évolution de cette maladie est silencieuse et insidieuse jusqu'à l'apparition des complications lourdes (**Mansour, 2012**). Elles sont représentées généralement par les maladies cardiovasculaires, rénales et des problèmes oculaires (**Amoussou Guenou et al., 2006**), mais aussi les problèmes liés aux maladies périphériques (Maladie du pied) représentant un problème clinique important et souvent difficile à traiter parmi les principales causes d'hospitalisation des diabétiques (**Amoussou Guenou et al., 2006 ; Andrew et al., 2010 ; Lipsky et al., 2012**).

L'infection du pied diabétique est définie par une invasion (**Mendes et Neves, 2012**), due à la présence d'une flore mono et plus souvent poly-microbienne retrouvée au niveau de plaie du pied telle que les cocci à Gram positif (*Staphylocoque doré, Staphylocoque coagulans négatif, Streptocoque, Entérocoque*) et bacille à Gram négatif (*Proteus, Escherichiacoli, Klebsielle, Enterobacter, Pseudomonas*) (**Zemmouri et al., 2015**). Cette infection peut être superficielle ou plus profonde qui peut engager le pronostic vital et qui nécessite un traitement médicochirurgical d'urgence (**Jean et al., 2007**).

La connaissance des microbes responsables des infections est utile pour déterminer le bon traitement (La prescription d'antibiotiques) (**Sekhar, 2014**). Cette dernière est basée sur des résultats de l'étude microbiologique qui a pour but l'identification de l'agent infectieux responsable et étudier sa sensibilité aux antibiotiques afin de conduire une bonne antibiothérapie. Cette tâche rend le rôle de microbiologiste central et primordiale dans la prise en charge de cette pathologie infectieuse qui nécessite une collaboration multidisciplinaire (**Cunha & Ankle, 2000**).

Il apparaît pertinent, d'analyser cette question du pied diabétique, afin de rechercher l'éventuelle risques et d'identifier les microorganismes en causes afin d'améliorer nos connaissances sur les distributions et les facteurs de risques dans le but d'aboutir à une meilleure compréhension de l'agent infectieux responsable et étudier sa sensibilité aux antibiotique, la

distribution et de la prévalence local et dans les pays voisins (Le Maghreb). Considérant l'importance de telle question, qu'il nous a paru nécessaire d'entreprendre cette étude qui comporte trois grandes lignes :

- La première partie de ce travail de mémoire s'est essentiellement focalisée sur l'analyse des données théoriques sur la résistance et de sensibilité aux antibiotiques des bactéries responsables de l'infection et surtout chez le diabétique.
- La deuxième partie consiste à évaluer les notions générales sur le diabète sucré, les complications, l'infection du pied diabétique, et les facteurs déclenchant ainsi que les moyennes de préventions.
- Troisièmement, cette partie s'intéresse à une analyse systématique sur la distribution et la prévalence du pied diabétique d'un point de vue microbiologique ainsi que l'antibiorésistance des germes incriminés dans les pays du Maghreb et surtout en Algérie qui représente l'ossature de notre recherche.



Chapitre I :

Concept de la résistance bactérienne aux antibiotiques

Chapitre I. Concept de la résistance bactérienne aux antibiotiques

I. Généralités sur les antibiotiques

I.1. Définition

Un antibiotique est une substance antibactérienne d'origine microbienne ou synthétisée chimiquement, capable d'inhiber spécifiquement la croissance d'autres microorganismes par un mécanisme particulier jouant sur les mécanismes vitaux du germe (**Gogny *et al.*, 2001**). Pour qu'il soit actif, un antibiotique doit pénétrer dans la bactérie, sans être détruit ni être modifié, se fixer sur une cible et perturber la physiologie bactérienne (**Ogawara, 1981**). Plus généralement, un antibiotique n'ayant pas d'effets sur les virus et qui diffère de l'antiseptique (**Veysièrè, 2019**).

- Les antibiotiques sont caractérisés par leur :
- Activité antibactérienne (spectre d'activité).
 - Toxicité sélective (mode d'action).
 - Activité en milieu organique (pharmacocinétique).
 - Bonne absorption et diffusion dans l'organisme.

Toutes ces caractéristiques conditionnent les indications de leur utilisation et les possibilités d'association à des différentes molécules afin d'élargir le spectre d'action (**Yala *et al.*, 2001**).

I.2. Bref historique de la découverte des antibiotiques

Le 3 septembre 1928, le docteur Alexander Fleming de retour de vacances s'aperçut que certaines de ses cultures bactériennes dans des boîtes de Pétri avaient été contaminées par des colonies de moisissure d'un blanc verdâtre. Il s'agissait de souches d'un champignon microscopique, le *Penicillium notatum*, Fleming s'aperçut qu'autour des colonies de moisissure, le staphylocoque qu'il cultivait ne s'était pas développé. Il émit l'hypothèse qu'une substance sécrétée par le champignon était responsable de ce phénomène et lui donna le nom de pénicilline. Il venait de découvrir le premier des antibiotiques. L'industrie pharmaceutique s'en est emparée dès les années 1930-1940 et avec succès, plus d'une centaine de molécules antibiotiques ont ainsi été commercialisées. Sauf que, les bactéries ne se sont pas laissées faire : elles ont su développer des mécanismes de résistance et c'était la fin du remède miracle (**Bounoua, 2016**).

Chapitre I. Concept de la résistance bactérienne aux antibiotiques

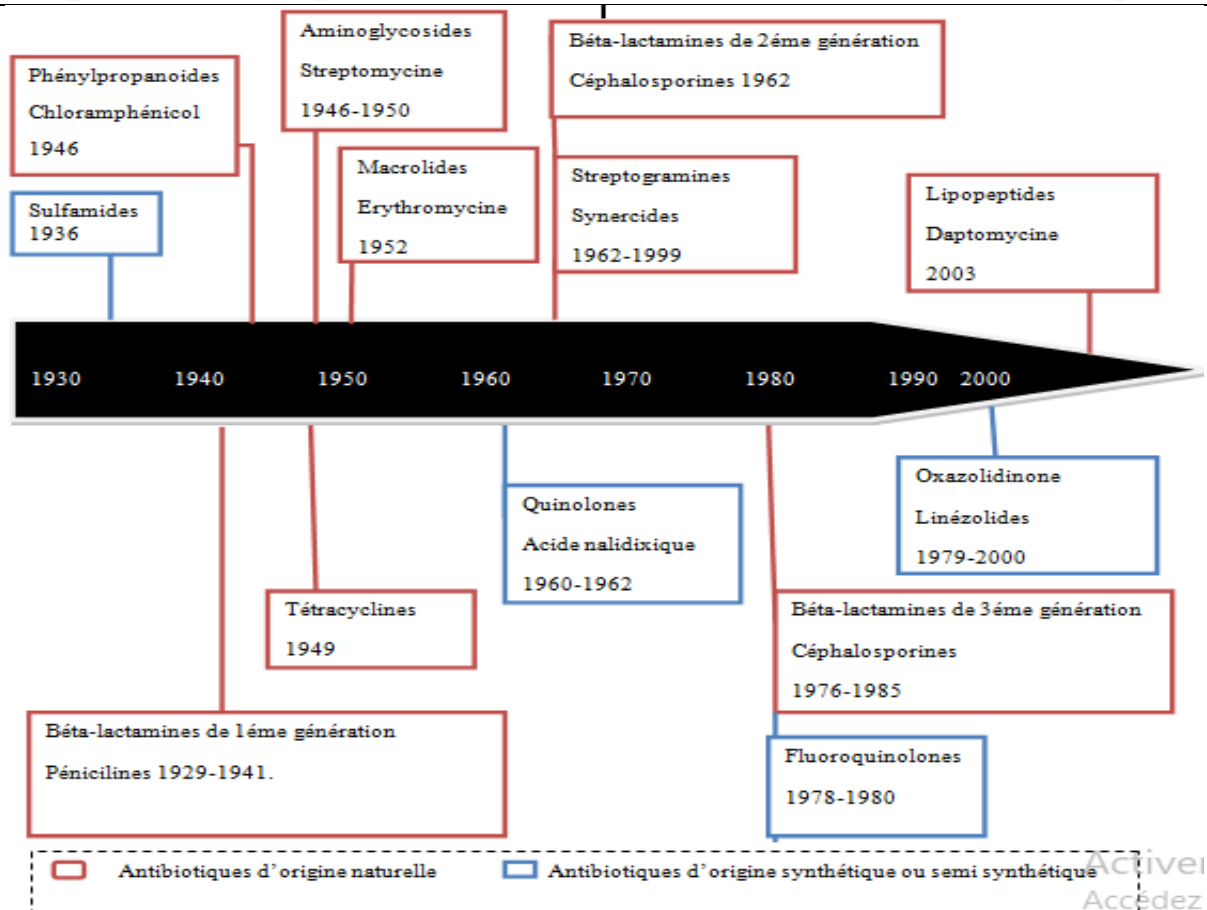


Figure 1. Chronologie de découverte des antibiotiques (Singh et Barrett, 2006).

I.3. Classification des antibiotiques

I.3.1. Les conditions d'activité des antibiotiques

Afin de pouvoir exercer son activité antibactérienne, un antibiotique doit :

- ✓ Atteindre sa cible, et donc pénétrer la membrane externe, la paroi, et la membrane cytoplasmique.
- ✓ Persister à des concentrations suffisantes.
- ✓ Reconnaître la cible.

Les bactéries développent des mécanismes afin d'empêcher l'une ou l'autre de ces étapes, et ainsi permettre l'émergence de résistances aux antibiotiques (Ziai, 2014).

I.3.2. Critères de classification des antibiotiques

La classification des antibiotiques peut se faire selon :

- ✓ **L'origine** : élaboré par un organisme (naturel) ou produit par synthèse (synthétique ou semi-synthétique).
- ✓ **Le mode d'action** : paroi, membrane cytoplasmique, synthèse des protéines, synthèse des acides nucléiques.

Chapitre I. Concept de la résistance bactérienne aux antibiotiques

- ✓ **Le spectre d'activité** : liste des espèces sur lesquelles les antibiotiques sont actifs (spectre étroit ou large).
- ✓ **La nature chimique** : très variable, elle est basée souvent sur une structure de base (exp : cycle bêta-lactame) sur laquelle il y a ensuite hémi synthèse (**Benabbou, 2012**).

I.3.2.1. Classification des antibiotiques selon l'origine

Selon l'origine de la molécule : naturelle, synthétique ou semi synthétique.

- **Origine naturelle** : Parmi les 10 000 antibiotiques d'origine naturelle recensés dans le monde.
 - ✓ 20 % proviennent de champignons : *Penicillium*, *Cephalosporium*, *Aspergillus*,
 - ✓ 70 % proviennent d'actinomycètes microfilaments dont le genre *Streptomyces* est un producteur majeur d'antibiotiques : tétracyclines, aminoglycosides
 - ✓ 10 % proviennent des bactéries (non actinomycètes), en particulier des genres *Bacillus* et *Pseudomonas* (**Saadaoui, 2008**).
- **Origine synthétique** : Les antibiotiques synthétiques sont obtenus soit à partir de dérivés artificiels, soit en recréant des substances primitivement extraites de microorganismes. Parmi les antibiotiques d'origine synthétiques on distingue : Sulfamides, métronidazole, isoniazide, acide nalidixique et les fluoroquinolones, pénèmes. On distingue aussi des antibiotiques d'origine semi-synthétique, ils sont obtenus en modifiant en laboratoire une substance produite par un microorganisme (**Saadaoui, 2008**).

I.3.2.2. Classification des antibiotiques selon le mode d'action

Les différents antibiotiques exploités en médecine thérapeutique peuvent être classés par famille chimique et par leurs modes d'action. Les cibles décrites jusqu'à présent sont la paroi, la membrane, l'acide nucléique et les ribosomes des microorganismes (**Moroh, 2013**).

I.3.2.2.1. Les antibiotiques qui cible la paroi bactérienne

Ces antibiotiques agissent sur des cibles extracellulaires et ne sont actifs que sur les germes en croissance. Les cellules au repos ne sont pas perturbées par l'action de ces molécules qui bloquent la synthèse de la paroi, provoquant ensuite la dégradation de la cellule sous l'effet de la pression osmotique interne (**Chemelle, 2010**). Par exemple, la pénicilline se fixe sur la protéine de liaison des pénicillines (PLP) inhibant ainsi la synthèse du

Chapitre I. Concept de la résistance bactérienne aux antibiotiques
 peptidoglycane indispensable à la paroi bactérienne (Duval, 2019). Trois modes d'action sont utilisés par les antibiotiques présentés par le Tableau 1

Tableau 1. Classification des antibiotiques qui ciblent la paroi bactérienne (El-Abdani, 2016).

Mode d'action	Famille
Inhibiteurs de la transpeptase	Pénicilline :- Pénicilline M - Pénicilline A - Carboxypénicillines - Uréidopénicilline - Aminopénicillines - Carbapénèmes Céphalosporine : de 1 ^{ères} , 2 ^{èmes} et 3 ^{èmes} générations
Inhibiteurs de la polymérisation du peptidoglycane	Glycopeptides
Inhibiteurs de la formation d'acide N-acétylmuramique	Fosfomycine

I.3.2.2.2. Les antibiotiques qui ciblent la synthèse des protéines

Ces antibiotiques inhibent la synthèse des protéines bactériennes par action sur les ribosomes. Les ribosomes procaryotes ne sont pas constitués des mêmes protéines que les ribosomes eucaryotes, et ont d'ailleurs des coefficients de sédimentation différents, pour les procaryotes 50s pour la sous-unité lourde et 30s pour la sous-unité légère donc les antibiotique inhibiteur de la synthèse des protéines agissent sur ces deux sous-unité 30s et/ou 50s ce qui entraîne l'arrêt de la biosynthèse des protéines (Boussaid et Mokadem, 2018).

- De la sous-unité 50s, qui empêchent la fixation d'un nouvel acide aminé sur la chaîne en croissance (phénicolés) ou le transfert de la chaîne en croissance du site A vers le site P (macrolides, lincosamides, streptogramines).
- De la sous-unité 30s, qui empêchent ou perturbent la liaison des aminoacyl-ARNt aux ribosomes (tétracyclines, aminoglycosides) (Yala *et al.*, 2001).

Tableau 2. Classification des antibiotiques qui ont pour cible les ribosomes (El-Abdani, 2016).

Mode d'action	Famille
Inducteurs d'erreurs de décodage	Aminosides
Inhibition de l'élongation par le site P	Macrolides Lincosamides Synergistines
Inhibition de l'activité de la peptidyltransférase	Phénicolés
Inhibition de la fixation de l'ARN de transfert	Cyclines

Chapitre I. Concept de la résistance bactérienne aux antibiotiques

I.3.2.2.3. Les antibiotiques qui ciblent la membrane cytoplasmique

La polymyxines B et la colistine sont deux antibiotiques qui agissent sur la synthèse de la membrane cytoplasmique en perturbant sa synthèse ils sont actif sur les bacilles a Gram négatif (Bauskraoui *et al.*, 2017).

I.3.2.2.4. Antibiotiques agissant au niveau de la biosynthèse des acides nucléiques

Les rifampicines ; sulfamides ; quinolones et triméthopime inhibent la synthèse ou le fonctionnement des acides nucléiques de différents façon selon les familles d'antibiotique.

- ✓ Inhibition de la réplication de l'ADN. - Inhibition de la transcription /ARN polymérase.
- ✓ Diminution de la synthèse des précurseurs nucléotidiques. (Bauskraoui *et al.*, 2017).

I.3.2.2.5. Antibiotiques agissant par d'autres mécanismes

Anibiotiques agissent en tant qu'anti-métabolites bactériens en inhibant l'une des étapes du métabolisme intermédiaire des bactéries. C'est le cas des sulfamides, triméthopime (qui inhibent la dihydroptéroate synthétase : 'DHPS'), et l'isoniazide (analogues structuraux du NAD) (Chebira, 2009).

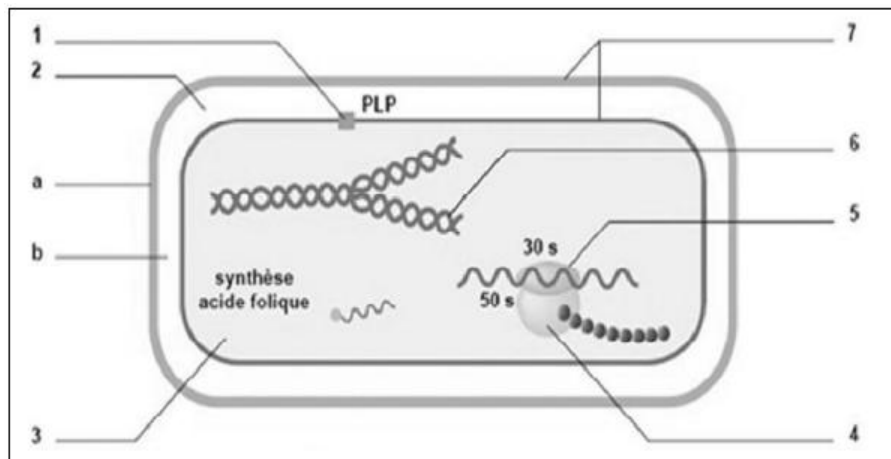


Figure 2. Cibles des principaux antibiotiques (Benmouden et Hakkou, 2007).

a. Paroi bactérienne, b. Espace périplasmique. 1. β-lactamines (PLP), 2. Glycopeptides. 3. Dihydroptéroate synthétase (sulfamides). 4. Fixation à la sous-unité 50 S du ribosome (macrolides, synergistines, lincosamides, phénicolés). 5. Fixation à la sous-unité 30 S du ribosome (aminosides, tétracyclines). 6. Acides nucléiques (quinolones, rifamycines, nitroimidazolés). 7. Membranes cytoplasmiques (polymyxines).

I.3.2.3. Classification des antibiotiques selon la nature chimique

La classification selon la nature chimique basée souvent sur une structure de base par exemple la famille des bêtalactamines dont la structure de base est le cycle bêta-lactame sur laquelle il y a ensuite hémi synthèse. Elle permet de classer les antibiotiques en familles (bêtalactamines, aminosides, tétracyclines.....etc.) (**Benabbou, 2012**).

I.3.2.4. Classification des antibiotiques selon le spectre d'activité

Un spectre d'action d'un antibiotique désigne l'ensemble des espèces bactériennes sensibles à l'antibiotique par effet bactéricide ou bactériostatique (**Talbert et al., 2009**)

On distingue :

- **Spectre étroit** : n'atteignant que les bactéries à Gram positif ou les bactéries à Gram négatif (**Demoré et al., 2012**).

- **Spectre large** : Il s'agit d'un antibiotique efficace sur un grand nombre de types de germes. Ainsi, l'antibiotique sera actif sur une grande partie de tous les cocci et de tous les bacilles. Les antibiotiques à spectre large seront utilisés lorsque le germe n'est pas identifié et que la pathologie peut être due à différents types de germes (**Stora, 2013**), elle est caractérisée in vitro par :
 - ✓ La concentration minimale inhibitrice (CMI) : concentration la plus faible d'un antibiotique capable d'empêcher le développement d'un microorganisme. C'est une valeur indicatrice du pouvoir bactériostatique. (**Demoré et al., 2012**).
 - ✓ La concentration minimale létale ou bactéricide (CMB ou CML) : concentration la plus faible capable d'entraîner la mort d'au moins 99,9% des bactéries d'un inoculum. C'est une valeur indicatrice du pouvoir bactéricide. (**Demoré et al., 2012**).

- On détermine ainsi l'activité intrinsèque d'un antibiotique selon le rapport CMB/CMI :
 - $CMB/CMI \leq 2$ Antibiotique bactéricide
 - $CMB/CMI = 4 \text{ à } 16$ Antibiotique bactériostatique
 - $CMB/CMI > 16$ Bactérie dit "tolérante" à l'antibiotique (**Demoré et al., 2012**).

Chapitre I. Concept de la résistance bactérienne aux antibiotiques

Tableau3.Classification des antibiotiques selon l'effet antibactérien (**Bameke et Tulkens, 2008**).

Antibiotiques bactériostatique	Antibiotiques bactéricides
Macrolides	β -lactamines
Sulfamides	fluoroquinolones
Tétracyclines	Aminoglycosides
Lincosamides	Glycopeptides (bactéricide lente)
Nitrofuranes	Polymyxines
Phénicolés	Synergistines
Ethambutol	ansamycines
Cyclosérine	Acide fusidique
	Isoniazide
	Pyrazinamide

II. Concept de la Résistance bactérienne aux antibiotiques

II.1.Définition de l'antibiorésistance

C'est un phénomène naturel, mais qui est accéléré par le mauvais usage des antibiotiques chez l'homme et l'animal. Cette utilisation souvent abusive des antibiotiques favorise l'évolution des bactéries vers la résistance entraînant fréquemment des échecs thérapeutiques (**Gaudière, 2002**).

La définition de la résistance aux antibiotiques est encore à l'heure actuelle sujette à de nombreuses discussions. Ainsi, la résistance aux antibiotiques est définie selon différents points de vue (**Faure, 2009**).

II.1.1. La résistance génétique

La résistance génétique peut être définie comme un changement dans le code génétique du microorganisme, codant ainsi un gène altéré (**Weiss, 2002**). Une bactérie est dite « résistante » quand elle héberge des gènes codant pour cette résistance, ce qui se traduit comme un changement dans le code génétique du microorganisme, codant ainsi un gène altéré.

II.1.2.La résistance thérapeutique

Une souche est dite « résistante » lorsque la concentration d'antibiotique qu'elle est capable de supporter est notablement plus élevée que la concentration atteignable *in-vivo* (**Marri, 2019**).

Chapitre I. Concept de la résistance bactérienne aux antibiotiques

II.1.3.La résistance microbiologique

La résistance microbiologique se traduit par l'absence de croissance d'une souche bactérienne en présence d'un antibiotique. Cette résistance microbienne est en fonction de la concentration sérique que peut atteindre un antibiotique (**Weiss, 2002**).

II.1.4.La résistance clinique

Une bactérie est dite « résistante » quand elle échappe à l'action de l'antibiotique supposé actif, prescrit au malade, c'est ce qui se manifeste par un échec clinique relatif ou absolu de l'antibiothérapie. Dans la majorité des infections, un échec clinique se traduit par l'absence d'amélioration (fièvre, état général, etc.) après environ 72 heures de traitement et la prescription d'un deuxième antibiotique (**Weiss, 2002**).

II.1.5.La résistance épidémiologique

Une souche est dite « résistante » lorsqu'elle supporte une concentration d'antibiotique notablement plus élevée que celle qui inhibe le développement de la majorité des autres souches de la même espèce (**Weiss, 2002**).

II.2.Types de résistances bactériennes

Les bactéries sont résistantes aux antibiotiques soit naturellement soit par un mécanisme acquis(**Delaere, 2001**).

II.2.1.Résistance bactérienne naturelle (ou intrinsèque)

La résistance naturelle est un caractère présent chez toutes les souches appartenant à la même espèce. Elle est stable transmise à la descendance (elle a pour support génétique le chromosome bactérien) mais elle n'est pas ou peu transmissible sur un mode horizontal (d'une bactérie à l'autre au sein d'une même espèce ou entre espèces différentes). Cette résistance peut être due à l'inaccessibilité de la cible pour l'antibiotique, à une faible affinité de la cible pour l'antibiotique ou encore à l'absence de la cible. Par exemple, la résistance des entérobactéries et du *Pseudomonas* aux macrolides ou des bactéries à Gram négatif à la vancomycine est naturelle (**Carle, 2009**).

II.2.2.Résistance bactérienne acquise

La résistance bactérienne acquise à un antibiotique est un phénomène qui apparaît au niveau des souches d'une espèce donnée, normalement sensible à cet antibiotique. C'est

Chapitre I. Concept de la résistance bactérienne aux antibiotiques

l'acquisition d'un facteur génétique qui se traduit par une réduction de la sensibilité à la molécule qui lui était fatale (**Moroh, 2013**).

Ce type de résistance est le résultat d'une modification génétique pouvant avoir pour origine deux processus évolutifs différents : la transmission verticale (mutation spontanée) et la transmission horizontale (transfert de matériel génétique entre différentes souches ou espèces) (**Rebiahi, 2012 ; Cazaubon, 2018**).

Une bactérie peut ainsi acquérir une résistance aux antibiotiques par deux grands mécanismes génétiques. L'un a pour support le chromosome et définit une résistance chromosomique, l'autre a pour support les plasmides ou les éléments transposables ou les intégrons et ils définissent une résistance extra chromosomique (**Wright, 2005**).

Par exemple chez *S. aureus*, l'acquisition du gène *mecA* induit la synthèse de protéines liant les pénicillines conférant une résistance à l'ensemble des β lactamines (**Ito et al., 2001**).

II.2.2.1. Résistance par mutation chromosomique.

C'est un phénomène rare, dû au hasard, d'une fréquence Il n'est pas provoqué par la présence de l'antibiotique ; mais l'antibiotique révèle la mutation de résistance en sélectionnant les bactéries mutantes résistantes ou plus exactement, en détruisant les autres bactéries de l'espèce, celles restées sensibles à l'action de l'antibiotique (**Lozniewski et al., 2010**).

L'apparition d'une mutation ne favorise pas l'apparition d'autres mutations de résistance à d'autres antibiotiques. La probabilité de deux mutations simultanées est donc très faible. Cette indépendance des mutations constitue un des meilleurs arguments pour justifier l'association des antibiotiques. Elle est transmissible ; et a donc un caractère héréditaire (transmission sur un mode vertical de bactérie-mère à bactéries-filles) (**Manson et al., 2010**).

On note aussi son caractère spécifique (affecte un antibiotique ou une famille d'antibiotiques qui ont le même mécanisme d'action). (**Courvalin et al., 2001**).

II.2.2.2. La résistance extra-chromosomique

La résistance extra-chromosomique correspond à l'acquisition de gènes de résistances transférables d'une bactérie donneuse à une autre bactérie dite receveuse (transmission horizontale) (**Oliver, 2014**).

II.2.2.2.1. Plasmide

Les plasmides sont des éléments d'ADN bicaténaire, circulaires, extra chromosomiques capables de se répliquer de façon autonome (Carle, 2009). L'information génétique est portée par des plasmides, transférables à d'autres bactéries par conjugaison, transduction ou transformation (Yala *et al.*, 2001).

La résistance plasmidique est liée à la synthèse de protéines additionnelles et non à une modification des constituants normaux de la bactérie. Les bactéries porteuses de plasmides sont normales alors que les bactéries résistantes par mutation sont souvent fragilisées. Aussi, les bactéries porteuses de plasmides ne sont pas ou peu contre-sélectionnées en l'absence d'antibiotique (Hnich, 2017).

IL est important de noter que la résistance extra-chromosomique souvent une multirésistance, l'utilisation d'un seul antibiotique va sélectionner des bactéries multirésistantes qui ne sont pas contre l'antibiotique (Hnich, 2017).

II.2.2.2.2. Les transposons

Les transposons ou éléments génétiques transposables sont des séquences d'ADN double brin linéaires, qui n'apparaissent jamais à l'état libre, n'ayant pas d'existence autonome stable, ils peuvent s'insérer à différents endroits dans un génome ou plasmide pour être dupliqués et exprimés. Ces éléments "sauteurs" comprennent généralement des gènes de résistance ou facteurs impliqués dans la pathogénicité (Boudjehem *et al.*, 2018).

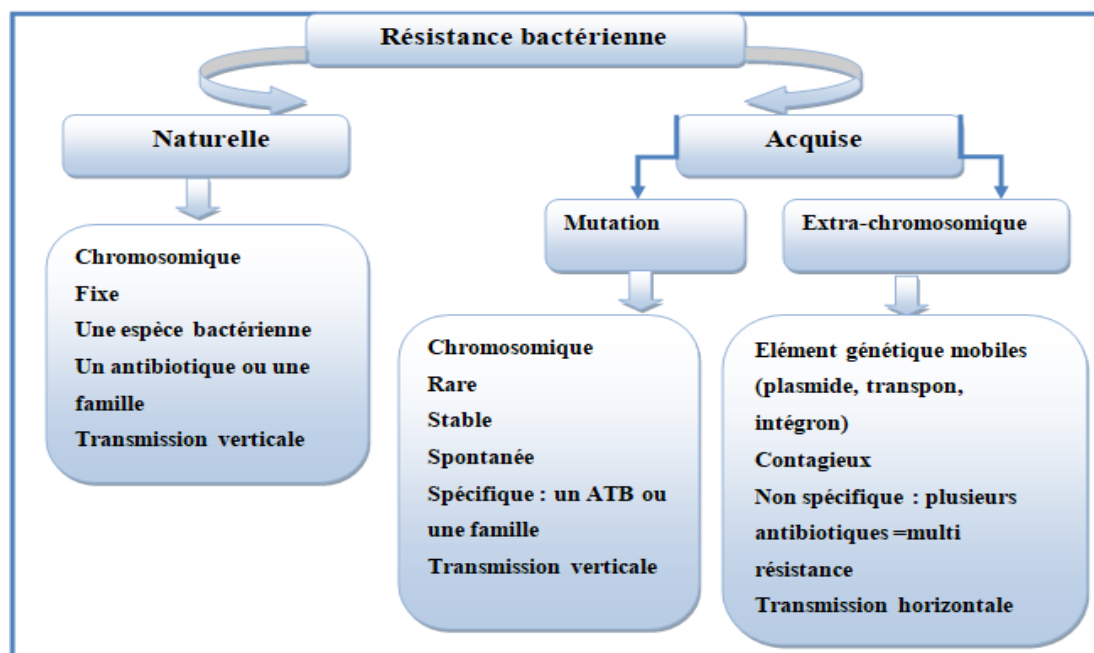


Figure 3. Les deux types de la résistance bactérienne aux antibiotiques (Azmoun, 2016).

Chapitre I. Concept de la résistance bactérienne aux antibiotiques

II.2.3.La Résistance croisée

On parle de résistance croisée, lorsqu'une résistance à un antibiotique engendre une résistance à un autre, composé par un seul et même mécanisme biochimique. De plus, le phénomène de résistance croisée peut survenir parmi tous les membres d'une classe d'antibiotiques, comme c'est le cas pour les sulfamides, ou peut être limité à quelques membres d'un groupe, comme pour les aminoglycosides, ou bien peut impliquer des antimicrobiens appartenant à des classes différentes (**Muylaert et Mainil, 2012**).

Parmi les nombreux cas de résistance croisée, on peut citer les mutations dans les topoisomérases de type II, β -gyrase et topoisomérases IV, conférant la résistance aux Fluoroquinolones. La conséquence majeure de la résistance croisée est sélection croisée : n'importe quel antibiotique de la classe peut sélectionner des bactéries résistantes à tous les autres membres (**Galimand et al., 2005**).

II.2.4.La Corésistance

Dans la corésistance, plusieurs mécanismes de résistance sont associés chez la même bactérie. Chacun confère (par résistance croisée) la résistance à une classe d'antibiotiques, ce qui entraîne un large phénotype résistant de la bactérie hôte. Là encore, la conséquence de cette organisation génétique est la co-sélection : dans ce cas, une classe d'antibiotiques à laquelle la bactérie est résistante pourra sélectionner la résistance à des classes d'antibiotiques non reliées. Ceci est observé fréquemment chez le pneumocoque, les souches résistantes à la Pénicilline G sont beaucoup plus fréquemment résistantes aux autres classes des antibiotiques (**Courvalin, 2008**).

II.3.Mécanismes biochimique de la résistance bactérienne aux antibiotiques

Les bactéries ont développées différents mécanismes afin de neutraliser l'action des agents antibactériens, il existe plusieurs mécanismes permettent aux bactéries de résister face à un antibiotique (**Muylaert et Mainil, 2012**). Les modes de résistance connus actuellement qui résultent de la pression de sélection exercée par les ATBs sont au nombre de six (**Bevilacqua, 2011**) :

- L'inactivation enzymatique par la sécrétion d'une enzyme.
- L'efflux actif.
- La modification de la cible.
- La diminution de la perméabilité (Porines) à l'antibiotique

Chapitre I. Concept de la résistance bactérienne aux antibiotiques

- Piégeage de l'antibiotique
- Autre mécanisme « l'altruisme ».

II.3.1.Mécanismes d'inactivations enzymatiques de l'antibiotique

Ce mécanisme est le plus fréquent et concerne toutes les classes majeures d'antibiotiques. Des enzymes, produites par les bactéries, inactivent l'antibiotique en le modifiant ou en l'hydrolysant (**Ziai, 2014**).

Exemple : la production de bêtalactamases codées par des plasmides ou des éléments génétiques transposables. Sur un plan pratique, les bêtalactamases peuvent être regroupées en 4 catégories (**El Abdani, 2016**).

- a.** Chez *Staphylococcus aureus*, elles inactivent la pénicilline G, les pénicillines A. Elles sont par contre sans action sur la pénicilline M (oxacilline ou méticilline). (**El Abdani, 2016**).
- b. Les bêtalactamases à spectre élargi** ; ces bêtalactamases, codées par des plasmides, entraînant une résistance (ou une diminution d'activité) vis-à-vis des pénicillines G, des pénicillines M, des Carboxypénicillines, des Uréidopénicilline, des céphalosporines de 1ère et de 2ème génération (sauf les céphamycines). Les bêtalactamases à spectre élargi sont bien inhibées par l'acide clavulanique, le sulbactam ou le tazobactam. (**El Abdani, 2016**).
- c. Les bêtalactamases à spectre étendu (BLSE)** ; ces bêtalactamases dérivent des enzymes précédentes par mutation des gènes codant pour les bêtalactamases à spectre élargi. Les bêta-lactamases à spectre étendu restent sensibles aux inhibiteurs. (**El Abdani, 2016**).
- d. Les bêta-lactamases résistantes aux inhibiteurs** ; les bêtalactamases résistantes aux inhibiteurs dérivent de certaines bêta-lactamases à spectre élargi par mutations ponctuelles. (**El Abdani, 2016**).

II.3.2.Le mécanisme d'efflux actif

L'élément bactérien responsable d'efflux actif est appelé « transporteur » ou « pompe » d'efflux. C'est un constituant de nature protéique enchâssé dans la membrane cytoplasmique et capable de limiter l'accumulation de certaines molécules substrats en les exportant activement en dehors de la cellule bactérienne (**Julien, 2013**). C'est l'un des mécanismes de résistance de *Pseudomonas aeruginosa*, pathogène opportuniste responsable de nombreuses infections nosocomiales (**Veyssiere, 2019**).

Chapitre I. Concept de la résistance bactérienne aux antibiotiques

- On différencie les pompes à efflux par (Bevilacqua, 2011) :
 - spécificité ou non des molécules exportées
 - structure : un à trois protéines
 - type d'énergie nécessaire : ATP ou force proton-motrice
 - mode d'expression : inductible ou constitutive.

II.3.3.Modification de la cible des antibiotiques

La cible de l'antibiotique peut être modifiée ou remplacée, soit directement par un changement de la structure de la cible soit due à une modification de la voie de synthèse de cette cible pour lui conférer une nouvelle structure tridimensionnelle, de telle sorte que le composé antibactérien ne puisse plus se lier et exercer son activité au niveau de la bactérie (Yao, 2019; Coustès, 2016).

Exemple : modification des PLP (protéines liant les pénicillines) : les PLP sont des enzymes qui catalysent l'étape finale de la biosynthèse du peptidoglycane (paroi bactérienne) et qui sont la cible des bêtalactamines (en se fixant aux PLP les bêtalactamines les empêchent de jouer leur rôle ; la synthèse du peptidoglycane est donc entravée). (El Abdani, 2016).

- Trois mécanismes peuvent intervenir (El Abdani, 2016) :
 - a. Diminution de l'affinité des PLP pour les bêtalactamines (Exp : *Streptococcus pneumoniae* ; les bêtalactamines ont du mal à se fixer aux PLP qui restent indisponibles pour la synthèse du peptidoglycane).
 - b. Augmentation de la synthèse des PLP existantes avec hyper expression de PLP possédant naturellement une faible affinité pour les bêta-lactamines (Exp : *Enterococcus spp*)
 - c. Synthèse d'une ou de plusieurs nouvelles PLP insensibles aux bêta-lactamines (Exp : *Staphylococcus aureus*).

II.3.4.Diminution de la perméabilité membranaire

La réduction de la perméabilité cellulaire se produit par diminution de l'entrée de l'antibiotique sur son site, provoquée par une modification de la perméabilité de la membrane interne ou externe de la bactérie. Cette forme de résistance peut s'exercer d'une part, au même endroit sur plusieurs classes d'antibiotiques. Etant donné que de nombreux médicaments peuvent emprunter la même porine. D'autre part, elle peut être spécifique, lorsqu'un seul agent emprunte cette porine. Par exemple, la résistance de *Pseudomonas aeruginosa* à l'imipénème illustre la résistance spécifique causée par la perte d'une porine propre aux

Chapitre I. Concept de la résistance bactérienne aux antibiotiques

Carbapénèmes (Fosseprez, 2013). Ce mécanisme n'est, cependant, pas très performant, car il suffit d'augmenter les doses d'antibiotiques pour faire face à cette baisse de la perméabilité membranaire. (Pagès, 2004).

II.3.5. Piégeage de l'antibiotique

Les bactéries sont capables de piéger un antibiotique en augmentant la production de sa cible ou en produisant une autre molécule possédant une affinité pour ce dernier. Il en résulte une diminution de l'antibiotique à l'état libre au niveau de la cible. Ce mécanisme est également impliqué dans des bas niveaux de résistance aux glycopeptides chez certaines souches de *S. aureus*, et à la tobramycine chez *E. coli* (Muylaert et Mainil, 2012).

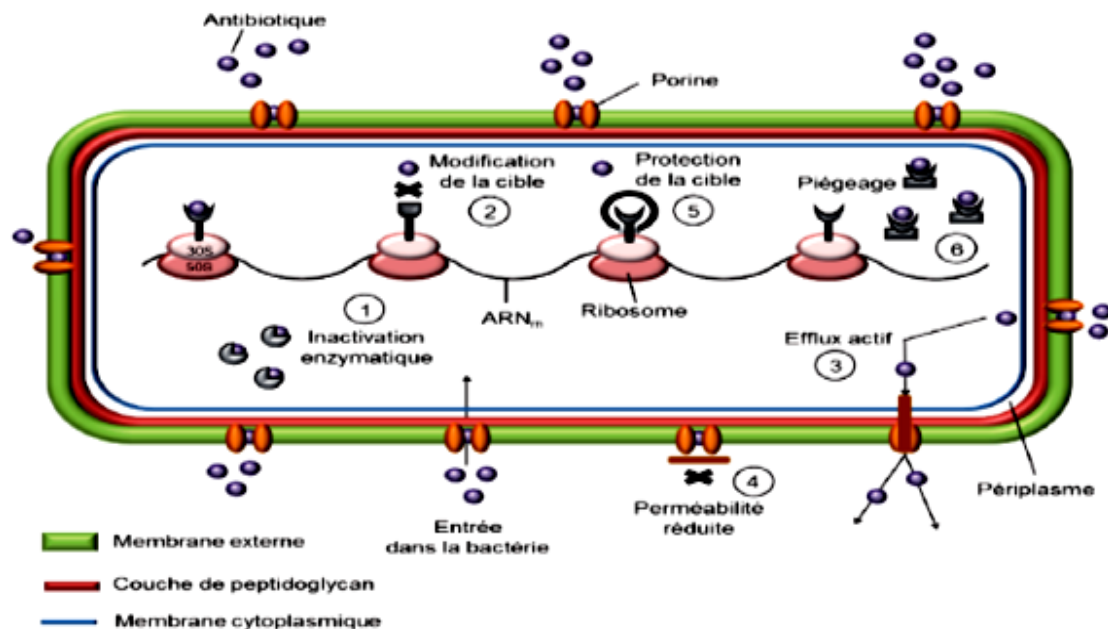


Figure 4. Les différents mécanismes de résistance aux antibiotiques (Guardabassi et Courvalin, 2006).

- 1) Inactivation enzymatique
- 2) modification de la cible
- 3) efflux actif
- 4) perméabilité réduite
- 5) protection de la cible.
- 6) piégeage de l'antibiotique

II.3. 6. Autre mécanisme « l'altruisme »

Pour protéger les bactéries sensibles et afin de les aider à se débarrasser des antibiotiques, les bactéries très résistantes sont capables de synthétiser l'indole en très grande quantité. Ce composé organique possède une double fonction de résistance : efflux des antibiotiques et activation d'une voie métabolique empêchant la synthèse de radicaux libres qui peut être favorisée par l'antibiotique (Veysièrre 2019).

II.4. La résistance aux antibiotiques par le développement de biofilm

Des nombreux problèmes sont associés au développement des biofilms en milieu médical, et ont pour origine leur résistance extrêmement élevée aux agents antibactériens que ce soit les antibiotiques ou les désinfectants. Cette résistance accrue, multifactorielle, est liée aux conditions de vie dans le biofilm (hétérogénéité, accès aux nutriments, oxygène etc.) ; elles modifient les propriétés physiologiques des microorganismes et induisent des mécanismes de résistance spécifiques qui s'ajoutent aux mécanismes de résistance connus. **Ziai, 2014).**

La résistance élevée des biofilms aux agents antibactériens pourrait également reposer sur la présence d'une subpopulation de bactéries résistantes, capables de résister à de fortes concentrations d'antibiotiques. Cette configuration d'agglomération de colonies favorise les transferts de gènes de résistance entre bactéries. Les antibiotiques sont en effet très peu efficaces dès lors qu'il existe un biofilm et les symptômes peuvent réapparaître une fois le traitement fini **(Ziai, 2014).**

II.5. Les bactéries multi résistantes

Depuis quelques années, l'émergence des bactéries multi résistantes (BMR) est devenue un enjeu majeur de Santé Publique. La place grandissante des entérobactéries exprimant une bêtalactamases à spectre étendu (BLSE) parmi les BMR et la diffusion aisée des gènes de résistance aux antibiotiques ne cessent d'inquiéter les pouvoirs publics et les structures de lutte contre les infections nosocomiales **(Pierrot, 2015).**

II.5.1. Définition

Les bactéries sont dites multi résistantes (BMR) aux antibiotiques lorsque, du fait de l'accumulation des résistances naturelles et acquises, elles ne sont plus sensibles qu'à un nombre restreint d'antibiotiques utilisables en thérapeutique **(Denis et al., 2011).** Ces bactéries ayant développé plusieurs résistances sont souvent classées en trois catégories :

- Les MDR (multi drug-resistant= bactéries multirésistantes)
- Les XDR (extensively drug-resistant= bactérie hautement résistantes) qui résistent à tous les antibiotiques exceptés un ou deux.
- Les PDR (pan drug-resistant= bactéries pan-résistantes) qui sont résistantes à tous les antibiotiques **(Coustès, 2016).**

II.5.2.Principales bactéries multirésistantes

Les BMR sont principalement les Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (EBLSE), les *Acinetobacter baumannii* multi résistants (ABR), les *Pseudomonas aeruginosa* multi résistants (PAR), *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM), et les Entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) (**Blanchète, 2009**).

a) Entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (EBLSE)

Les entérobactéries dans leur ensemble représentent 35 à 40% des bactéries responsables d'infections nosocomiales (IN). Les EBLSE représentent environ 1% des bactéries isolées dans les IN (**Vincent, 2000**).

De manière générale, les entérobactéries utilisent les différents mécanismes de résistance cités précédemment (troubles de la perméabilité, systèmes d'efflux, modification de la cible, inactivation enzymatique). Dans la majorité des cas, les bactéries produisent les β -lactamases qui confèrent la capacité d'hydrolyser la plupart des pénicillines et des céphalosporines, mais elles restent sensibles aux céphamycines ainsi qu'aux Carbapénèmes avec une corésistance aux aminosides, les tétracyclines et les fluoroquinolones est fréquente. Les bêta-lactamases sont inhibées par l'acide clavulanique (**Kayser et al., 2008**).

b) *Acinetobacter baumannii* multi –résistante (ABR) “résistante à la ticarcilline”

Acinetobacter baumannii peut provoquer des infections de la peau et des tissus mous, notamment dans les plaies chez les blessés de guerre (**Johnson et al., 2007**). C'est un pathogène opportuniste qui émerge ces dernières décennies comme agent d'infections nosocomiales.

Depuis une trentaine d'années, la résistance d'*A. baumannii* aux antibiotiques n'a cessé d'augmenter. En effet, des épidémies intra hospitalières dues à des souches multi résistantes sont régulièrement rapportées (**Elouennass et al., 2003**). *A.baumannii* possède deux types de résistance.

➤ Résistance naturelle

Il s'agit de bactéries naturellement résistantes à la pénicilline G ainsi qu'à l'Amoxicilline et aux céphalosporines de 1ère et de 2ème génération, à l'Aztréonam, à l'Ertapénème, à la Fosfomycine, à la Triméthoprim, à l'Acide pipémidique, à la norfloxacine et aux furanes (**Espinal et al., 2011**).

Chapitre I. Concept de la résistance bactérienne aux antibiotiques

Le mécanisme de résistance naturel se fait par la réduction de nombre des porines associées à une pompe à efflux active naturellement sur un grand spectre d'antibiotique à l'exception des aminoglycosides (Sato, 1991).

➤ **Resistance acquise**

L'infection à *Acinetobacter baumannii* est difficile en raison de sa capacité à acquérir la multi résistance. En effet, *Acinetobacter baumannii* combine l'acquisition des gènes de résistance et la surexpression de pompes d'efflux pour survivre dans les milieux hospitaliers (Coyne *et al.*, 2010).

b) *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM)

S.aureus est une des deux principales espèces responsables d'infections nosocomiales. Les SARM représentent 5 à 10% des bactéries isolées des infections nosocomiales (IN), ils sont résistants à toutes les β -lactamines et très souvent résistants aux aminosides, aux macrolides et aux fluoroquinolones (Vincent, 2000). La résistance à la méthicilline, entraîne une résistance à toutes les bétalactamines (Lozniewski *et al.*, 2010).

c) Entérocoque résistant à la vancomycine (ERV)

Ces germes présentent une résistance naturelle à de nombreuses classes d'ATB, parmi lesquelles les bétalactamines, ainsi une résistance naturelle de bas niveau aux aminosides. La résistance à la vancomycine est naturelle chez *Enterococcus casseliflavus-flavescens* et *Enterococcus gallinarium* (Vincent, 2000).

e) *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistante (PAMR)

P. aeruginosa est caractérisé par une résistance naturelle à de nombreux antibiotiques (Aminopénicillines, les céphalosporines de 3ème génération, l'ertapénème, la kanamycine, les tétracyclines), mais les résistances acquises sont fréquentes et favorisées par la pression de sélection de l'antibiothérapie. Les souches de PAMR cumulent le plus souvent plusieurs mécanismes de résistance et provoquent des infections parfois graves. Certaines souches sont devenues toto-résistantes, c'est-à-dire résistantes à tous les antibiotiques disponibles. Ce dernier cas est encore rare mais le phénomène est en augmentation (Pierrot, 2015).

II.6.Facteurs de risque de l'antibiorésistance

Les causes de la résistance bactérienne sont multiples, et l'équation la plus simple consiste à relier la résistance bactérienne à la consommation d'antibiotiques, mais la complexité du phénomène laisse encore de grands volets à découvrir (Wiess, 2002). On peut dire qu'il y a des facteurs extrahospitaliers et des facteurs hospitaliers.

II.6.1. Les facteurs extrahospitaliers

II.6.1.1. L'usage excessif des antibiotiques

Les antibiotiques ont représenté la révolution médicale du 20^{ème} siècle et ont permis de faire considérablement reculer la mortalité associée aux maladies infectieuses. Cependant, leur utilisation massive et répétée en santé humaine et animale a généré une pression sur les bactéries, qui ont développé des systèmes de défense contre ces antibiotiques conduisant à l'apparition de résistances. Ponctuelles au départ, ces résistances sont devenues préoccupantes avec le risque d'impasses thérapeutiques (**Weiss, 2002 ; Rubin et Samore, 2002**).

IL y a aussi le problème posé à l'échelle mondiale par l'industrie agroalimentaire et en médecine vétérinaire qui utilisent les mêmes molécules que le système de santé, ces médicaments sont utilisés de façon systématique comme facteurs de croissance. Cette surconsommation d'antibiotiques dans les élevages est responsable de l'apparition de résistances (**White, Sorensen et al., 2001**).

II.6.1.2. La densité de la population

Elle semble également jouer un rôle, puisqu'elle permet une dissémination plus rapide d'un clone résistant. (**Dagan et al., 2001**).

II.6.2. Les facteurs hospitaliers

La majorité des cas de résistances aux antibiotiques est retrouvée à l'hôpital, il s'agit d'une véritable niche écologique de la résistance. Le milieu hospitalier constitue un environnement propice au développement et à la dissémination des résistances bactériennes, étant donné le nombre élevé de patients à risque infectieux, la multitude des procédures invasives, les traitements immunosuppresseurs, l'antibiothérapie à large spectre permettant la sélection des bactéries les plus résistantes et la transmission croisée par le personnel soignant (**Azmoun, 2016**).

II.6.2.1. La sélection des souches résistantes aux antibiotiques

IL a été démontré dans la littérature que le stress provoqué par les faibles concentrations d'antibiotiques entraînait une augmentation du taux de mutation. Les antibiotiques se comportent alors comme des mutagènes aléatoires responsables de la résistance à diverses classes d'antibiotiques. La résistance, soit par mutation soit par acquisition de gène exogène, peut être dramatiquement augmentée par la présence de faibles concentrations d'antibiotiques dans l'environnement des bactéries (**Azmoun, 2016**). L'exposition à une classe des antibiotiques peut favoriser l'acquisition d'une souche

Chapitre I. Concept de la résistance bactérienne aux antibiotiques
résistante à toutes les autres molécules (sélection de co-résistances) (**Ortega et al., 2004 ; Juan et al., 2005**).

II.6.2.2.La colonisation

Pour plusieurs espèces bactériennes, la colonisation par ces espèces est une étape qui précède le développement de l'infection (**Ortega et al., 2004 ; Johnson et al., 2009**).

Les facteurs de risque de la colonisation sont (**Barbier et Wolff, 2010**) :

- L'hospitalisation en réanimation.
- Le recours aux procédures invasives (intubation trachéale et sondage urinaire notamment) et leurs durées (**Aloush, 2006 ; Furtado, 2009**).

Un séjour de longue durée : en impliquant une plus longue exposition au risque d'acquérir une bactérie multi résistante. (**Azmoun, 2016**).

Chapitre II:

L'infection du pied diabétique

I. Généralités sur le diabète sucré

I.1. Définition du diabète

Le diabète sucré est une affection chronique due soit à une insuffisance génétique ou acquise de la production d'insuline par le pancréas, soit au fait que cette insuline n'est pas assez active. Cette insuffisance provoque une augmentation de la glycémie (concentration de glucose dans le sang) qui conduit à son tour à des lésions affectant plusieurs appareils ou systèmes, en particulier les vaisseaux et les nerfs (OMS, 2019).

I.2. Classification étiologique des diabètes sucrés

I.2.1. Diabètes primitifs

Les termes de diabète de type 1 et de type 2 (chiffres arabes) remplacent les termes DID et DNID (Spinas et Lehmann, 2001). Actuellement l'IDF (fédération internationale de diabète) distingue les catégories suivantes

I.2.1.1. Diabète de type 1

Est une maladie caractérisée par un déficit de sécrétion d'insuline, induisant des hyperglycémies chroniques, et consécutif à la destruction auto-immune des cellules β pancréatiques productrices d'insuline (Daems *et al.*, 2019). Il est précédemment connu sous le nom de diabète insulino-dépendant ou juvénile, caractérisé par une production insuffisante d'insuline et exige une administration quotidienne de cette dernière.

Les symptômes sont les suivants : excrétion excessive d'urine (polyurie), sensation de soif (polydipsie), faim constante, perte de poids, altération de la vision et fatigue. Ces symptômes peuvent apparaître brutalement (OMS, 2018).

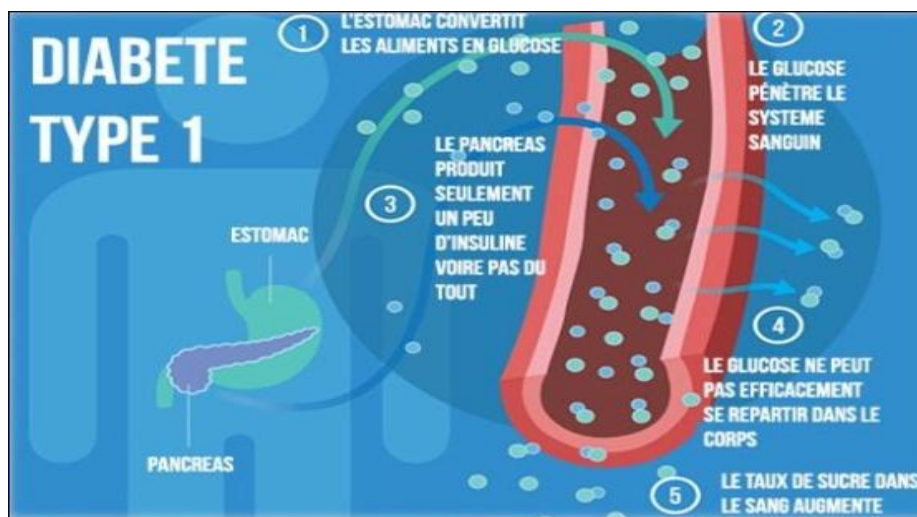


Figure 5. Physiopathologie du diabète de type 1 (Tenenbaum *et al.*, 2018).

Chapitre II. L'infection du pied diabétique

I.2.1.2. Diabète de type 2

Précédemment appelé diabète non insulino-dépendant ou diabète de la maturité résulte d'une mauvaise utilisation de l'insuline par l'organisme. Le diabète de type 2 représente la majorité des diabètes rencontrés dans le monde. Il est en grande partie le résultat d'une surcharge pondérale et de la sédentarité. Récemment encore, ce type de diabète n'était observé que chez l'adulte mais on le trouve désormais aussi chez l'enfant (OMS, 2017).



Figure 6. Physiopathologie du diabète de type 2 (Jaacks *et al.*, 2016).

I.2.2. Diabète gestationnel

Est défini par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, quels que soient le traitement nécessaire et l'évolution dans le postpartum (Debbab, 2021).

I.2.3. Diabète Secondaire

Peu fréquents, comprennent : les affections génétiques, les infections, les affections du pancréas exocrine, endocrinopathies (Grimaldi, 2001). Ce type de diabète peut être à l'origine d'une destruction des îlots pancréatiques et donc d'une insulino-pénie, d'une insulino-résistance ou d'une association des deux (Klein, 2009).

Chapitre II. L'infection du pied diabétique

Tableau 4. Comparaison entre le diabète de type 1 et le diabète de type 2 (Belheine et Bouziour, 2020).

	Diabète type 1	Diabète type 2
Autres appellations	Diabète insulino-dépendant (DID) Diabète juvénile Diabète maigre.	Diabète non insulino-dépendant (DNID) Diabète de la maturité
Fréquence	Moins de 10% des cas.	Plus de 90% des cas
Age de survenue	Avant 35 ans	Après 40 ans
Hyperglycémie au diagnostic	Majeure >3g/l	Souvent < 2g/l
Complication dégénérative	Absente.	Présente dans 50% des cas au moment du diagnostic
Cause principale de mortalité	Insuffisance rénale	Maladie cardiovasculaire
Injection d'insuline	Obligatoire.	Nécessaire qu'après échec des mesures hygiéno-diabétiques et antidiabétiques oraux
Développement	Rapide et symptomatique.	Progressif et asymptomatique
Mécanisme	Destruction des cellules β du pancréas entraînant l'arrêt de la production d'insuline.	Diminution de la production d'insuline et moindre efficacité (insulinorésistance).
Complication aiguë	Acidocétose diabétique.	Etat hyperosmolaire : cétose rarement avec infection ou stress
Causes	Maladie auto-immune dirigée contre les cellules β du pancréas.	Maladie sous l'influence du mode de vie (alimentation sédentarité) et des facteurs génétiques.
Symptômes	Besoin fréquent d'uriner, une soif accrue, une faim extrême, perte de poids inexplicable, fatigue extrême, trouble de vision, de l'irritabilité, des nausées et des vomissements.	Tous les symptômes du type 1 plus : le gain de poids inexplicable, des douleurs, des crampes, des fourmillements ou des engourdissements dans le pied, somnolence inhabituelle, de fréquentes infections vaginales ou de la peau, peau sèche, démangeaisons et des plaies guérissent lentement.

I.3. Complications chroniques du diabète

Le diabète se caractérise sur le plan métabolique par une hyperglycémie, mais aussi par les complications principalement la Rétinopathie, Néphropathie et Neuropathie, et en dernier lieu la complication la plus grave représentée par le pied diabétique (Gabriel et Nelly, 2002). Les complications à long terme du diabète sont classiquement divisées en deux catégories :

I.3.1. Complications microangiopathiques

Les microangiopathies sont des complications spécifiques du diabète qui regroupent les atteintes des petits vaisseaux sanguins de l'œil (rétinopathie), du rein (néphropathie) et du système nerveux (neuropathie). Elles peuvent causer des troubles de la vision allant jusqu'à la cécité, une insuffisance rénale, ou encore des lésions nerveuses. **(Debbab, 2021)**.

I.3.1.1. Rétinopathie

La rétinopathie diabétique est une grave complication du diabète qui touche 50 % des diabétiques de type 2 **(Fougere, 2020)**. Caractérisé par l'augmentation de la perméabilité des capillaires rétiens, ce qui cause l'extravasation du contenu vasculaire, par rupture de la barrière hémato-rétinienne, et par conséquent l'apparition des hémorragies, et des œdèmes. **(Gabriel et Nelly, 2002)**.

La rétinopathie diabétique se développe silencieusement jusqu'à provoquer une baisse de l'acuité visuelle, témoin d'un état déjà bien avancé **(Fougere, 2020)**. Elle ne devient symptomatique qu'au stade des complications. Seul un examen régulier et systématique permet de la diagnostiquer précocement et de la traiter **(Monnier, 2010)**.

I.3.1.2. Néphropathie

Est une des complications les plus fréquentes et les plus redoutables du diabète sucré, qui fait craindre l'évolution vers une insuffisance rénale chronique. Elle concerne à la fois le diabète de type 1 et de type 2, mais l'évolution de la maladie est sensiblement différente dans ces deux cas : le diabète de type 1 fait redouter l'insuffisance rénale en premier lieu, alors que la néphropathie diabétique du type 2 a surtout un mauvais pronostic cardiovasculaire **(Weekers et Krzesinski, 2005)**.

I.3.1.3. Neuropathie

C'est l'une des complications du diabète. Lorsque le taux de sucre dans le sang demeure trop élevé sur une longue période de temps, cela peut endommager les nerfs, surtout ceux des membres inférieurs **(Attali, 2005)**.

Les dommages causés aux nerfs dans ces régions sont appelés neuropathie périphérique et peuvent provoquer des douleurs, des fourmillements ou une perte de sensations. Comme la personne n'a plus de sensations, les blessures passent inaperçues et peuvent donner lieu à des infections graves et à une ulcération « un pied diabétique », voir même une amputation **(FID, 2013)**.

Chapitre II. L'infection du pied diabétique

I.3.2. Complications macroangiopathiques

Elles touchent toutes les artères de l'organisme mais se manifestent principalement au niveau des artères coronaires et cérébrales, et des membres inférieurs. Les principaux facteurs de risque associés sont l'âge, le sexe, l'obésité, le tabagisme, l'hyperglycémie, l'hypertension artérielle (Alexis, 2014). Elles sont représentées principalement par :

I.3.2.1. La coronaropathie diabétique

C'est une cause majeure de décès des diabétiques par la survenue d'ischémie myocardique. Elle est grave chez le diabétique car l'atteinte est le plus souvent polytronculaire et en plus peut être indolore à cause de la neuropathie sensitive associée (ADAD, 2016).

I.3.2.2. L'artériopathie des membres inférieurs

Elle se définit par des lésions sténosantes ou occlusives dues à un athérome et touchant les artères des membres inférieurs. L'incidence de l'artériopathie périphérique chez le patient diabétique est 4 fois plus élevée que celle du sujet non diabétique, et ce augmente progressivement avec l'âge et la durée d'évolution du diabète (Fisher *et al.*, 2010).

I.3.3. Complications de la grossesse

Une glycémie élevée pendant la grossesse peut entraîner, chez le fœtus, des modifications qui induisent une taille et un poids excessifs ainsi qu'une surproduction d'insuline. Il peut en résulter des problèmes lors de l'accouchement, des blessures pour l'enfant et la mère, et une baisse soudaine de la glycémie (hypoglycémie) chez l'enfant après l'accouchement. Les enfants exposés à une hyperglycémie de longue durée dans l'utérus sont davantage susceptibles de développer un diabète de type 2 plus tard dans la vie (FID, 2013).

I.3.4. Cas particulier du pied diabétique

Le pied peut être le siège de nombreuses complications chez le patient diabétique pour différentes raisons, notamment son rôle mécanique de sustentation du reste du corps. Le pied subit des pressions élevées pouvant être majorées par un éventuel surpoids du patient, ce qui favorise les ruptures tissulaires (Lecaque, 2011).

Le pied diabétique est un « pied à risque » car il présente des plaies fréquentes et chroniques chez des patients atteints d'une pathologie chronique, multi-traités et hospitalisés et donc à risque de contamination, colonisation et infections (Lachgard, 2016).

Chapitre II. L'infection du pied diabétique

Le pied diabétique se manifeste à la suite d'une hyperglycémie chronique qui peut affecté non seulement le système nerveux périphérique, mais également les systèmes vasculaires et locomoteurs. Le retard dans la cicatrisation des plaies expose le pied diabétique à l'infection, augmentant ainsi les risques d'amputation (Denise, 2002).

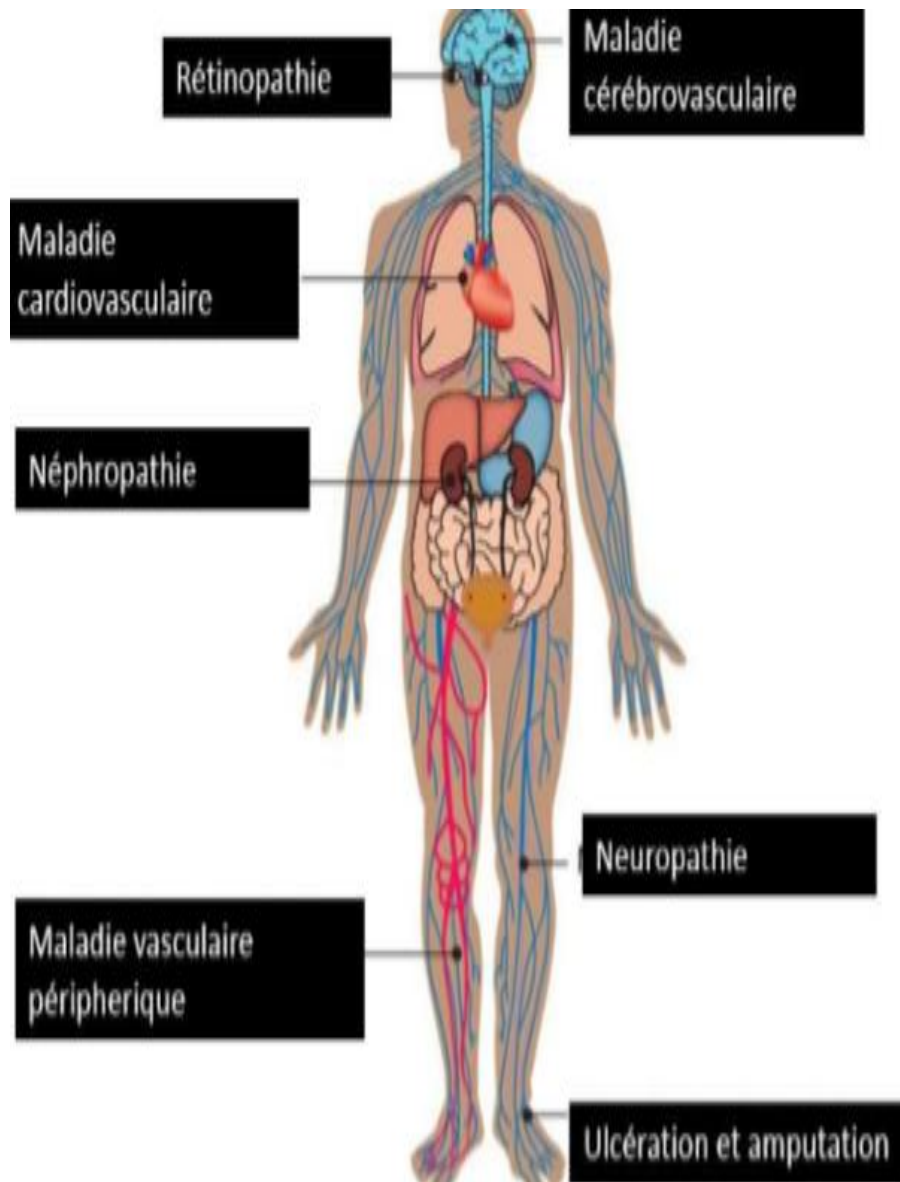


Figure 7 .Complications du diabète (OMS, 2016).

II. L'infection du pied diabétique

L'infection est considérée comme un envahissement des tissus par des microorganismes avec pour conséquences la destruction tissulaire et la réponse inflammatoire de la part de l'hôte. Chez le diabétique, l'infection s'installe sur un pied déjà fragilisé par la neuropathie, l'artériopathie et l'ostéo arthropathie (Figure 9). Elle souvent superficielle, mais dans certains cas, elle peut s'étendre en profondeur dans les tendons, muscles, os et articulations (**Labani, 2016**).

Les infections du pied sont une complication majeure du diabète et conduisent finalement au développement de la gangrène et de l'amputation des membres inférieurs (**Raja, 2007**).



Figure 8. Pied diabétique infecté (**Nicodème et al., 2015**).

II.1. Définition du pied diabétique

Il est défini par l'ensemble des anomalies cliniques du pied chez une personne diabétique, qui sont la conséquence du développement de complications chroniques du diabète, suite à une infection secondaire à une plaie cutanée (**Chanson et Bougnères, 2018**).

II.2. Anatomie du pied

Le pied est situé à l'extrémité de la jambe, auquel il est relié par la cheville. Il porte le poids du corps en position debout et permet la locomotion. Il a ainsi un rôle d'équilibre, d'amortissement et de propulsion. (**El Allali, 2015**).

Le pied, cœur périphérique, joue en quelque sorte le rôle de pompe pour la circulation veineuse. L'écrasement du talon sur le sol chasse le sang vers la cheville et donne une impulsion pour le retour du sang vers le cœur. (**El Allali, 2015**).

La plante du pied est, avec le bout des doigts, la région du corps la plus riche en terminaisons nerveuses : c'est pour cela qu'on est tellement chatouilleux des pieds. Pour

Chapitre II. L'infection du pied diabétique

permettre au cerveau de commander ses mouvements, le pied comprend : 28 os, 16 articulations, 107 ligaments qui tiennent ces dernières, 20 muscles intrinsèques (El Allali, 2015).

II.3. Stades de l'infection

La maladie infectieuse évolue en général en six (6) stades dont la durée dépend du système immunitaire du patient diabétique (Belheine et Bouziour, 2020) :

- **Période de contamination** : c'est le tout premier contact entre le microorganisme et l'organisme.
- **Période d'incubation** : là où la bactérie commence à se multiplier et/ou à sécréter des toxines. Il n'y a aucun signe clinique, mais la personne est parfois déjà contagieuse. Sa durée est variable de quelques jours à plusieurs semaines selon la maladie et le terrain sous-jacent (diabétique, femme enceinte...).
- **Période d'invasion** : les signes cliniques apparaissent, ils sont d'ordre général (fièvre, nausées, fatigue, maux de tête...).
- **Période d'état** : les signes cliniques spécifiques apparaissent à leur maximum et permettent de poser un diagnostic.
- **Période de déclin** : diminution des signes de la maladie.
- **Période de convalescence** : l'organisme se rétablit

II.4. Les zones à risque au niveau du pied

Plusieurs raisons expliquent cette susceptibilité particulière du pied : Le pied est la zone de contact du corps avec le sol qui le soumet à des forces de contraintes importantes. Comme il est en atmosphère confinée, il devient le siège de fréquentes macérations, ce qui explique le risque d'infections mycosiques et/ou bactériennes (Figure 10) (Kourichi et Moussaoui, 2018).

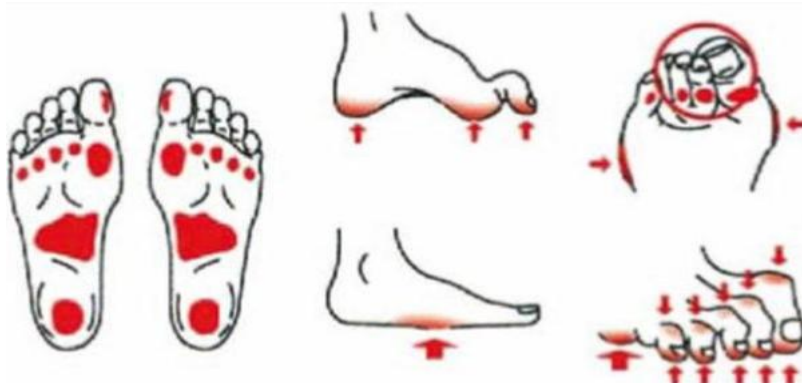


Figure 9. Les zones à risque au niveau du pied (Nicolaas *et al.*, 2019).

II.5. Signes et symptômes de l'infection

Ils diffèrent d'un patient à un autre, tout dépend du terrain sous-jacent, mais ils peuvent être graves chez le patient diabétique. De manière générale, les signes cliniques sont les suivants :

- Rougeur.
- Suintement de la plaie (pus/liquide verdâtre).
- Chaleur autour de la zone affectée.
- Stries rouges autour de la zone infectée.
- Signes de douleur ou de sensibilité.
- Enflure.

Si ces signes cliniques ne se prennent pas en charge, ça peut engendrer l'apparition des ganglions lymphatiques enflés au cou, sous les aisselles ou à l'aîne, accompagnés d'une fièvre de 37,8 °C ou plus (**Bruno et al., 2013**).

II.6. Les principaux facteurs favorisant l'infection du pied diabétique

Le facteur majeur de risque pour l'apparition des plaies chez le patient diabétique est l'artériopathie associée à la neuropathie périphérique. L'infection représente un important facteur de risque pour une cicatrisation plus longue. De même, les facteurs sociaux jouent un rôle important dans l'évolution des plaies du pied diabétique (**Amarir, 2014**).

➤ Facteurs intrinsèques

- Morphologie du pied (pied creux, hallux valgus, griffes d'orteil.)
- Hyperkératose plantaire.
- Diminution des amplitudes articulaires.
- Déformations sévères du pied (pied de Charcot).

➤ Facteurs extrinsèques

- Chaussage inadapté (trop étroit, coutures proéminentes).
- Corps étranger (caillou, clou.).

➤ Facteurs comportementaux

- Marche à pieds nus.
- Non-surveillance quotidienne des pieds.
- Impossibilité d'auto-soins -Manque d'hygiène (hyperkératose non-traitée)

➤ Facteurs iatrogènes

- Soins inadaptés des ongles.

Chapitre II. L'infection du pied diabétique

- Amputations mal réalisées.
- Résection d'une ou plusieurs têtes métatarsiennes (Amarir, 2014).

II.7. Différents aspects de l'infection du pied diabétique

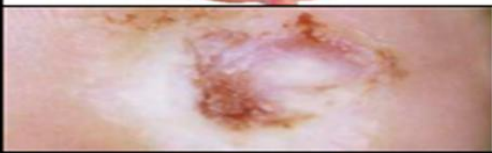

- **Infections superficielles des tissus** : Atteinte cutanée uniquement sans atteinte des tissus sous-cutanés avec les signes suivants : chaleur et douleur locale, érythème < 2 cm de large autour de la plaie, tuméfaction écoulement purulent.
- **Infections profondes des tissus** : Des Infections qui peuvent touchés les structures au-dessus de la peau et se manifeste par: Collections purulentes, abcédassions et qui peut aller jusqu'au l'ostéite (Joel *et al.*, 2012).

II.8. Stades de gravité des lésions du pied diabétique

- La classification décrite par (Wagner, 1987).

Elle permet de définir 6 grades de gravité croissante notés sur le tableau 5. Cette classification doit être précisée par l'extension de la lésion en surface et en profondeur à l'aide d'une planimétrie et d'un sondage avec un stylet.

Tableau 5. Grades de gravité des lésions du pied diabétique (Wagner, 1987).

Grade	Définition	Traitement	Photos
0	Peau normale	rien	
1	Petite plaie voire un petit ulcère superficiel	soins de plaie	
2	Ulcère qui traverse la peau qui peut affecter les tendons et ligaments	Soins de plaie approfondie	
3	Ulcère profond avec infection	Hospitalisation (soins de plaie)	
4	Gangrène d'une partie du pied	Amputation partielle	
5	Gangrène du pied	Amputation totale	

II.9. Ecologie du pied diabétique

L'infection du pied chez le diabétique est souvent poly-microbienne incluant les bacilles à Gram positif, à Gram négatif et les anaérobies, surtout dans les cas chroniques. Même s'il est difficile de faire la distinction entre les germes pathogènes et non pathogènes, on peut noter que *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus A* et *B*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* et *Clostridium* sont les plus fréquemment observés. Ces germes peuvent agir en synergie et entraîner une vaste et rapide destruction tissulaire. Lorsque des bactéries à Gram négatif (*Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*), des entérocoques et des anaérobies sont mises en causes. Les complications de type nécrose, cellulite ou ostéite sont plus fréquentes qu'avec une prédominance de Gram positif. La survenue de bactériémies, rare, est habituellement le fait d'infections du pied particulièrement sévères, à haut risque d'amputation (Tableau 6) (Levanic, 2008).

Tableau 6. Corrélation clinicobactériologique entre les types de plaies et les germes impliqués et identifiés (Stahl, 2007)

Types de plaie	Germes pathogènes
Plaie superficielle récente sans antibiothérapie récent.	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus</i> bêta hémolytique.
Plaie chronique (>1 mois) ou déjà traitée par antibiotiques.	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus</i> bêta hémolytique, entérobactéries.
Plaie traitée par céphalosporines d'évolution défavorable.	Entérocoques.
Plaie avec macération	<i>Pseudomonas</i> spp. (avec d'autres microorganismes).
Plaie > 6 mois traitement antérieur par antibiothérapie à large spectre.	Poly microbienne : Cocci à Gram positif aérobie <i>staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus</i> bêta hémolytique, <i>Staphylococcus</i> à coagulase, <i>Corynebactéries</i> , entérobactéries, <i>Pseudomonas</i> spp. Bacilles à Gram négatifs non fermentatifs #agents fongiques.
Odeur nauséabonde, nécrose, gangrène	Cocci à Gram positif aérobie, <i>Pseudomonas</i> spp. Bacilles à Gram négatifs non fermentatifs, anaérobie stricts.

II.10. Agents causaux de l'infection du pied diabétique

La microbiologie des lésions du pied chez le diabétique est caractérisée par la présence de plusieurs agents pathogènes. Plusieurs études montrent que le profil bactériologique des patients est plus souvent poly-microbien et que les cocci à Gram positive sont plus prévalents

Chapitre II. L'infection du pied diabétique

que les bacilles à Gram négative (Akwah *et al.*, 2015). Parmi les agents causaux de l'infection des pieds, on distingue :

II.10.1. Bactéries à Gram positif

a. Les *Streptocoques*

La famille *Streptococcaceae* regroupe un ensemble de cocci à Gram positif, se présentant sous forme de cellules ovoïdes ou sphériques de moins de μm de diamètres. Ils sont dépourvus de catalase et de cytochrome oxydase. Ils produisent de l'acide lactique par fermentation de glucose et sont anaérobies-aérotolérants (Denis *et al.*, 2011).

Les *Streptocoques* sont, après les *staphylocoques*, les bactéries pyogènes. Les plus pathogène d'entre eux est le *Streptocoque* bêta-hémolytique (*Streptococcus pyogenes*). Qui est responsable de la majorité des affections. Les réactions immunologiques de l'hôte infecté par *S. pyogenes* sont beaucoup plus complexes que celles qui s'observent lors d'une infection par *S.aureus* (MSU, 2003).

b. *Staphylocoque*

Le *Staphylocoque* est l'un des pathogènes bactériens les plus importants dans la pratique clinique (Bagnoli *et al.*, 2017). Ce sont des cocci à Gram positif classiquement disposés en amas. L'espèce *S. aureus* se distingue généralement des autres *staphylocoques* appelés *staphylocoques* à coagulas négative (SCN) par la présence d'une coagulase (Verdier *et al.*, 2015).

Staphylococcus aureus, espèce type de *staphylocoques*, comme toute bactérie pyogène, est à l'origine d'infections suppuratives surtout chez les personnes atteintes du diabète. Ces infections peuvent impliquer une prolifération bactérienne, une invasion, une destruction des tissus de l'hôte et une réponse inflammatoire locale et systémique (Denis *et al.*, 2011). Elles sont à l'origine de L'infection cutanée, sous-cutanée et muqueuse qui peuvent être superficielles ou profondes, septicémie, L'infection viscérale à partir de bactériémies, avec des localisations osseuses, pulmonaires urogénitales, neuroméningite ou cardiaques (Verdier *et al.*, 2015).

c. *Clostridium spp.*

Les bactéries du genre *Clostridium* sont des bâtonnets à Gram positif, anaérobies strictes, sporigènes en condition de stress métabolique. Ubiquitaires, elles sont retrouvées dans le sol et l'eau. Certaines font partie du microbiote intestinal de l'homme. Comme d'autres bactéries, elles synthétisent et sécrètent différentes enzymes qui permettent de

Chapitre II. L'infection du pied diabétique

dégrader de nombreuses substances organiques et participent donc au renouvellement de la biomasse (Buzzi *et al.*, 2016).

Les infections à *Clostridium spp*, les mieux caractérisées sont celles pour lesquelles le rôle pathogène est engendré par la présence de toxines. Les *Clostridium spp*, sont alors à l'origine de deux principaux tableaux cliniques selon la voie d'entrée de la bactérie dans l'organisme, les complications de plaies (gangrènes, tétanos, botulisme) et les infections digestives (toxi intoxications alimentaires) (Robert, 2007).

d. Entérocoques

Les entérocoques sont des bactéries à Gram positif qui se présentent sous forme de diplocoques ou de coques en chainettes. Ils sont anaérobies facultatifs, immobiles et dépourvus de capsule. Les deux principales espèces importantes en clinique sont *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium*, le premier se retrouvant plus fréquemment que le second (Stucki *et al.*, 2014). Ils font partie des pathogènes nosocomiaux les plus communs, et sont responsables d'infections urinaires ou intra-abdominales, d'abcès viscéraux, de pneumonies, de septicémies, d'endocardites et de méningites (Herbet, 2008).

II.10.2. Bactéries à Gram négatif

a. Les entérobactéries

Les entérobactéries sont des bacilles Gram négatif droits, mobiles par flagelles péritriches, ou immobiles, non sporulés, aérobies facultatifs, produisant de l'acide à partir du glucose, catalase positive, oxydase négative, réduisent habituellement les nitrates en nitrite (Madigan et Martinko, 2007 ; Cristian, 2008).

Les entérobactéries sont une famille très hétérogène pour ce qui est de leur pathogénie et leur écologie. Les espèces qui composent cette famille sont en effet soit parasites (*Shigella spp.*, *Yersinia pestis*), soit commensales (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp.*), soit encore saprophytes (*Serratia spp.*, *Enterobacter spp.*) (Sougakoff et Trystram, 2003).

b. *Escherichia coli*

Escherichia coli est un hôte commensal du tube digestif de l'homme et des animaux. La contamination par cette espèce peut se faire par la matière fécale et constitue une source de contamination indirecte. Les infections à *E. coli* peuvent être graves chez les sujets présentant des maladies chroniques comme le diabète et les personnes à immunité affaiblie (SMIV, 2017).

Chapitre II. L'infection du pied diabétique

c. Le groupe KES (*Klebsiella - Enterobacter - Serratia*)

Il s'agit d'un groupe assez hétérogène, présent dans l'environnement et chez l'homme (peau, muqueuses, tube digestif...) et surtout à l'hôpital. Il est responsable de diverses affections chez des sujets diabétiques, des patients fragilisés ou traités par des antibiotiques **(Denis et al., 2011)**.

▪ **Klebsiella**

L'habitat de *Klebsiella pneumoniae* est l'homme et l'animal. Ce germe est principalement isolé en milieu hospitalier, chez les patients hospitalisés pendant de longues périodes ou bénéficiant de traitements antibiotiques au long cours. Il est également présent en dehors des hôpitaux, notamment chez des patients diabétiques, fortement débilisés, ou souffrant de maladies respiratoires chroniques **(SMIV, 2017)**.

▪ **Enterobacter**

C'est un bacille mobile dont l'habitat privilégié est l'intestin humain et animal. On le retrouve également dans les matières fécales, les eaux usées et les produits laitiers. Il est pathogène, opportuniste et responsable d'infections urinaires en milieu hospitalier. Il existe plusieurs bactéries du genre *Enterobacter*, les plus fréquentes sont *Enterobacter cloacae* et *Enterobacter aerogenes* **(Denis et al., 2011)**.

Enterobacter cloacae colonise souvent les patients hospitalisés, plus particulièrement ceux traités par les antibiotiques, et peut être à l'origine d'infections urinaires et de pneumonies, ainsi que d'infections cutanées du pied chez les patients diabétiques **(Mirabaud, 2003)**.

▪ **Serratia**

Le genre *Serratia* est un germe saprophyte présent dans l'eau et les cavités naturelles de l'homme. **(Denis et al., 2011)**. Chez les patients ayant une immunité affaiblie ou des maladies chroniques comme le diabète, cette bactérie peut-être responsable de bactériémies, des infections des voies respiratoires inférieures, des infections urinaires et cutanées surtout celles du pied diabétique. Ces infections sont dues à ce germe provenant des patients eux-mêmes ou de leur environnement **(Mirabaud, 2003)**.

d. *Pseudomonas aeruginosa*

C'est une bactérie à Gram négatif aérobie stricte, ubiquitaire, saprophyte et naturellement résistante aux antibiotiques, qui peut devenir un pathogène opportuniste,

Chapitre II. L'infection du pied diabétique

responsable dans des conditions favorables, d'infections graves communautaires et surtout nosocomiales (Mérens *et al.*, 2013).

Les infections à *P.aeruginosa* surviennent surtout chez les sujets diabétiques, âgés et immunodéprimés et présentant des affections intercurrentes. Ces infections pourront avoir une origine endogène ou exogène. On isole cette espèce de suppurations profondes ou superficielles d'urines et plus rarement d'hémocultures (Denis *et al.*, 2011).

e. *Acinetobacter*

Les *Acinetobacter* sont des microorganismes ubiquistes de l'environnement naturel et hospitalier. Des espèces d'*Acinetobacter* font partie de la flore cutanée de l'homme et des animaux, en particulier *A.baumannii*, agent fréquent de colonisation cutanée et muqueuse chez les sujets diabétiques, immunodéprimés ou les patients hospitalisés en unité de soins intensifs. Les pathologies sont des bactériémies, des endocardites, des abcès, des surinfections des plaies, des pneumopathies et des infections urinaires (SMIV, 2017).

II.11. Prévention du pied diabétique

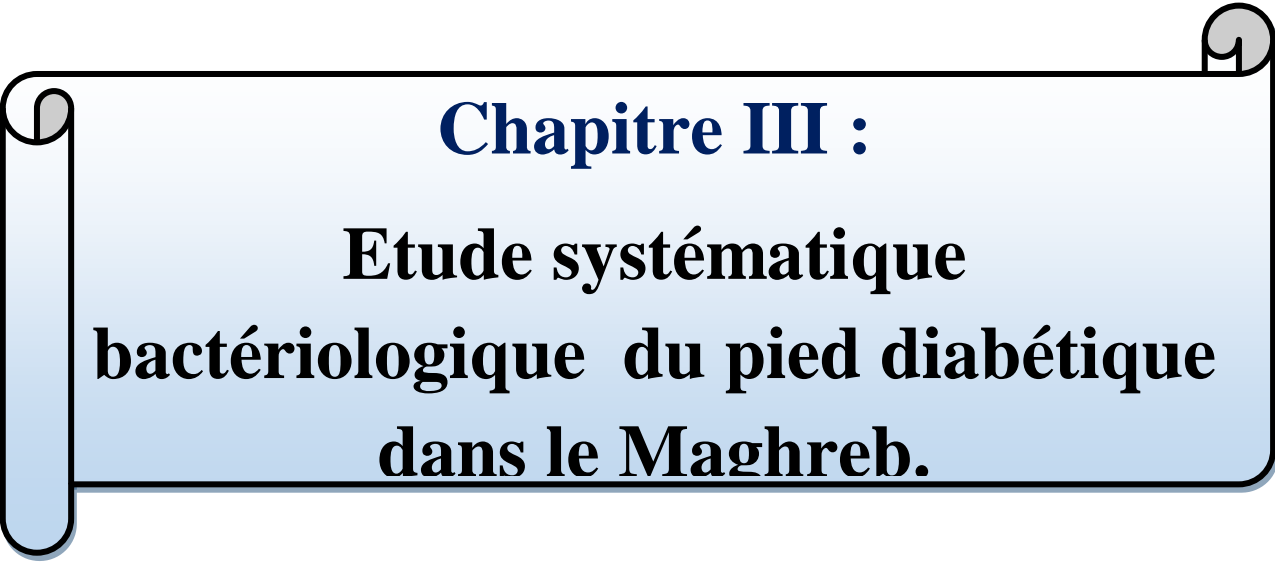
Les patients à risque doivent être éduqués en ce qui concerne les facteurs de risque et l'importance des soins du pied, incluant l'auto-inspection et la surveillance, l'hygiène quotidienne, l'utilisation d'un chaussage adapté, le bon contrôle glycémique et la reconnaissance précoce des lésions nécessitant une prise en charge spécialisée (Tableau 6). Le généraliste et le diabétologue inspectent le pied à chaque visite en guettant l'apparition de signes d'insuffisance artérielle, de neuropathie et les modifications cutanées et architecturales du pied (pied de Charcot, orteils en griffe) (Darbellay *et al.*, 2011).

Tableau 7.La prévention du pied diabétique (Felix, 2001).

Par le médecin	<ul style="list-style-type: none">✓ Examen de dépistage régulier.✓ Repérage des patients risqué.✓ Instruction et directive pratiques.✓ Prescription de pédicure.✓ Prescription de supports plantaires de décharge.✓ Prescription de chaussures orthopédique.✓ Contrôles serrés et soigneuse y compris à l'occasion de blessures mineures, alitement, traitement antibiotique.
-----------------------	---

Chapitre II. L'infection du pied diabétique

Par le personnel paramédical	<ul style="list-style-type: none">✓ Conseil diabétique✓ Instruction du patient et directives pour les mesures préventives.✓ Soins des pieds/ pédicure.✓ Soins régulières et circonstanciés.✓ Pas de “chirurgie de sale de bain”.✓ Bottier-orthopédiste.✓ Confection et mise en place des supports plantaires.✓ Chaussure orthopédique pour le traitement immédiate.
Par le patient lui-même	<ul style="list-style-type: none">✓ Inspection quotidienne des pieds.✓ Hygiène correcte des pieds.✓ Soins corrects des pieds✓ Pare de chaussure adéquate.✓ Ne pas se déplacer a pied nus.✓ Eviter les blessures, points de pression et brulures.✓ Faire régulièrement examiner ses pieds par le médecin.✓ En cas de blessure, consulter immédiatement le médecin.



Chapitre III :
Etude systématique
bactériologique du pied diabétique
dans le Maghreb.

Chapitre III. Étude systématique bactériologique du pied diabétique dans le Maghreb

1. Objectif

Le Diabète Type 2 est un problème de santé publique à l'échelle mondiale. Sa prévalence ainsi que son incidence n'ont cessé d'augmenter durant les 20 dernières années, faisant de cette maladie chronique, une véritable épidémie du 21^{ème} siècle avec un taux de prévalence élevé en Afrique du Nord, atteignant 11% selon les estimations de la Fédération Internationale du Diabète en 2019 (**IDF, 2019**). Cette augmentation est associée à une morbidité et mortalité élevées, principalement due aux complications de cette pathologie (cardiovasculaires, néphropathie, Ulcères du pieds ou pied diabétique...) et l'Algérie, comme les autres pays du Maghreb se trouvant en phase de transition épidémiologique, connaît une explosion du diabète sucré. L'objectif de ce travail est d'élaborer une revue systématique des publications portant sur l'épidémiologie et la microbiologie de pieds diabétique dans la population Maghrébine, en se focalisant sur la prévalence, ses complications, les pathogènes associées (profil bactériologique) ainsi que les taux des résistances signalées.

Note. Une revue systématique est un travail de collecte et de synthèse des connaissances permettent d'identifier, de sélectionner, d'évaluer et résumer des études primaires, des données et des résultats de recherche sur une question précise. Elle Utilise une méthodologie très rigoureuse, reproductible, basée sur un protocole afin de réduire la possibilité de biais et d'Identifie toutes les preuves publiées et non-publiées sur un sujet en particulier, dans le but d'avoir une vue d'ensemble objective et transparente sur ce sujet. Basant sur les questions suivantes :

Est-ce qu'une autre revue systématique a déjà été réalisée sur le même sujet? Si oui, est-elle récente ? Si oui, peut-on reformuler la question ? Si non, peut-on mettre à jour la revue systématique existante?

Pourquoi faire une revue systématique?

- Pour examiner et critiquer les affirmations parfois contradictoires avancées dans des publications de plus en plus nombreuses.
- Pour soulever les problèmes de fiabilité pouvant entacher la pratique factuelle et l'information scientifique en général.
- Pour combler le manque de temps et de compétences informationnelles des chercheurs pour repérer, analyser et trier cette information.
- Pour éclairer la prise de décisions et aider à bâtir de nouvelles politiques et normes.

Chapitre III. Étude systématique bactériologique du pied diabétique dans le Maghreb

« Les revues systématiques auront une importance fondamentale pour l'avancée des connaissances, puisqu'elles permettent d'identifier certaines lacunes et de développer de nouveaux domaines de recherche. »

2. Zone d'étude « le Maghreb »

Le Maghreb provient de l'arabe *Maghrib* qui signifiait 'couchant' ou 'là où le soleil se couche, en opposition au *Mashriq*, le Levant. C'est la région d'Afrique du Nord correspondant à la partie occidentale du monde arabe, comprise entre la Méditerranée, le désert de Libye, le Sahara occidental et l'océan Atlantique. Le Maghreb comprend les trois pays d'Afrique du Nord-Ouest : le Maroc, l'Algérie et la Tunisie. Puis, s'ajoutèrent les extrémités orientale et occidentale que sont la Libye et la Mauritanie (Leclerc, 2015). Le Maghreb occupe une superficie d'environ six millions de km² partagés entre le bassin méditerranéen et le désert du Sahara, qui recouvre la majeure partie de son territoire. Elle est traversée par la chaîne de l'Atlas sur plus de 2 000 kilomètres (Figure 10).



Figure 10. Carte géographique du Maghreb.

Le Maghreb compte environ 90 millions d'habitants très inégalement répartis (Tableau 8). Les plus fortes densités de population se rencontrent sur les plaines littorales de l'océan Atlantique et de la mer Méditerranée. C'est également au nord et à l'ouest de la région que se trouvent ses principales agglomérations (Alger, Casablanca, Rabat, Tunis-Cap, Bon-Bizerte, Sahel, Fès, Marrakech, Tanger, Annaba, Constantine et Oran).

En trente ans, la population nord-africaine a été multipliée par deux. Toutefois, la croissance démographique tend à ralentir à cause de la baisse du taux de fécondité (planning familial, et la modernisation des modes de vie). Par ailleurs, l'exode rural pousse les jeunes des montagnes et des campagnes à migrer dans les villes du littoral où les salaires sont plus élevés et les conditions de vie meilleures. Au début du siècle, plus de la moitié des

Chapitre III. Étude systématique bactériologique du pied diabétique dans le Maghreb

Maghrébins vivent en ville et une partie d'entre eux tente ensuite sa chance en migrant vers l'Europe de l'Ouest (Atlas 2018, 2019 ; Leclerc, 2020).

Tableau 8. Les données démographiques et incidence du diabète dans les pays étudiés

	Algérie	Tunisie	Maroc	Lybie	Mauritanie	Sahara Occidental
Population	44 (2020)	11 582 075	35 481	6 549 402	3 984 110	654 052
(M. d'habitants)^a		(2018)	848 (2019)	(2018)	(2018)	(2018)
La croissance démographique	1,90	1,25	1,25%	1,78	2,32	3,34
(%/an)^a						
Superficie^a	238 1741	162 155	446 550	1 759 540	1 030 700	266 000
Km²						
Densité^a	18,40	71,43	79,46	3,72	3,87	2,46
habitants/km².						
Adultes atteints de diabète (20-79 ans) x milliers [marge d'incertitude]^b	1 904,7 (1 329,6–2 601,7)	809,5 (532,5–1 162,1)	1 735,5 (1 346,3–2 816,0)	405,1 (276,3–517,6)	ND	ND
Prévalence (%) nationale de diabète (20-79 ans) [marge d'incertitude]^b	7,2 (5,0–9,8)	10,2 (6,7–14,6)	7,4 (5,8–12,1)	9,7 (6,6–12,4)	ND	ND
Décès liés au diabète (20-79 ans)^b	12 657,2 (7 819,8–16 365,8)	5 317,0 (3 721,8–7 176,3)	8 025,1 (6 350,9–12 568,5)	2 789,0 (1 992,0–3 405,1)	ND	ND

^a: Atlas, 2018-2020; ^b: IDF, 2019.

ND. Pays sans sources données nationales

3. Collecte et sélection des sources de données

Les données utilisées pour estimer la prévalence et la microbiologie du pied diabète dans le Maghreb proviennent de différentes sources. La majorité de ces données provenaient de publications évaluées par les pairs y compris des enquêtes sanitaires nationales. Des

Chapitre III. Étude systématique bactériologique du pied diabétique dans le Maghreb

données provenant d'autres sources officielles telles que les ministères de la santé et les rapports des autorités sanitaires ont également été utilisées, s'il y avait suffisamment d'informations permettant d'évaluer leur qualité. Des sources de données contenant des informations méthodologiques suffisantes sur des domaines d'intérêt clés, comme la méthode de diagnostic, la représentativité de l'échantillon, ont été incluses. Les sources de données publiées avant 2010 ont été exclues. En outre, deux pays ont été exclus la Mauritanie et Sahara occidental à cause d'absence de données nationales. Pour évaluer la qualité des données disponibles, chaque source a été examinée, en appliquant un processus analytique qui tient compte des critères d'inclusions résumés et indiqués ci-dessous :

- **Représentativité de l'échantillon :** Représentation nationale Représentation régionale ou locale.
- **Type de publication :** Publication évaluée par les pairs, Enquête sanitaire nationale, Autre rapport ou publication officiel(le) des autorités sanitaires et Études non publiées (Littérature grise) (Thèse, ou mémoire).
- **Ancienneté de la source de données :** Seules les données publiées ou non entre (2010-2021) ont été incluses
- **Langue de publication :** Français et Anglais.

La recherche bibliographique initiale a été menée au cours du Avril et Mai 2021. Des articles ont pu être collectés en se référant aux bases de données : Medline, Google Scholar et Pub Med, en utilisant les mots clés suivants :

- Diabetes epidemiology*North Africa Or Maghreb* Algeria, Tunisia, Morocco Libya, Mauritania and Occidental Sahara
- Diabetic foot Or foot ulceration
- Bacteriology*foot ulceration* Diabetic foot
- Diabetic foot*Enterobacteria**Pseudomonas***Staphylococcus*
- Diabetic foot*Antibiotic resistance.

Ce tri présente les possibilités de classification pour chaque critère par ordre de préférence, de la plus élevée à la plus faible. Au total, **17** sources de données sur **100 (17%) (Figure 11)** ont satisfait aux critères d'inclusion rigoureux de cette étude. Après une analyse bibliométrique de la littérature, des tableaux synthétiques ont été élaborés concernant les dimensions suivantes : Nature de l'étude, type d'analyse, la population ciblée, la prévalence,

Chapitre III. Étude systématique bactériologique du pied diabétique dans le Maghreb

les complications, les pathogènes associées (profil bactériologique) ainsi que les taux des résistances signalées.

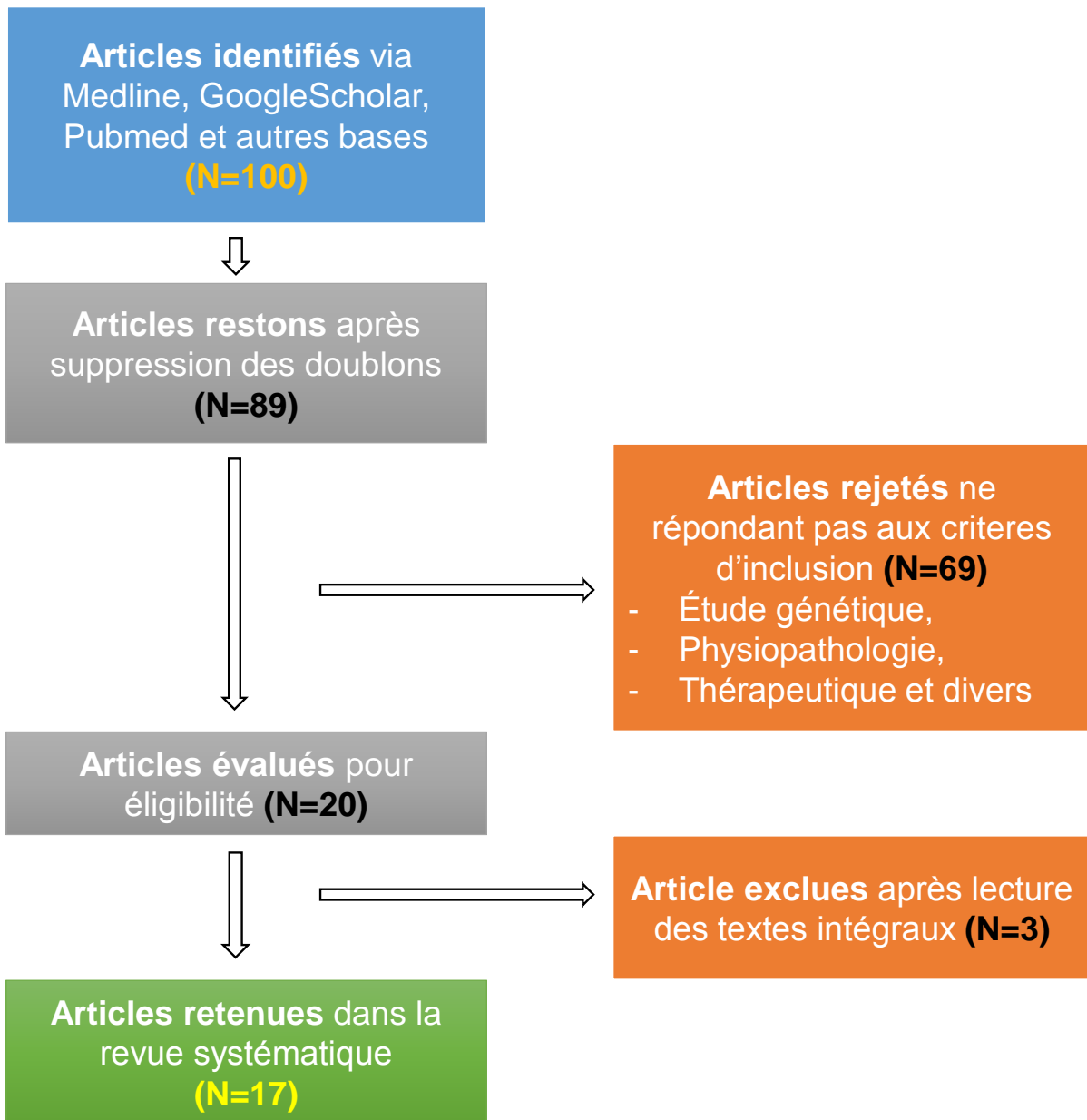


Figure 11. Diagramme de flux de la sélection des publications et données systématique de la littérature sur le profil bactériologique du pied diabétique dans les pays Maghrébine.

Résultats et discussions

4. Résultats et discussions

4.1. Répartitions des données selon le nombre et le type de recherche

Les résultats montrent une distribution hétérogène des données en fonction du nombre et le type d'analyse au Maghreb avec 10 (58.82 %) études de type littérature grise et 7 (41.17%) publications évaluées par les pairs. En résumé, qu'en Algérie, on a noté seulement plus de 70% de données représente une littérature grise, et avec une faible proportion des publications évaluée par les pairs (2- 22.22%) (**Badri et Tahri, 2016 ; Belheine et Bouziour, 2020 ; Bouharkat et al., 2020 ; Bounekdja et Zarzi, 2019 ; Djahmi et al., 2013 ; Gasmi et Sahraoui, 2018 ; Menasria et Zouai, 2018 ; Mezhoud et Khalfallah, 2018 ; Zerfaoui et Abbed, 2018**). Une distribution hétérogène entre la littérature grise et les articles mis en ligne dans les pays voisin (Tunisie -2 articles), (Maroc 3 thèses et 2 articles), (**Amrir, 2014 ; Zemmouri et al., 2015 ; Belefquih et al., 2016 ; Labani, 2016 ; BenMoussa et al., 2016 ; Naouli, 2018 ; Bellazreg et al., 2019**). En revanche, il a été remarqué à travers les études menées en Lybie qu'il s'agissait uniquement d'une publication évaluée par les pairs 1 (100%) (**Elbaz et al., 2018**).

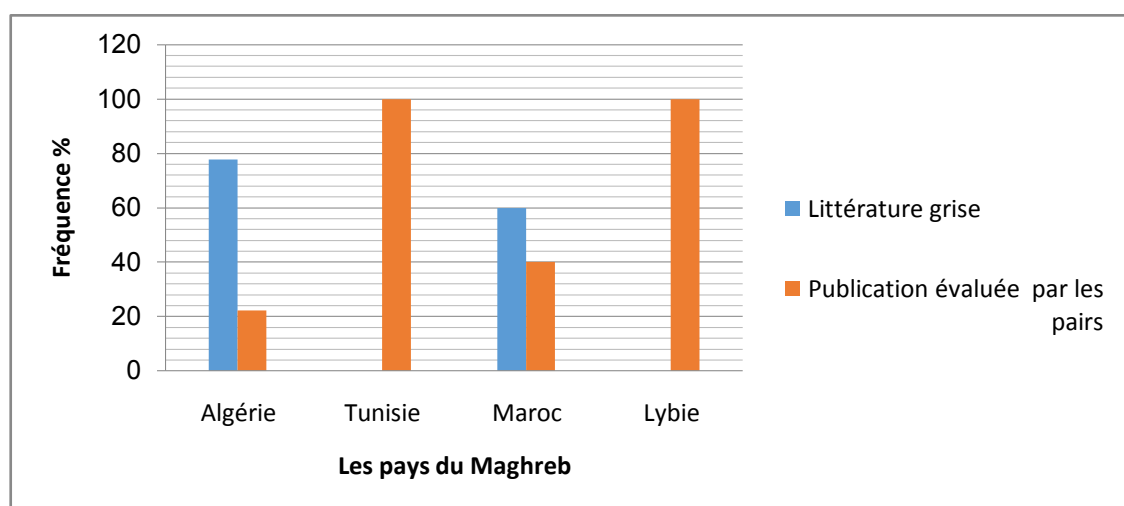


Figure 12. Le nombre et le type d'analyse.

Littérature grise : mémoire ou thèse

Publications évaluer les pairs : Article scientifique

4.2. Répartitions des données selon les régions analysées

La figure 13 représente la distribution des données collectées au niveau des déférentes payes du Maghreb. Les résultats d'études menées en Algérie ont montré une distribution hétérogène avec prédominance de celles signalées à l'Est et du Nord- du pays avec une

fréquence de (44.44%). Cette distribution a été marquée comme suit : Tébessa 3(33.3%) (**Badri et Tahri, 2016 ; Menasria et Zouai, 2018 ; Zerfaoui et Abbed, 2018**), Constantine 3 (33.33%) (**Belheine et Bouziour, 2018 ; Bounekdja et Zarzi, 2019 ; Mezhoud et Khalfallah, 2018**), Alors qu'une faible fréquence a été notée à: Annaba 1(11.11%) (**Djahmi et al., 2013**), Ouargla 1(11.11%) (**Gasmi et Sahraoui, 2018**), et Mascara 1(11.11%) (**Bouharkat et al., 2020**). Alors que, les études réalisées en Tunisie, Maroc et Lybie qu'ont été montré que des données ont été concentrées au Nord et l'Est des pays (Tunisie, 2 études Maroc 3 études, et Lybie 1 étude) (**Amrir, 2014 ; Zemmouri et al., 2015 ; Belefquih et al., 2016 ; Labani, 2016 ; BenMoussa et al., 2016 ; Elbaz et al., 2018 ; Naouli, 2018; Bellazreg et al., 2019**). Tandis qu'on observe une défaillance et un manque de données épidémiologique au Sahara occidentale et en Mauritanie.

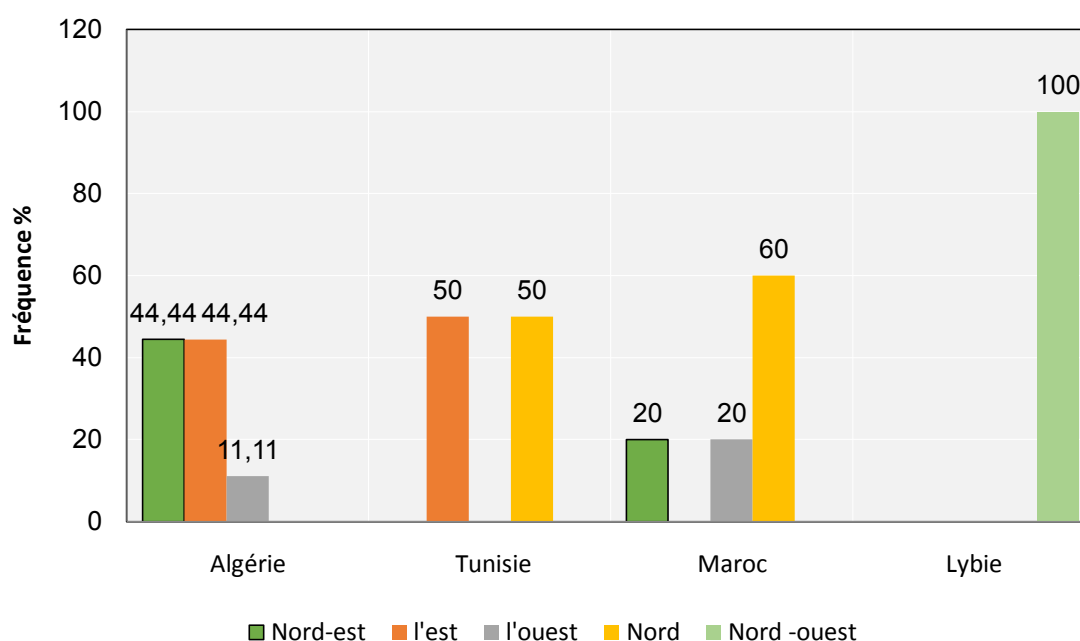


Figure 13. La distribution des régions étudiées aux Maghreb.

4.3. La distribution selon le nombre des patients aux pieds diabétiques

Le nombre des patients diagnostiqués souffrant d'une infection du pied diabétique lors des études déjà publiées au Maghreb étant estimé à 1717 patients, dont 906 (52.76%) patients en Algérie (**Badri et Tahri, 2016 ; Belheine et Bouziour, 2020 ; Bouharkat et al., 2020 ; Bounekdja et Zarzi, 2019 ; Djahmi et al., 2013 ; Gasmi et Sahraoui, 2018 ; Menasria et Zouai, 2018 ; Mezhoud et Khalfallah, 2018 ; Zerfaoui et Abbed, 2018**). le Maroc vient en deuxième position avec 599 (34.88%) patients traités (**Amrir, 2014 ; Belefquih et al., 2016 ;**

Labani, 2016 ; Naouli, 2018 ; Zemmouri *et al.*, 2015) et en troisième position la Tunisie avec 212 (12.34%) patients (Bellazreg *et al.*, 2019 ; BenMoussa *et al.*, 2016). Pour les pays (Libye, Mauritanie et Sahara occidental) aucune étude n'a été déclarée.

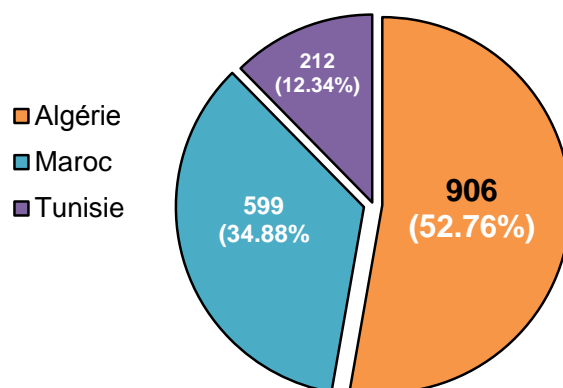


Figure14. Le nombre des patients diagnostiqué.

4.4. Répartitions des patients (cas signalés) selon le sexe

Au Maghreb, sur un total de 1717 patients, le sexe masculin a été majoritaire avec un pourcentage de 1306 (75.96%) contre 411 (23.9%) des femmes. En effet, selon les des études réalisées en Algérie, le sexe masculin reste toujours prédominant avec 700 (77.21%) contre 206 (22.8%) de sexe Féminin. (Badri et Tahri, 2016 ; Belheine et Bouziour, 2020 ; Bouharkat *et al.*, 2020 ; Bounekdja et Zarzi, 2019 ; Djahmi *et al.*, 2013 ; Gasmi et Sahraoui, 2018 ; Menasria et Zouai, 2018 ; Mezhoud et Khalfallah, 2018 ; Zerfaoui et Abbed ,2018). Cette prédominance concordent aux études qui ont été réalisées en Tunisie avec 151 (71%) par rapport de 61(29%) des femmes (Bellazreg *et al.*, 2019 ; BenMoussa *et al.*, 2016). En parallèle, au Maroc sexe masculin a montré aussi une prédominance avec 474(79.18 %) contre 125(20.82%) de sexe féminin (Amrir, 2014 ; Belefquih *et al.*, 2016 ; Labani, 2016 ; Naouli, 2018 ; Zemmouri *et al.*, 2015).

La dominance des infections du pied diabétique au maghreb chez les sujets de sexe masculin par rapport au sexe féminin, peut être expliquée par un niveau plus élevé d'activités extérieures chez les hommes qui les exposent plus à des blessures (Sharma *et al.*, 2006 ; Hena et Growther, 2010). Elle pourrait être aussi expliquée par le fait que les femmes sont plus assidues et minutieuses dans les soins par rapport les hommes (Awalou *et al.*, 2015).

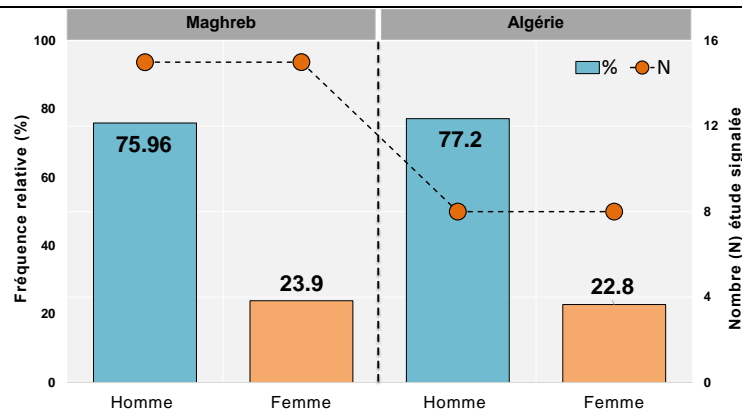


Figure 15 .La fréquence des patients selon le Sexe.

4.5. Répartitions des patients (Cas signalés) selon l'âge moyen

La distribution des 1717 patients présentant une infection de pied diabétique au Maghreb selon l'âge moyen a indiqué que les patients âgés 57 à 62 ans sont les plus exposés à cette infection. L'analyse a montré que l'âge moyen de 906 patients en Algérie est estimé de 61.5 ans (Badri et Tahri, 2016 ; Belheine et Bouziour, 2020 ; Bouharkat *et al.*, 2020 ; Bounekdja et Zarzi, 2019 ; Djahmi *et al.*, 2013 ; Gasmi et Sahraoui, 2018 ; Menasria et Zouai, 2018 ; Mezhoud et Khalfallah, 2018 ; Zerfaoui et Abbed ,2018). En Tunisie, l'âge moyen de 212 patients est de 57.75ans (Bellazreg *et al.*, 2019 ; BenMoussa *et al.*, 2016). Par comparaison de 62.13ans comme âge moyen Maroc pour 599 patients (Amrir, 2014 ; Belefquih *et al.*, 2016 ; Labani, 2016 ; Naouli, 2018 ; Zemmouri *et al.*, 2015).

A partir de ces résultats, une dominance de la tranche d'âge ≥ 60 ans a été signalée .Ce qui explique le rôle important que joue le facteur d'âge dans le développement des ulcères de pied à cause de la poly-pharmacie chez les gens âgée, qui vivant avec le diabète pour une longue période sont plus susceptibles à développer le risque l'infection vu l'affaiblissement du statut immunitaire (Vishwanathan *et al.*, 2002).

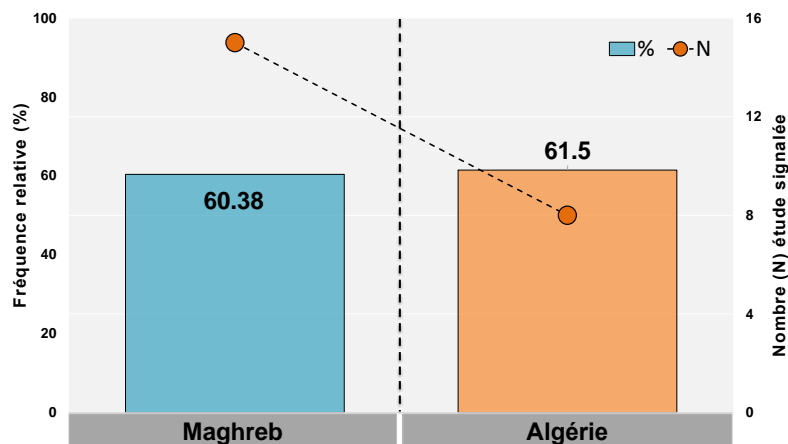


Figure 16.La distribution des patients selon l'âge moyen

4.6. Fréquence des pieds diabétiques selon le type de diabète

La majorité des patients diabétiques dans le Maghreb sont de type 2, soit 1274 (74.2%) par rapport au patients diabétique de type 1 qui ont estimées de 443 (25.85%). Tandis que au niveau national une distribution homogène a été signalé (Badri et Tahri, 2016 ; Belheine et Bouziour, 2020 ; Bouharkat *et al.*, 2020 ; Bounekdja et Zarzi, 2019 ; Djahmi *et al.*, 2013 ; Gasmî et Sahraoui, 2018 ; Menasria et Zouai, 2018 ; Mezhoud et Khalfallah, 2018 ; Zerfaoui et Abbed ,2018). Du même, au Maroc et en Tunisie où la dominance des patients diabétique de type 2 avec 523 (87.4%) et 178 (83.5%) contre 76 (12.6%) et 34(16%) des patients diabétique de type 1 a été signalée (Amrir, 2014 ; Zemmouri *et al.*, 2015 ; Belefquih *et al.*, 2016 ; BenMoussa *et al.*, 2016 ; Labani, 2016 ; Naouli, 2018 ; Bellazreg *et al.*, 2019).

Cette prédominance de diabète de type 2 par rapport au diabète type 1, peut être expliqué de l’interaction de plusieurs facteurs comme « le surpoids et l’obésité, modes et niveau de vie non équilibré, mauvaise alimentation, l’activité physique insuffisante et le tabagisme » (OMS, 2016).

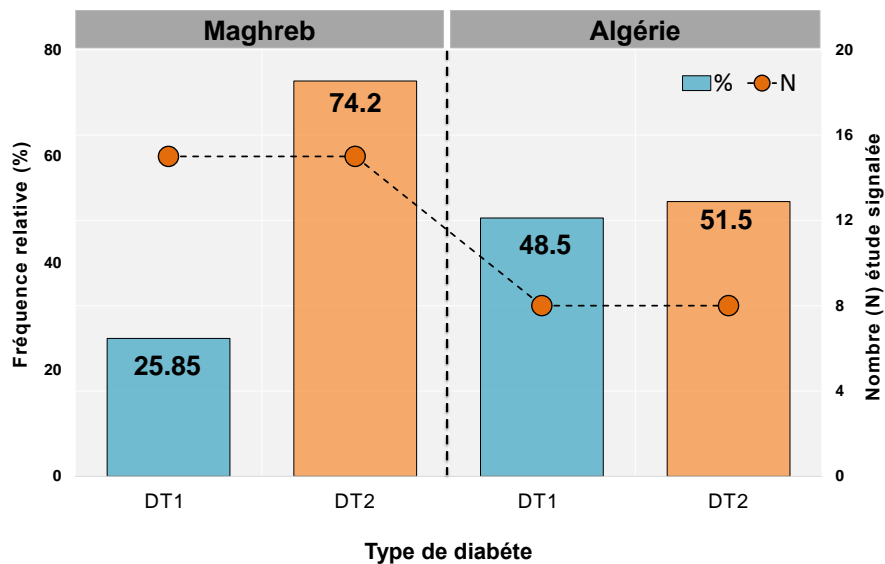


Figure 17.La distribution des patients selon le type de diabète.

4.7. La Fréquence des cas signalés selon les complications associées au diabète

Parmi les complications associées au diabète dans les pays du Maghreb. On peut noter en tête de liste les complications du pied (ulcères, gangrènes) avec une fréquence de 37.5%, suivi par les atteintes vasculaires (artériopathie) (18.8%). Pour l’insuffisance rénale, et la neuropathie viennent en troisième position avec des fréquences de 12.5% suivi des maladies cardiovasculaires, problèmes oculaires et ostéolyses avec 6.3%.(Amrir, 2014 ; Zemmouri *et al.*, 2015 ; Badri et Tahri, 2016 ; Belefquih *et al.*, 2016 ; BenMoussa *et al.*, 2016 ;

Bounekdja et Zarzi, 2019 ; Djahmi *et al.*, 2013 ; Labani, 2016 ; Naouli, 2018 ; Gasmi et Sahraoui, 2018 ; Menasria et Zouai, 2018 ; Mezhoud et Khalfallah, 2018 ; Zerfaoui et Abbed ,2018 ; Belheine et Bellazreg *et al.*, 2019 ; Bouharkat *et al.*, 2020 ; Bouziour, 2020). La prédominance des complications du pied peut être liées étroitement à la baisse de sensibilité des nerfs de contact empêchant la perception des petites blessures ou anomalies du pied (durillon, fissure...), les quelles finissent par s’amplifier et s’infecter...avec un risque d’amputations. (FFD, 2009).

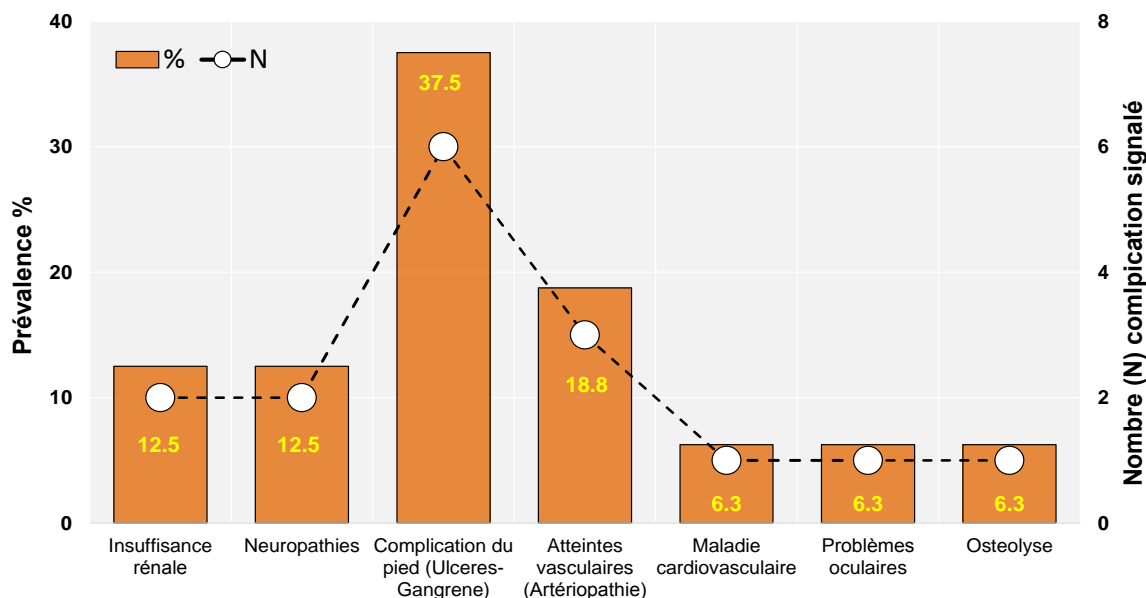


Figure 18. Les complications associées aux diabètes

4.8. Fréquence des cultures positives et négatives

Plus 85% des cultures bactérienne (mono/poly microbienne) ont révélés positifs l'échelle Maghrébin. La même observation a été noté au niveau national avec plus de 84.83% des cultures positives, contre 15.2% déclarées négatives (Badri et Tahri, 2016 ; Belheine et Bouziour, 2020 ; Bouharkat *et al.*, 2020 ; Bounekdja et Zarzi, 2019 ; Djahmi *et al.*, 2013 ; Gasmi et Sahraoui, 2018 ; Menasria et Zouai, 2018 ; Mezhoud et Khalfallah, 2018 ; Zerfaoui et Abbed ,2018). En effet, le Maroc et la Tunisie ont enregistré la même tendance (Amrir, 2014 ; Belefquih *et al.*, 2016; BenMoussa *et al.*, 2016 ; Labani, 2016 ; Naouli, 2018 ; Zemmouri *et al.*, 2015 ; Bellazreg *et al.*, 2019).

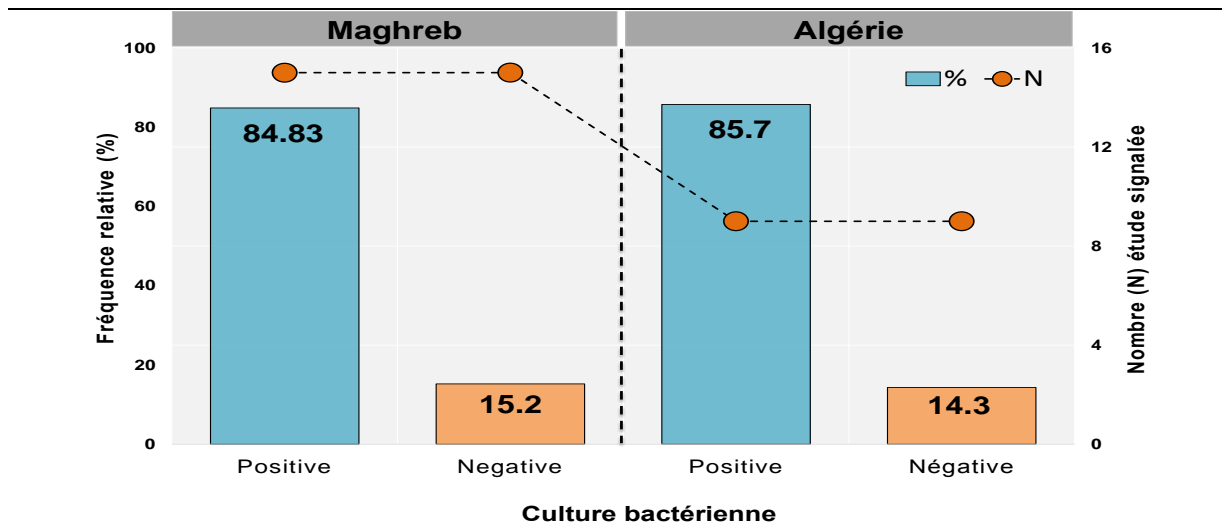


Figure 19. La distribution selon le type de culture.

4.9. La distribution des types de germes isolés

Parmi les 2662 bactéries isolées dans l'ensemble des études Maghrébines, les bactéries à Gram négatif ont présenté une dominance avec 1526 (57.34%) contre 1136 (42.65 %) bactéries à Gram positif. Cette distribution a été encore signalée au niveau national où on trouve sur 1446 germes isolés les bactéries à Gram négatif viennent en avec de 776(53.65%) contre 670 (46.34%) des bactéries à Gram positif (Badri et Tahri, 2016 ; Belheine et Bouziour, 2020 ; Bouharkat *et al.*, 2020 ; Bounekdja et Zarzi, 2019 ; Djahmi *et al.*, 2013 ; Gasmi et Sahraoui, 2018 ; Menasria et Zouai, 2018 ; Mezhoud et Khalfallah, 2018 ; Zerfaoui et Abbed ,2018). La dominance des germes à Gram négative dans les infections du pied diabétique a été témoignée aussi en Tunisie et en Maroc avec 68.25% et 57.1% respectivement (Bellazreg *et al.*, 2019 ; BenMoussa *et al.*, 2016), (Amrir, 2014 ; Belefquih *et al.*,2016; Labani, 2016 ; Naouli, 2018 ; Zemmouri *et al.*, 2015 ; Labani, 2016)

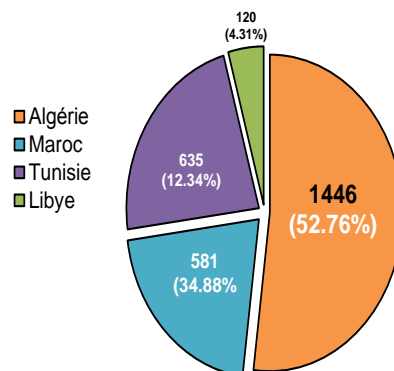


Figure 20 .la fréquence des germes totaux isolés

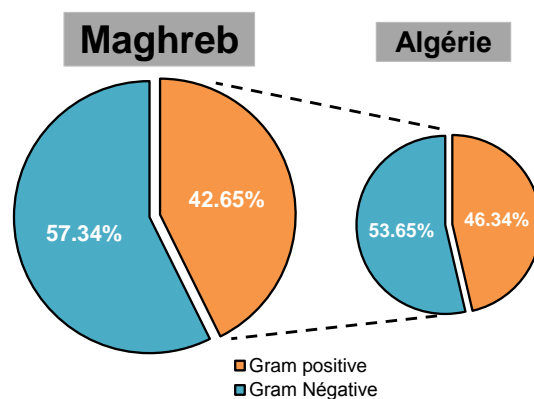


Figure 21 .lestypes des germes isolés.

4.10. La Fréquence des bactéries isolés en fonction de la famille

La figure 22 montre que le nombre des bactéries isolées à été réparti en 10 familles différentes. Le taux des bactéries appartenant à la famille des *Enterobacteriaceae* et *Staphylococcaceae* était le plus répondeur avec un pourcentage de 16 (18%), suivi par *Pseudomonadaceae* 15 (16.9%), après en trouve les *Streptococcaceae* avec pourcentage de 12 (13.5%) et *Enterococcaceae* avec 11 (12.4%), *Moraxellaceae* avec pourcentage 10 (11.2%), *Corynebacteriaceae* avec 3 (3.4%). Enfin, en trouve les *Morganellaceae*, *Bacillaceae* et la famille des *Aeromonadaceae* avec pourcentage 2 (2.2%).

En Algérie, la distribution du nombre des bactéries isolées sont été divisés en 7 familles différentes. Le taux des bactéries appartenant à la famille des *Enterobacteriaceae* et *Staphylococcaceae* était le plus répondeur avec un pourcentage de 9 (19.6%), suivi par *Pseudomonadaceae* 8 (17.4%), après en trouve les *Enterococcaceae*, *Moraxellaceae* avec pourcentage 6 (13 %), et *Streptococcaceae* avec pourcentage 5 (10.9%), et enfin en trouve la famille de *Morganellaceae* avec 3 (6.5%) (Badri et Tahri, 2016 ; Belheine et Bouziour, 2020 ; Bouharkat et al., 2020 ; Bounekdja et Zarzi, 2019 ; Djahmi et al., 2013 ; Gasmi et Sahraoui, 2018 ; Menasria et Zouai, 2018 ; Mezhoud et Khalfallah, 2018 ; Zerfaoui et Abbed ,2018).

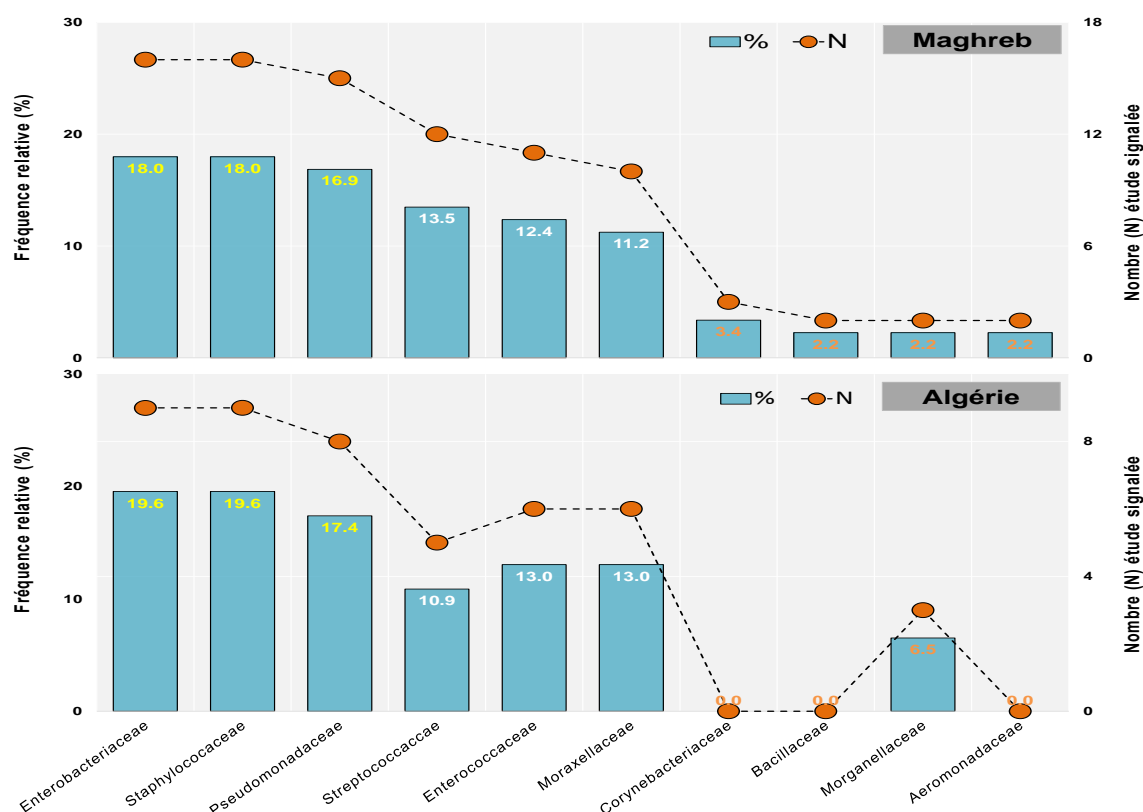


Figure 22.les germes incriminés dans l'infection par famille.

4.11. Fréquence des isolats bactériens incriminés (Espèces)

Les résultats de la fréquence des espèces incriminées sont résumés dans la figure 23. L'espèce *Pseudomonas aeruginosa* a été coroner l'agent causal principal de d'infection du pied diabétique au grand Maghreb avec plus de 16.75% des cas signalés. Les germes *Staphylococcus aureus*, *Citrobacter spp*, *Enterobacter spp*, *Morganella morganii* et *E. coli* viennent en deuxième position avec des déclarations plus au moins homogènes de 5.91%, 5.42%, 4.93%, 4.43%, 4.43% respectivement. Les espèces à Gram positif telle que *Enterococcus spp*, *Staphylococcus spp* et les *Streptocoque de groupe A* représentent le groupe mineur.

En Algérie, parmi les 1446 bactéries causales une prédominance des espèces du *Citrobacter* et *Enterobacter* sont notée parmi les isolats incriminés avec une fréquence d'isolement de 7.21 % suivi par *Pseudomonas aeruginosa* (6.31%), *Providencia* et *Escherichia coli* (5.41%). Le *Staphylococcus aureus* ne présente qu'au moins de 3% des cas déclarés (Badri et Tahri, 2016 ; Belheine et Bouziour, 2020 ; Bouharkat et al., 2020 ; Bounekdja et Zarzi, 2019 ; Djahmi et al., 2013 ; Gasmi et Sahraoui, 2018 ; Menasria et Zouai, 2018 ; Mezhoud et Khalfallah, 2018 ; Zerfaoui et Abbed ,2018).*serratia spp*,

Streptococcus Spp avec 3.13% (Bellazreg *et al.*, 2019 ; BenMoussa *et al.*, 2016). Dans une étude mené en Lybie sur 120echantillon, 100% des culture ont été révélé positive pour *Pseudomonas aeruginosa*(Elbaz *et al.*, 2018).

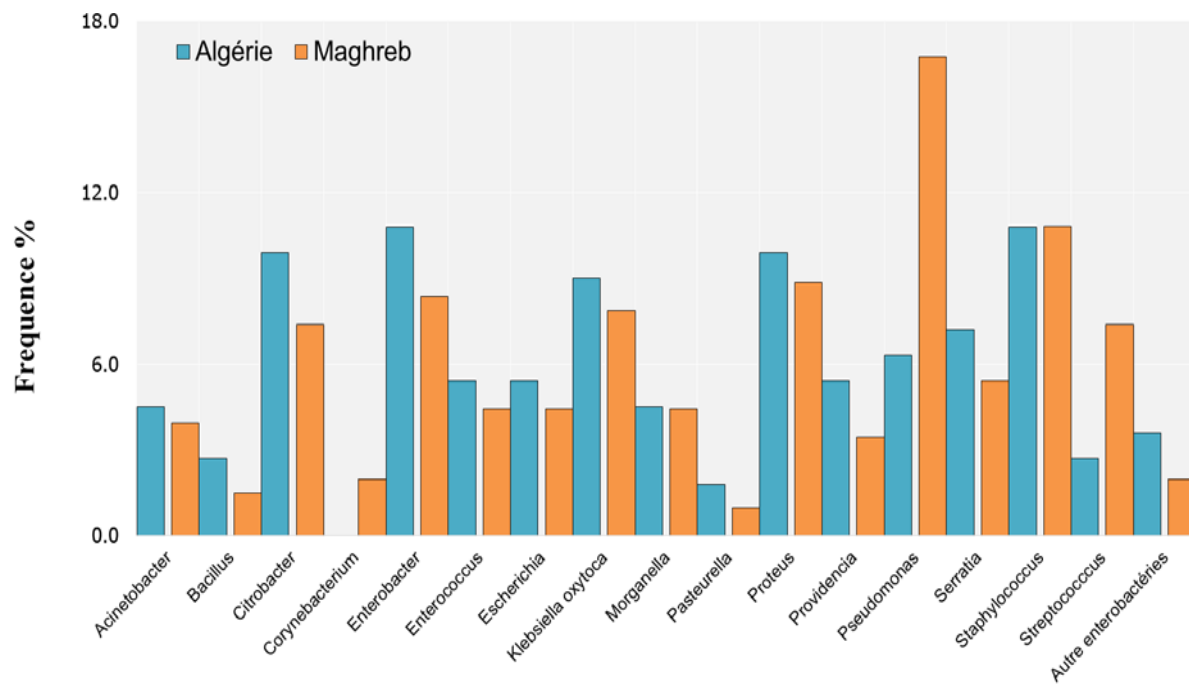


Figure 23. Distribution des groupes bactériens incriminés (Genre).

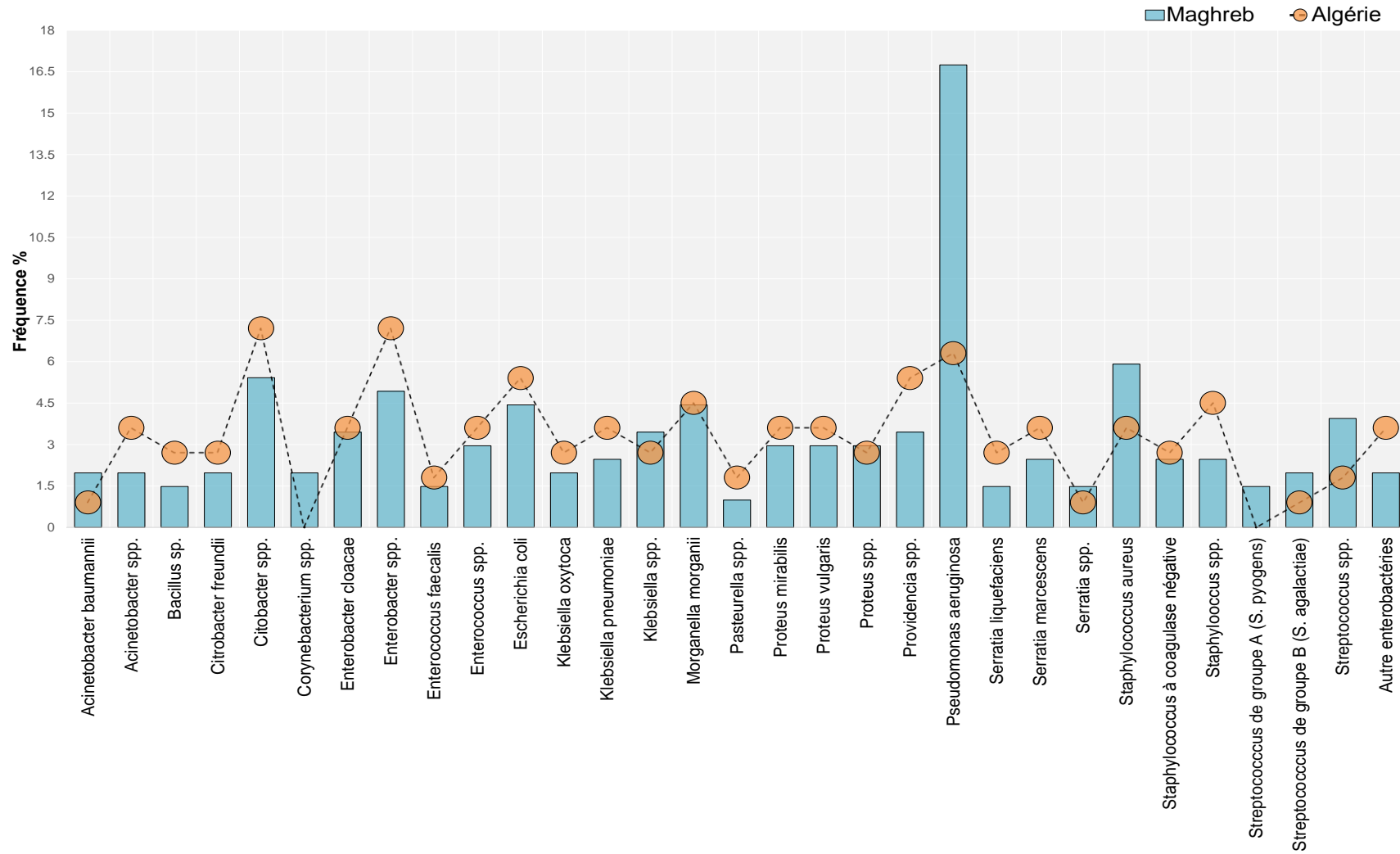


Figure 24. Le taux des germes incriminés dans l'infection

4.12. Phénotypes de résistance des principaux germes.

4.12.1. Taux de résistance de *Pseudomonas aeruginosa* aux antibiotiques

L'ensemble des souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées à l'échelle Maghrébin affichent des taux de résistance importantes vis-à-vis de la majorité des ATB qui varient entre 11.11% à l'imipénème, 7.40% à la Ciprofloxacine et à l'Amoxicilline-acide clavulanique, aussi (3.70%) à la Ticarcilline. En revanche, les souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées en Algérie présentent des taux de résistance varient entre 1 à 25% l'imipénème, ciprofloxacine, lévofloxacine, triméthoprime- sulfaméthoxazole et à la ceftazidime (**Badri et Tahri, 2016 ; Belheine et Bouziour, 2020 ; Bouharkat et al., 2020 ; Bounekdja et Zarzi, 2019 ; Djahmi et al., 2013 ; Gasmi et Sahraoui, 2018 ; Menasria et Zouai, 2018 ; Mezhoud et Khalfallah, 2018 ; Zerfaoui et Abbed , 2018**).

4.12.2. Taux de résistance de *Staphylococcus aureus* aux antibiotiques

Pour les souches de *Staphylococcus aureus* ont révélé des résistances variables vis-à-vis de la gentamicine, pénicilline G, amikacin, l'acide fusidique, un taux des taux de sensibilité de plus de (50%) à la Vancomycine. Tandis que, les souches *Staphylococcus aureus* d'origine Algérienne ont été présenté des résistances à oxacilline, et à la pénicilline et Gentamicine et l'amikacine (**Badri et Tahri, 2016 ; Belheine et Bouziour, 2020 ; Bouharkat et al., 2020 ; Bounekdja et Zarzi, 2019 ; Djahmi et al., 2013 ; Gasmi et Sahraoui, 2018 ; Menasria et Zouai, 2018 ; Mezhoud et Khalfallah, 2018 ; Zerfaoui et Abbed ,2018**).



Conclusion

Conclusion

L'infection du pied diabétique est une complication fréquente du diabète, silencieuse mais grave par sa mortalité, morbidité et le handicap qu'elle occasionne. Elle revête une importance particulière, car si le diagnostic n'est pas posé, elle pourra mettre en jeu le pronostic vital des patients. Pour cette raison, le sujet des infections du pied chez les diabétiques, nous a paru non négligeable. Elle constitue la principale cause d'hospitalisation des diabétiques et l'une des causes majeures d'amputation des membres inférieurs toujours très élevé même dans les pays de haut niveau socioéconomique.

L'antibiothérapie optimale est l'un des éléments clés de la prise en charge, pour venir au bout des infections de pied diabétiques, mais elle est aussi la raison pour laquelle les bactéries résistantes aux antibiotiques sont apparues. Elle nécessite donc une surveillance de l'épidémiologie bactérienne et une documentation précise de l'infection à l'aide de prélèvements bactériologiques de qualité, avec l'espoir de réduire le risque d'amputation et d'émergence de bactéries multi-résistantes.

Dans le cadre de cette recherche, une analyse systématique a été menée au cours du Avril et Mai 2021 concerné les infections des pieds diabétiques en Algérie et leurs pays voisins (le Maghreb). Le travail réalisé, nous a permis d'évaluer le profil bactériologique des infections du pied diabétique ainsi que l'ampleur de la résistance observé avec les bactéries responsables.

Notre collecte effectuée au Maghreb sur un nombre de 1717 patients présentant la symptomatologie d'une infection du pied diabétique, nous a permis de conclure une dominance masculine à 75.96% des cas positifs avec un âge moyen de 60.38 ans, et la dominance des diabétique de type 2 avec pourcentage de (74.2%). Elle permet aussi de mettre en évidence la prédominance des bactéries à Gram négatif (57.34 %) et l'espèce la plus fréquemment isolée était *Pseudomonas aeruginosa* avec 16.75 % des bactéries isolées, suivi par *Staphylococcus aureus* avec 5.91 %, suivi par *Citrobacter spp* (5.42 %).

Concernant la résistance le taux le plus élevé de bactéries résistantes est présent chez les entérobactéries, suivi par *staphylococcus aureus*, puis en trouve les *Pseudomonas aeruginosa*.

L'identification des agents causaux nécessite obligatoirement le passage par une étude bactériologique, pour guider l'antibiothérapie probabiliste, qui a peu de chance pour guérir une infection du pied diabétique vu la multi-résistante observée.

La lutte contre ce phénomène nécessite une approche multidisciplinaire qui devrait intégrer la rationalisation de la prescription des antibiotiques et le respect strict des mesures d'hygiène. La surveillance de la résistance des souches aux antibiotiques doit être continue et systématique afin de définir les stratégies thérapeutiques adaptées aux données de l'épidémiologie locale. La sensibilisation et la formation des médecins généralistes et spécialistes, des infirmiers, à ce problème du pied chez le diabétique et à l'urgence de sa prise en charge est nécessaire.

En perspective de ce travail, il serait intéressant d'approfondir nos recherches par l'étude génétiques, pour avoir des informations plus précises, et plus claires sur l'acquisition de l'antibiorésistance et de trouver de nouvelles stratégies préventives ou curatives dans le cadre la prise en charge des infections du pied diabétique



Références bibliographiques

Références bibliographiques

[A]

- **ADAD** (American Diabetes Association Diabete), 2016. S60 S71. <https://doi.org/10.2337/dc16-S011>
- **Akwah L, Ntungwen F, Nukenine E, Kagning Tsinda E, Nwabo Kamdje A.H. 2015.** Bacteriology of Diabetic Foot Ulcers with Reference to Multidrug Resistance Strains at the Yaounde Central Hospital (Cameroon). *Journal of Diseases and Medicinal Plants*. Vol. 1, No. 4, pp.53-58.
- **Alexis GD.2014.** Etude des modifications structurales et fonctionnelles de l'albumine dans le diabète de type 2 : identification de biomarqueurs de glycoxydation et de facteurs de risque de complications vasculaires [en ligne]. Thèse de doctorat : Biochimie. France : Université de la Réunion France, 170p.
- **Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y, Cabili S, Carmeli Y. 2006.** Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 43-8. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16377665/>.
- **Amarir M. 2014.** Gestion du pied diabétique en milieu traumatologique orthopédique, analyse et autocritique [en ligne]. thèse de doctorat : médecine. RABAT : Université Mohammed V-Souissi- RABAT, 198p.
- **Amoussou-Guenon KD, Zannon DMX, Djrolo F, Avimadje M, Bigot A, Koffi-Tessio A, Hougbe F. 2006.** Morbidité du pied diabétique en Médecine interne du CNHU HKM de Cotonou .Mali Mechical.
- **Andrew SP, Anthony PC. 2010.** The treatment of diabetic foot infections. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65(3).
- **Attali JR. 2005.** Neuropathie diabétique. *Traité de diabétologie* coordonné par A.Grimaldi.Paris: Flammarion Médecine-Science, p 593-603.
- **Atlas,2020** .Atlas des populations et des pays du monde.
- **Atlas,2018** .Atlas des populations et des pays du monde.
- **Awalou MD, Edem KM, Agbeko KD, Abago B et al .2015.** Pied diabétique: aspect épidémiologique, diagnostic, thérapeutique et évolutif à la clinique médico-référence bibliographiques71chirurgicale du CHU SylvanusOlympia de Lomé. Togo. *The Pan African Medical Journal* [Pub Med]
- **Azmoun S.2016.** Epidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques au chu de Marrakech [En ligne].Thèse de doctorat : Médecine et pharmacie. Marrakech : université de Cadi ayyad Marrakech, 114p.

[B]

- **Badri G, Tahri N. 2016.** Aspect bactériologique des infections du pied diabétique. Mémoire de Master : Microbiologie appliquée à la santé et à l'environnement .Tébessa : Université de Larbi Tébessi-TébessaFaculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie, 72 p.
- **Bagnoli F, Rappuoli R, Grandi G. 2017.** *Staphylococcus aureus*. Microbiology, Pathology, Immunology, p 409. 1^{er} Edition. Therapy and Prophylaxis.
- **Bameke V, Tulkens P. 2008.** Unité de Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire [en ligne].Université catholique de Louvain, 212p. Disponible sur:<https://www.farm.ucl.ac.be/FARM2129/2008-2009/Vanbambeke/antiinf-antibiotiques-antifongiques-19-01-08.pdf>
- **Barbier F, Wolff M. 2010.** Multirésistance chez *Pseudomonas aeruginosa*. *Médecine/sciences*, 26(11), 960–968. doi:10.1051/medsci/20102611960.
- **Bauskraoui, M., Zouhir, S., Soraa, N., Benaouada, A., Zerouali, K., Mahmoud, M. (2017).** Guide pratique des bactéries pathogènes, 95 p.
- **Belefquih B, Frikh M, Benlahou Y, Maleb A, et al .2016.** Infection diabétique du pied au Maroc : profil microbiologique, volume 28, Numéro

Références bibliographiques

3.<https://www.woundsresearch.com/article/diabetic-foot-infection-morocco-microbiological-profile>

- **Belheine I, Bouziour D. 2020.** Microbiologie et traitement antibiotique du pied diabétique infecté [En ligne].Mémoire de Master: Microbiologie et Hygiène Hospitalière. Constantine: Université des Frères Mentouri Constantine 1, p122.
 - **Bellazreg F, Guigua A, Ferjani A, Hattab Z et al .2019.** Correlation between superficial and intra-operative specimens in diabetic foot infections: results of a cross-sectional Tunisian study , Vol 19 Issue 3, PP : 2505-2514.
 - **Benabbou TA. 2012.**Antibiorésistance des bactéries lactiques isolées de produits artisanaux algériens [en ligne]. Mémoire de Magister : Ecosystèmes microbiens complexes. Orane : Université de biotechnologie orane, 121 p.
 - **Benmouden A, Hakkou F. 2007.** Antibiotiques : Mécanismes d'action et de résistance. Service de Pharmacologie, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Casablanca, Maroc. La Chronique Ibn Rochd. 1: 46-54.
 - **BenMoussa M, Khalfallah M, Boutiba Ben Boubaker I, Nouira Ret al .2016.** Bacteriological and therapeutic profile of diabetic foot infection: a prospective study of 100 patients, Vol 94 (n°02), pp: 95-101.
 - **Bevilacqua S.2011.** Évaluation de l'impact d'une équipe opérationnelle en infectiologie sur la consommation et le coût des antibiotiques au CHU de Nancy. (Essai d'intervention contrôlé)[en ligne].thèse de doctorat : Sciences de la vie et de la santé. Nancy : Université Henri Poincaré, 140p. Disponible sur:<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01746235/document>
 - **Blanchète JP. 2009.** Règles de la consultation gynécologique. Journal de gynécologie obstétrique de la reproduction, 38:263-268 p.
 - **Boudjehem R, Ghoul A,Kachi R. 2018.**Étude moléculaire de l'Antibiorésistance des bactéries isolées des hôpitaux[en ligne]. Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master : Université 8 Mai 1945 .Guelma 2018, 87p.
 - **Bouharkat B, Tir Touil A, Mullié C, Chelli N et al. 2020.** Bacterial ecology and antibiotic resistance mechanisms of isolated resistant strains from diabetic foot infections in the north west of Algeria. Journal of Diabetes & Metabolic Disorders. doi:10.1007/s40200-020-00639-5
 - **Bounoua S. 2016.** Étude de quelques modèles des bactéries résistantes aux antibiotiques [en ligne].Mémoire de Master: Biomathématique et Modélisation. Tlemcen: Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen, 56p.
 - **Bounekdja B, Zarzi A.2019.** Caractérisation des bactéries associées à l'infection du pied diabétique au niveau de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine (HMRUC) [en ligne].Mémoire de Master : Ecologie microbienne. Constantine : Université des Frères Mentouri Constantine, 90p.
 - **Boussaid N, Mokadem S. 2018.** Recherche des bactéries Gram négatif multi-résistantes isolées des patients et de leurs environnements à l'EPH « MOHAMED BOUDIEF » et l'EHSE mères et enfants d'Ouargla [en ligne]. Mémoire de Master académique: microbiologie appliqué. Ouergla: Université kasdimerabehOuergla ,93p.
 - **Bruno A, Di Benedetto C, Bernasconi E. 2013.**Infection du site chirurgical : facteurs de risque, prévention, diagnostic et traitement. Revue Médicale Suisse 2013; volume 9. 18321839
 - **Buzzi M, Rossel A, Coen M, Laurent K, Abbas M. 2016.**Clostridia : maitre en. Toxines. le botulisme : du botox au saucisson. Rev méd. suisse. 12 (514) : 754-760.
- [C]
- **Carle S. 2009.** La résistance aux antibiotiques : un enjeu de santé publique important. Pharmactuel2009; 42(S2):6-21.

Références bibliographiques

- **Cazaubon Y. 2018.** Évaluation par méthode in silico du risque d'émergence de la résistance bactérienne des antibiotiques: exemple des fluoroquinolones et des glycopeptides en gériatrie [en ligne].thèse de Doctorat: Pharmacologie. Lyon: l'Université Claude Bernard Lyon 1,191p.
- **Chanson P, Bougnères P. 2018.** Journées Nationales du DES d'Endocrinologie Diabète et Maladies Métaboliques Médecine Clinique Endocrinologie & Diabète. SSN : 2018 ; 1639-6685.Disponible sur : https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/article/2018_jndes_mced_92_bd.pdf
- **Chebira B. 2009.** Optimisation des paramètres de détection et de quantification des résidus d'antibiotiques dans le miel par chromatographie liquide haute performance (HPLC) [en ligne].Mémoire de magister : hygiène alimentaire.constantine : Université mentouri de Constantine, 126p.
- **Chemelle JA. 2010.**Etude par modélisation moléculaire de l'effet allergène des antibiotiques de la famille des bêtalactamines tant sur le plan immédiat que retardé [en ligne]. Thèse de doctorat: Sciences-Santé .Lyon: Université Claude Bernard Lyon 1 Ecole Doctorale Interdisciplinaire Sciences-Santé ,224p.
- **Courvalin P. 2008.** La résistance des bactéries aux antibiotiques: Combinaisons de mécanismes biochimiques et génétiques. Bull. Acad. Vêt. France 2008 - Tome 161-N°1.Disponible sur : <http://hdl.handle.net/2042/47917>
- **Courvalin PF, Denis MC, Ploy MPD, Garilhe P et al. 2001.**“Antibiotiques.” Retrieved 24 mai, 2013, from<https://www.universalis.fr/encyclopedie/antibiotiques/>
- **Coustès T. 2016.** ‘Loi D’avenir Agricole, Règlementation du médicament vétérinaire et lutte contre l’Antibiorésistance’ [en ligne].thèse de Doctorat : Médecine Vétérinaire .Alfort : École Nationale Vétérinaire, 106p.
- **Coyne S, Courvalin P, Périchon B. 2010.**Efflux-Mediated Antibiotic Resistance in Acinetobacterspp. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 55(3), 947–953. doi:10.1128/aac.01388-10
- **Cristian, C. 2008.** Microbiologie Hygiène Base microbiologiques de la diététique. Ed. TEC & DOC Lavoisier, Paris. p.76 -86, 257.
- **Cunha B, Ankle S .2000.** Antibiotic selection for diabetic foot infections: à review. Journal Foot Ankle Surg. 2000 Jul-Aug;39(4):253-7, doi: 10.1016/s1067-2516(00)80009-5.

[D]

- **Daems C, Vanderroost J, Philippe Aet al. 2019.** Revue de la Faculté de Médecine et Médecine dentaire de l'Université catholique de Louvain
- **Dagan R, Klugman KP, Craig WA, Baquero F. 2001.** Evidence to support the rationale that bacterial eradication in respiratory tract infection is an important aim of antimicrobial therapy Antimicrob Chemother; 47: 129-40.
- **Darbellay L, Uçkay I, Dominguez D, Mugnai D, Filtri L, Lew L, Assal M .2011.** Traitement du pied diabétique infecté : une approche multidisciplinaire par excellence. Revue Médicale Suisse. 7 (292) : 894-897.
- **Debbab L. 2021.** Le diabète de type 2 a l'île de la réunion: un enjeu majeur de santéPublique [en ligne].thèse de Doctorat: pharmacie. Marseille: faculté de pharmacie Aix Marseille Université, 179p.
- **Delaere B. 2001.**La résistance aux antibiotiques en médecine générale. Louvain. 2001, Vol 120, Num 2, pp S16-S22. 23 ref. <https://pascal-francis.inist.fr/vibad/index.php?action=getRecordDetail&idt=929556>

Références bibliographiques

- **Demoré B, Grare M, Duval R. 2012.** Pharmacie clinique et thérapeutique 4^{ème} édition. Chapitre 42 : Généralités sur les antibiotiques par voie systémique et principes d'utilisation. Elsevier Masson, 762p.
- **Denis F, Phocyl M, Martin C, Bingen E, Quentin R. 2007.** Bactériologie médicale technique usuelles. Edition : Masson.
- **Denis, F, Ploy MC, Martin C, Bingen E, Quentin R. 2011.** Bactériologie médicale : techniques usuelles. 2eme édition. Paris : ELSEVIER MASSON, 117 p.
- **Denise P. 2002.** guide pratique de podologie : annoté pour le diabétique, P 142 et 150-154.
- **Djahmi N, Messad N, Nedjai S, Moussaoui A, Mazouz D, et al. 2013.** Molecular Epidemiology of Staphylococcus aureus Strains isolated from inpatients with infected diabetic foot ulcers in an Algerian University Hospital, 399-404, Volume 19, and Number 9.
- **Duval A. 2019.** Comprendre et contrôler la transmission des bactéries multi résistantes par l'analyse et la modélisation des réseaux d'interactions interindividuelles en milieu hospitalier [en ligne]. Thèse de doctorat: Santé Publique –Biostatistiques .Paris: Université Paris-Saclay, 234p. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02448298/document>

[E]

- **El Abdani S. 2016.** Evolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques et conseils en antibiothérapie [en ligne]. thèse de doctorat: pharmacie. Rabat: Université Mohammed V-Rabat, 192p.
- **El Allali B. 2015.** Prise en charge chirurgicale du pied diabétique [En ligne]. Thèse de doctorat : médecine. Rabat : Université Mohammed V-Rabat Faculté de Médecine et de Pharmacie-Rabat, p 45-46.
- **Elouennass M, Bajou T, Lemnouer A, Foissaud V, Hervé V, Baaj A. 2003.** *Acinetobacter baumannii* : Etude de la sensibilité des souches isolées à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V, Rabat, Maroc. Médecine et Maladies Infectieuses, 33(7), 361–364.
- **Espinal P, Roca I, Vila J. 2011.** Clinical impact and molecular basis of antimicrobial resistance in non- *baumannii* *Acinetobacter*. Future microbial, 6.495-511.

[F]

- **Felix B. 2001.** Le pied diabétique. Forum Med Suisse. 17 :436-431
- **FFD (fédération française des diabétiques). 2009.** Le pied diabétique et ses affections <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/complications-diabete/pieds>
- **Fisher TK, Wolcott R, Wolk DM, Bharara M, Kimbriel HR, Armstrong DG .2010:** Diabetic foot infections: a need for innovative assessments. Int J Low Extrem Wounds 2010, 9:31–36. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20207621/>
- **FMI (Fonds Monétaire International), 2021.** World Economic Outlook Database.
- **Fougere E, 2020.** La rétinopathie diabétique, Actualités Pharmaceutiques, Elsevier Masson, Volume 59, Issue 592, 2020, Pages 57-58, [DOI : 10.1016/j.actpha.2019.12.006].
- **Fosseprez P. 2013.** Antibiorésistance en pratique de ville : constat et réflexion sur le rôle du pharmacien d'officine dans la lutte contre l'Antibiorésistance [en ligne]. thèse de doctorat : pharmacie. Lorraine: Université de Lorraine, P.15-17-18.
- **Faure S. 2009.** Transfert d'un gène de résistance aux beta-lactamines blaCTX-M-9 entre Salmonella et les entérobactéries de la flore intestinale humaine : influence d'un traitement antibiotique [en ligne]. Thèse doctorat : Biologie et Santé. Rennes: université Rennes 1, 191p.
- **Furtado GHC, Bergamasco MD, Menezes FG, Marques D, Silva A, Perdiz LB, Medeiros EAS. 2009.** Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection at a

Références bibliographiques

medical-surgical intensive care unit: Risk factors and mortality. *Journal of Critical Care*, 24(4), 625.e9–625.e14. doi:10.1016/j.jcrc.2009.03.006 .

[G]

- **Gabriel P, Nelly H.2002.**Endocrinologie Diabétologie Nutrition.4 èmeédition. MED-LINE. Pp196-197.
- **Galimand, M, Sabtcheva S, Courvalin P, Lambert T. 2005.**World wide disseminated armA aminoglycoside resistance methylase gene is borne by composite transposon Tn1548. *Antimicrob Agents Chemother.* 49 : 2949 – 2953.
- **Gasmi k, Sahraoui H.2018.** Antibiorésistance des souches bactériennes impliquées dans les infections du pied diabétique [en ligne]. Master Académique: Microbiologie Appliquée.ouargla: Université kasdimerbah-Ouargla, p119.
- **Gaudière P.2002.**Entre biologistes, militaires et industriels: l'introduction de la pénicilline en France. *La revue pour l'histoire de CNRS*, N7-2002.
- **Gogny M, Puyt, J, D., Pellerin J-L. 2001.**Classification des principes actifs. *L'arsenal thérapeutique vétérinaire*, page 165-168. Editions le point vétérinaire. Disponible sur : <https://lemedicamentveterinaire.simv.org/arsenal-th%C3%A9rapeutique-v%C3%A9t%C3%A9rinaire-par-classe>
- **Grimaldi A. 2001.** Guide pratique du diabète. 2é éditions. Paris: MIMI: 15-24.
- **Guardabassi ,L., Courvalin, P., 2006.**Modes of antimicrobial action and mechanisms of bacterial resistance , Aarestrup F.M. (Ed.), *Antimicrobial resistance in bacteria of animal origin* , Washington, 1-18p. Disponible sur:<http://www.asmscience.org/content/book/10.1128/9781555817534.chap1>

[H]

- **Hébert L, 2008.**Etude de la résistance au lysozyme chez *Enterococcus faecalis*[en ligne].Thèse de doctorat : Biochimie. Caen : Département de biologie Moléculaire Université de Caen, 158p.
- **Hnich H.2017.**La résistance bactériennes: mécanismes et méthodes de détection au laboratoire [en ligne]. thèse de doctorat: médecine et pharmacie. Maroc : Université sidi Mohamed ben Abdellah, 149p.

[I]

- **IDF (International diabètes fédération). 2013.** Facteurs de risque.
- **IDF (International Diabetes Federation). 2019.** Diabetes Atlas, 9th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation.
- **Ito T, Katayama Y, Asada K, Mori N, Tsutsumimoto K, Tiensasitorn C, Hiramatsu K. 2001.** Structural comparison of three types of staphylococcal cassette chromosome mec integrated in the chromosome in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 45(5), 1323-1336.

[J]

- **Jaacks LM, Siegel KR, Gujral UP, Narayan KM.2016.**Diabetes: A 21st century epidemic. *Best PractRes Clin Endocrinol Metab.* 2016; 30(3):331-43
- **Jean P, Chidiac C, Louis B, et al. 2007.** Médecine et maladies infectieuses. Recommandations pour la pratique clinique Prise en charge du pied diabétique infecté, 25p. <http://france.elsevier.com/direct/MEDMAL.ELSEVIER MASSON>, pp3.
- **Joel, I., Sylvie, G., Jean, P., Olivier R. (2012).** Infection du pied diabétique de l'adulte, Guide infections du pied diabétique de l'adulte, Bon usage de l'antibiothérapie en franche comté, pp 6.

Références bibliographiques

- **Johnson EN, Burns TC, Hayda RA, Hospenthal DR, Murray CK. 2007.** Infectious Complications of Open Type III Tibial Fractures among Combat Casualties. *Clinical Infectious Diseases*, 45(4), 409–415. doi:10.1086/520029
- **Johnson JK, Smith G, Lee MS et al. 2009.** Rôle of patient-to-patient transmission in the acquisition of Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in the intensive care unit. *J Infect Dis* 2009; 200: 900-5.
- **Julien B. 2013.** Résistance aux antibiotiques par mécanisme d'efflux chez *Achromobacter xylosoxidans* [en ligne]. thèse de doctorat : Sciences agricoles. France : Université de bourgogne école Doctorale Environnements-Santé, 164p.

[K]

- **Kayser FH, Böttger EC, Zinkernagel RM, Haller O, Eckert J, Deplazes P. 2008.** Manuel de poche de microbiologie médicale. P 764. Paris: Flammarion Médecine-Sciences.
- **Klein M. 2009.** Relations entre le diabète sucré de type 2 et l'amyloïdose chez le chat [en ligne]. Thèse d'exercice : Vétérinaire. France: Ecole National Vétérinaire de Toulouse, 116p.

[L]

- **Labani Y. 2016.** Profil bactériologique et fréquence de résistance aux antibiotiques de l'infection du pied diabétique [en ligne]. Thèse de doctorat : médecine. Marrakeche : Université cadi ayyad marrakache, 78p.
- **Lachgard K. 2016.** LE PIED DIABETIQUE. P 12 Séance formation. Disponiblesur: <http://epumontm.cluster006.ovh.net/epu95-enseignement-post-universitaire-montmorency/index.php?id=19>.
- **Lecaque J. 2011.** Place du pharmacien d'officine dans les campagnes de dépistage du diabète de type 2 et dans l'éducation thérapeutique du patient diabétique. Thèse de Doctorat : Pharmacie. Nancy : Université Henri Poincaré Nancy I, 137p.
- **Leclerc J. 2015.** Le maghreb aménagement linguistique dans le monde <https://www.axl.cefan.ulaval.ca/afrique/maghreb.htm>
- **Leclerc J. 2020.** Le maghreb aménagement linguistique dans le monde. <https://www.axl.cefan.ulaval.ca/afrique/libye.htm>
- **Levanic A. 2008.** Comment améliorer la prise en charge de pied diabétique épidémiologie du recrutement du C.H.U de Grenoble, démographie sanitaire, formation des soignants, à propos de la réalisation d'une vidéo-formation [En ligne]. Thèse de doctorat : pharmacie. Grenoble : Université Joseph Fourier faculté de pharmacie de Grenoble, P29.
- **Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB et al. 2012.** Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clinical infectious diseases*. *Clin Infect Dis*. 2012 Jun;54(12):e132-73, doi: 10.1093/cid/cis346.
- **Lozniewski A, Rabaud C. 2010.** Résistance bactérienne aux antibiotiques. Fiches conseils pour la prévention du risque infectieux –Infections associées aux soins, 4p. Disponible sur: https://nanopdf.com/download/cclin-sud-est-resistance-aux-antibiotiques-2010-4_pdf.

[M]

- **Madigan M, Martinko J. 2007.** Biologie des microorganismes. 11ème Edition, PEARSON Education, France. P.354-355.
- **Manson JM, Hancock LE, Gilmore MS. 2010.** Mechanism of chromosomal transfer of *Enterococcus faecalis* pathogenicity island, capsule, antimicrobial resistance, and other traits. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 6 Jul 2010; 107(27):12269–74.

Références bibliographiques

- **Mansour K. 2012.** Etude des facteurs associés aux complications Chez les diabétiques du RSSB Préfecture des arrondissements de Ben Msik Année 2012. Références bibliographiques 50 Mémoire de Master : Épidémiologie de Santé Publique. Ecole Nationale de Santé Publique. 27p.
- **Marri K. 2019.** Stratégies actuelles de lutte contre l'Antibiorésistance [en ligne]. Thèse de doctorat : pharmacie. Rabat: Université Mohamed V de Rebat ,194 p.
- **MEAE (Ministère de l'Europe et des Affaires étrangères). 2021.** France Diplomatie, Présentation de la Mauritanie, <https://www.diplomatie.gouv.fr/fr/dossiers-pays/mauritanie/presentation-de-la-mauritanie/>
- **MEFR (Ministère de l'économie de finance et de relance). 2021.** Libye : situation économique et financière, 7p. <https://www.tresor.economie.gouv.fr/PagesInternationales/Pages/3a565bec-efdf-4533-a19f-776f470ff9f7/files/b2df6a0b-22cf-428a-bb12-9abdebf5fcdc>
- **Malek R. 2007.** Epidémiologie du diabète dans le monde et en Algérie. [En ligne].
- **Menasria S., Zouai S. (2018).** Etude de la sensibilité aux antibiotiques des souches isolées à partir des lésions superficielles du pied diabétique. Mémoire de master: Microbiologie Appliquée. Tébessa : Université de Larbi Tébessi –Tébessa, p 66.
- **Mendes J, Neves J.2012.** Diabetic foot infections: Current Diagnostic and treatment .The Journal of Diabetic foot complication, Volume 4 N°1, p 29.
- **Mérens A, Jault P, Bargues L, Cavallo J.D, 2013.** Infection à Pseudomonas aeruginosa. EMC-Maladie infectieuse. 10 (1): 1-18.
- **Mezhoud R, Khalfallah N.2018.** Profil de résistance des bactéries associées à l'infection du pied diabétique au niveau de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine (HMRUC) [en ligne].Mémoire de Master : Microbiologie Générale et Biologie Moléculaire des Microorganismes. Constantine : Université des Frères Mentouri Constantine, 132p
- **Mirabaud MI.2003.** Entérobactéries à Bêta-lactamases à spectre élargi en pédiatrie[en ligne]. Thèse de Doctorat : Médecine. Genève : Faculté de Médecine de l'Université de Genève. Thèse n°10303.
- **Monnier L. 2010.** Diabétologie, ELISEVIER MASSON.
- **Moroh AJ. 2013.** Résistance bactérienne et phytomolécules antimicrobiennes issues de Morinda morindoides [en ligne]. Thèse de doctorat: Agricultural sciences. French: Université de Bretagne occidentale –Brest Université Félix Houphouët Boigny, 214p.
- **MSU (Médecine Sorbonne université).2003.** faculté de médecine, bactériologie, 2003, Chapitre 4 Les streptocoques, entérocoques et pneumocoques [en ligne].Disponible sur:<http://www.chups.jussieu.fr/polys/bacterio/bacterio/POLY.Chp.4.html>
- **Muylaert A, Mainil J.G. 2012.** Résistances bactériennes aux antibiotiques: les mécanismes et leur « contagiosité ». Ann MédVét. 2012, vol 156, pp. 109- 123.

[N]

- **Naouli H. 2018.** Le profil bactériologique du pied diabétique [en ligne].Thèse de doctorat : Chirurgie Vasculaire. Maroc. Université de Médecine et pharmacie, p 77.
- **Nicodème JD, Nicodème PE, Zingg M, Uçkay I, Malacarne S, Suva D. 2015.** Pied diabétique infecté : du diagnostic à la prise en charge. Revue Médicale Suisse. 1(477) : 1238-41.

[O]

- **Ogawara H, 1981.** Antibiotic resistance in pathogenic and producing bacteria with special reference to beta-lactam antibiotics. Microbial. Rev.45(4), 591-619.
- **Oliver R, 2014.** La résistance aux antibiotiques : un problème mondial majeur de santé publique, Centre hospitalier de Chambéry, France.

Références bibliographiques

- **OMS** (Organisation Mondiale de la santé). 2016. Diabète [En ligne]. https://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204875/1/WHO_NMH_NVI_16.3_fre.pdf
- **OMS** (Organisation mondiale de la santé). 2016. <https://www.who.int/iris/bitstream/10665/254648/1/9789242565256-fre.pdf>
- **OMS**(Organisation Mondiale de la santé). 2017. Diabète [En ligne]. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
- **OMS** (Organisation Mondiale de la santé). 2018. Diabète [En ligne]. <https://www.paho.org/fr/node/4837>
- **OMS** (Organisation Mondiale de la santé). 2019. Diabète sucré [En ligne]. https://www.diabetevaud.ch/wp-content/uploads/2016/08/Fiche-S1_1-Definition-du-diabete.pdf
- **Ortega B, Groeneveld ABJ, Schultsz C. 2004.** Endemic Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Critically Ill Patients. *Infection Control&HospitalEpidemiology*, 25(10), 825–831.

[P]

- **Pagès JM. 2004.** Porines bactériennes et sensibilité aux antibiotiques. *Medsci (Paris)*. 2004Mar;20(3):346-51. .
- **Pierrot S. 2015.** Portage de bactéries multi-résistantes en structures d'accueil pour personnes âgées : évaluation d'une politique de dépistage ciblé en fonction des facteurs de risque [en ligne]. Thèse de doctorat : pharmacie. Laurianne : Université de Laurianne ,111P.

[R]

- **Raja NS. 2007.** Microbiologie des infections du pied diabétique dans un hôpital universitaire en Malaisie : une étude rétrospective de 194 cas .*J MicrobiolImmuno Infect*. [Pub Med] ; 40(1) : 39-44.
- **Ramkant P, Verma AK, Misra R, Prasad KN, Chand G, Mishra A, Agarwal G, Agarwal A, Mishra SK. 2010.** Changingmicrobiological profil of pathogenic bacteria in diabetic foot infections: time for a rethink on whichempiricaltherapy to choose.
- **Rebiahi SA. 2012.** Caractérisation de souches de *Staphylococcus aureus* et étude de leur Antibiorésistance au niveau du centre hospitalo-universitaire de Tlemcen[En ligne].Thèse de doctorat : Microbiologie. Tlemcen : Université de Tlemcen, 158p.
- **Robert C. 2007.** Bactériémies à *Clostridium* spp. Signification clinique. Analyse rétrospective de 41 cas dont trois cas de bactériémies à *Clostridium orbiscindens*[en ligne]. Thèse de Médecine: Faculté de médecine Université Henri Poincaré, Nancy 1,84p.
- **Rubin MA, Samore MH. 2002.**Antimicrobial Use and Resistance. *Curr Infect Dis Rep* 2002; 4: 491-7.

[S]

- **Saadaoui M. 2008.** La fréquence des bactéries multi-résistante à l'hôpital Hassan ii de Settat .Thèse de Doctorat: Pharmacie. RABAT : université Mohammed v-rabat, 121 P.
- **Sekhar S, Vyas N, Hannikrishnan M, Rodrigues G, Mukhopadhyay C. 2014.** Profil de sensibilité aux antimicrobiens dans l'ulcère du pied diabétique une étude pilote. [Pub med]. *Ann Med santé-sciRes* 4(5) :742-5.
- **Sato K, Nakae T. 1991.** Outer membrane permeability of *Acinetobacter calcoaceticus* and its implication in antibiotic resistance. *Journal of AntimicrobialChemotherapy*, 28(1), 35–45. doi:10.1093/jac/28.1.35
- **Sharma VK, Khadka PB, Joshi A, Sharma R .2006.** Common pathogens isolated in diabetic foot infection in BirHospital. *KatmanduUniv Med J (KUMJ)*. 2006 Jul-Sep;4(3):295-301. PMID: 18603922.
- **Singh SB, Barret JF. 2006.** Empirical antibacterial drug discovery- foundation in natural products. *BiochemicalPharmacology* 71: 1006-1015.

Références bibliographiques

- **SMIV** (Société Marocaine d'Infectiologie et de Vaccinologie), 2017. Guide pratique des bactéries pathogènes. Edition 2017.92 pages.
- **Sorensen TL, Blom M, Monnet D., Frimodt-Møller N, Poulsen R.L, Espersen F. 2001.** Transient Intestinal Carriage after Ingestion of Antibiotic-Resistant *Enterococcus faecium* from Chicken and Pork. *New England Journal of Medicine*, 345(16), 1161–1166.
- **Sougakoff W, Trystram, D.2003.** Résistances aux β -lactamines. Médecine université. P78.
- **Spinas GA, Lehmann R. 2001.**Diabète sucré: Diagnostic, classification et pathogénèse. *Forum Med Suisse* N° 20, p 519.
- **Stahl JP, Louis B. 2007.**Médecine et maladies infectieuses. Recommandations pour la pratique clinique Prise en charge du pied diabétique infecté, <http://france.elsevier.com/direct/MEDMAL.ELSEVIER> MASSON, pp3
- **Stora D. (2013).** Pharmacologie et thérapeutique 2 ème édition - Lamarre. 240p
- **Stucki K, Nendaz M, Harbarth S. 2014.**Infection à entérocoques : du plus simple au plus complexe. *Rev Med suisse*. 10 (446) : 1918-1923.

[T]

- **Talbert M, Willoquet G, Gervais R. (2009).**Pharmaco clinique, Wolters Kluwer France.
- **Tenenbaum M, Bonnefond A, Froguel P, Abderrahmani A. 2018.**Physiopathologie du diabète. *Revue Francophone Des Laboratoires*, 2018(502), 26–32.

[V]

- **Verdier I, Gérard L, Yves G, François. 2015.** Cour les Cocci à Gram positif *Staphylococcus aureus*
- **Veyssiere A. 2019.** La résistance aux antibiotiques des bactéries les plus communément rencontrées dans les infections communautaires état des lieux en 2019 [en ligne]. thèse de doctorat: pharmacie. Bordeaux: Université de Bordeaux, 107p.
- **Vincent J. 2000.** Bactéries multi-résistantes dans les hôpitaux français raiseau BMR-Raisin.P.3.
- **Vishwanathan K, Bartlett MG, Stewart JT.2002.** Determination of moxifloxacin in human plasma by liquid chromatography electrosprayionization tandem mass spectrometry. *Journal of Pharmaceutical and BiomedicalAnalysis*, 30(4), 961–968. doi:10.1016/s0731-7085(02)00393-

[W]

- **Wagner FW. 1987.** The diabetic foot. *Orthopedics*, 10, 163-172.
- **Weekers L, Krzesinski JM.2005.** La néphropathie diabétique. *Revue médicale de Liège*, 60(5-6, May-Jun),479-486.
- **Weiss K, 2002.** La résistance bactérienne la nouvelle guerre froide. *Le médecin du québec*, 2002, vol 37, n° 3, pp. 41-49.
- **White DG, Zhao S, Sudler R, Ayers S, Friedman S, Chen S, Meng J. 2001.** The Isolation of Antibiotic-Resistant Salmonella from Retail Ground Meats. *New England Journal of Medicine*, 345(16), 1147–1154. doi:10.1056/nejmoa010315
- **Wright GD.2005.**Bacterial resistance to antibiotics: enzymatic degradation and modification, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2005,57, 1451-1470.

[U]

- **Uçkay I, Gariani K, Pataky Z, Lipsky BA. 2013.**Diabetic foot infections: state-of-the-art, *Diabetes, Obesity and Metabolism*, JohnWiley& Sons Ltd.

Références bibliographiques

[Y]

- **Yala D, Merad AS, Mohamedi D, Ouar Korich MN. 2001.** Classification et mode d'action des antibiotiques. Médecine du Magreb 2001. N° 91. P5.
- **Yao KR.2019.**Caractérisation Phénotypique Et Moléculaire De *Salmonella sp* et *Escherichia coli* isolées Chez Les Bovins Dans Le District D'Abidjan (Côte D'ivoire): Impact Biologique De L'utilisation Des Antibiotiques' [en ligne].thèse de doctorat : Biologie Fonctionnelle et Moléculaire. Côte D'ivoire: Université Félix Houphouët-Boigny ,241p.
- **Vimalin Hena J, Growther L. 2010.** Studies on Bacterial Infections Of Diabetic Foot Ulcer. Afr. J. clin. Exper. Microbiol 11(3): 146-149.

[Z]

- **Zemmouri A, Tarchouli M, Benbouha A, Lamkinsi T, Bensghir M, Elouennass M, Haimeur C. 2015.** Profil bactériologique du pied diabétique et son impact sur le choix des antibiotiques. Pan African Medical Journal, 20. doi:10.11604/pamj.2015.20.148.5853.
- **Zerfaoui Z, Abbad M. 2017.** Profil bactériologique des infections bactériennes superficielles du pied diabétique. Mémoire de Master: Microbiologie Appliquée. Tébessa : Université de Larbi Tébessi –Tébessa, p66.
- **Ziai S. 2014.** La résistance bactérienne aux antibiotiques : apparition et strategies de lutte [en ligne].thèse d'exercice : pharmacie. Vienne : université de LIMOGES Vienne, 151 p.



Annexes

Annexe I

Tableau 1. Principaux mécanismes de résistance selon la classe pharmacologique (Carle,2009).

Antibiotiques	Résistance chromosomique	Résistance extra chromosomique
Aminosides	↓ Perméabilité, Modification de la cible (protéine S12 sous –unité 303)	inactivation par acétyltransférases nucléotidyltransférases et phosphotransférases.
β-lactamines	↓Perméabilité ↓affinité des PLP ↓Synthèse des PLP Synthèse de nouvelles PLP Inactivation enzymatique Par des céphalosporinases	Inactivation par diverses β-lactamases ou carbapénémases
β-lactamines*inhibiteurs des β-lactaminases	Inactivation enzymatique Par Céphalosporinases chromosomiques	Inactivation pour β lactamases hyper productrices et β lactamases résistantes aux inhibiteurs.
Glycopeptides	/	Modification de la cible, Affinité, ERV, 6gènes de résistance identifiés (VanA, VanB, etc).
Macrolides	/	Méthylation du ribosome bactérien (ARN 23S).
Chloramphénicol	↓ Perméabilité	Efflux actif, inactivation par acétyltransférases.
Quinolones	Modification de la cible ADN _gyrase ou Topoisomérases IV (gène gyrA ; gyrB ou parC) par mutation spontanée ↓ Perméabilité	/
Rifampicine	Modification de la cible (ARN polymérase ADN dépendante)	/
Sulfamidés	↓ Perméabilité ; Modification par mutation de la dihydroptéroate synthétase.	Dihydroptéroate synthétase additionnelle sans affinité pour sulfamidés.
Tétracyclines	↓Perméabilité	Efflux actif spécifique.
Triméthoprim	↓ Perméabilité. Mutation de dihydrofolate réductase	Dihydrofolate réductase additionnelle insensible au Triméthoprim.

Annexes II

Tableau 2. Les familles des antibiotiques (Gasmi et Sahraoui, 2018).

Famille		DCI	
Bêta-lactamines	Pénicillines	Pénicillines du groupe G ET V	Benzathinebenzyl penicilline Benzathine pénicilline (forme long retard) Benzathine phenoxymethylpenicilline Pénicillines G = benzylpénicilline sodique Pénicilline V
		Pénicillines du groupe M	Méthicilline Cloxacilline Oxacilline
		Pénicillines du groupe A	Amoxicilline Amoxicilline + Acide clavulanique Ampicilline Ampicilline + Sulbactam
		Carboxypénicillines	Ticarcilline Ticarcilline + Acide clavulanique
		Uréidopénicilline	Pipéracilline Pipéracilline + Tazobactam
		Aminidopénicillines	Pivmécillinam
		Témocilline	Témocilline
	Carbapénèmes	Ertapénème Imipenème + Cilastatine Méropénem	
	Monobactames	Aztréonam	
	Céphalosporines	Céphalosporines de 1ère génération (C1G)	Céfaclor Céfaroxil Céfalexine Céfalotine Céfazoline Céfradine
		Céphalosporines de 2ème génération (C2G)	Céfamandeole Céfoxitine Céfuroxime sodique Céfuroximeaxétil
		Céphalosporines de 3ème génération (C3G)	Céfixime Cefpodoximeproxétil Céfodiamhexétil Céfépime Céfotaxime Cefpirome Ceftazidime Ceftriaxone
		Fosfomycine	Fosfomycine Fosfomycinetrométamol
	Glycopeptides	Teicoplanine Vancomycine	
	Lipopeptide	Daptomycine	
	Polymyxines	Polymyxine E ou colistine	

Aminosides		Amikacine sulfate Gentamicine Néomycine (associée) Nétilmycine Spectinomycine Streptomycine Tobramycine	
Macrolides et apparentes	Macrolides vrais	Amphotericine B Azithromycine Clarithromycine Érythromycine Josamycine Midécamycine Roxithromycine	
	Lincosamides	Clindamycine Lincomycine	
	Ketolides	Télithromycine	
	Synergistines	Pristinamycine	
Phénicolés		Thiamphénicol	
Cyclines		Chlortetracycline Doxycycline Lymécycline Méthylèncycline Minocycline Tigécyclin	
Acides Fusidiques		Acide fusidique	
Oxazolidinones		Linézolide Tedizolid	
Quinolones	Quinolones urinaires	Quinolones 1 ^{ère} Génération	Acide pipémidique Fluméquine
		Fluoroquinolones	Énoxacine Loméfloxacine Norfloxacine
	Quinolones Systémiques	Fluoroquinolones	Ciprofloxacine Ofloxacine Péfloxacine
	Quinolones anti-Pneumococciques	Fluoroquinolones	Lévofloxacine Moxifloxacine
Quinoléines			Hydroxyquinoléine
Mupirocine			Mupirocine
Autres			Rifamycine
Sulfamides		Sulfadiazine + Pyriméthamine Sulfaméthizol Sulfafurazole +Érythromycine Sulfaméthoxazole + Triméthoprime(Cotrimoxazole)	
	Nitrofuranes		Nitofurantoïne Nifuroxazide
Produits nitrés	Nitroimidazolés		Métronidole Ornidazole Tinidazole
Antituberculeux			Éthambutol Isoniazide Isoniazide + Rifampicine Pyrazinamide Pyrazinamide + Isoniazide + Rifampicine Rifabutine Rifampicine

Annexe III

Tableau 3. Profil de résistance des germes incriminés au Maghreb

Les germes au maghreb	La résistance	La sensibilité
Staphylococcus aureus	1 Pip-éracilline-tazobactam 2.63% , 1 imipenème 2.63% ,1 céfotaxime 2.63%, 1 Eratpénème 2.63%, 1 Amoxicilline-acide clavulanique 2.63% ,1 cotrimoxazole 2.63%, 1 ciprofloxacine 2.63% ,2 amikacine 5.26%, 1 Fosfomycine 2.63% , 2 Vancomycine 5.26%, 2 Pristinamycine 5.26%, 1 Rifampicine 2.63%, 3 Méricilline 7.89%, 2 Pénicilline G 5.26%, 1 FOX 2.63% ,2 l'acide fusidique 5.26% ,1 TOB 2.63% ,1 Ampicilline 2.63% ,2 Pénicilline 5.26%, 1 Oxacilline 2.63% ,2 Céfoxitine 2.63%, 1 teicoplanine 2.63%, 1 kanamycine 2.63%, 1 aminoside 2.63%, 1 ERY 2.63%, 1 tétracycline 2.63% ,3 Gentamicine 7.89%.	1 Méricilline (50%). 1 Vancomycine (50%).
Corynebactérium spp	1 Pip-éracilline-tazobactam (6.66%) ,1 imipenème (6.66%), 1 céfotaxime (6.66%), 1 Eratpénème (6.66%), 1 Amoxicilline-acide clavulanique (6.66%), 1 cotrimoxazole (6.66%), 1 ciprofloxacine (6.66%), 1 amikacine (6.66%) ,1 gentamicine (6.66%), 1 Fosfomycine (6.66%) (6.66%), 1 Vancomycine (6.66%), 1 Pristinamycine (6.66%), 1 acide fusidique (6.66%) , 1 Rifampicine (6.66%), 1 Amoxiclav	//
Proteus spp	1 Pip-éracilline-tazobactam (7.14%) ,1 imipenème (7.14%), 1 céfotaxime (7.14%), 1 Eratpénème (7.14%), 1 Amoxicilline-acide clavulanique (7.14%), 1 cotrimoxazole (7.14%) , 1 ciprofloxacine (7.14%), 1 amikacine (7.14%) ,1 gentamicine (7.14%), 1 Fosfomycine (7.14%) (7.14%), 1 Vancomycine (7.14%), 1 Pristinamycine (7.14%), 1 acide fusidique (7.14%) ,1 Rifampicine (7.14%)	1 Amoxiclav (50%) 1 Ertapénème (50%)
Klebsiella spp	1 Pip-éracilline-tazobactam (5.26%) ,1 imipenème (5.26%), 1 céfotaxime (5.26%), 1 Eratpénème (5.26%), 1 Amoxicilline-acide clavulanique (5.26%), 1	1 Ertapénème (50%) 1 Amoxiclav (50%)

	cotrimoxazole (5.26%), 1 ciprofloxacine (5.26%), 1 amikacine (5.26%) ,1 gentamicine (5.26%), 1 Fosfomycine (5.26%) (5.26%),1 Vancomycine (5.26%),1 Pristinamycine(5.26%), 1 acide fusidique (5.26%) ,1 Rifampicine (5.26%),1 Béta lactamine a spectre étendu (5.26%),1 Amoxiclav (5.26%).1TIC (5.26%) ,1AMX (5.26%).	
Morganella morganii	1 Pip-éracilline-tazobactam (7.14%) ,1 imipenème (7.14%), 1 céfotaxime (7.14%), 1 Eratpénème (7.14%), 1 Amoxicilline-acide 1 clavulanique (7.14%), 1 cotrimoxazole (7.14%) , 1 ciprofloxacine (7.14%), 1 amikacine (7.14%) ,1 gentamicine (7.14%), 1 Fosfomycine(7.14%) (7.14%),1 Vancomycine (7.14%),1 Pristinamycine(7.14%), 1 acide fusidique(7.14%) ,1 Rifampicine (7.14%)	1 Ertapénème (100%)
Citrobacter spp	1 Pip-éracilline-tazobactam (7.14%) ,1 imipenème (7.14%), 1 céfotaxime (7.14%), 1 Eratpénème (7.14%), 1 Amoxicilline-acide 1 clavulanique (7.14%), 1 cotrimoxazole (7.14%) , 1 ciprofloxacine (7.14%), 1 amikacine (7.14%) ,1 gentamicine (7.14%), 1 Fosfomycine(7.14%) (7.14%),1 Vancomycine (7.14%),1 Pristinamycine(7.14%), 1 acide fusidique(7.14%) ,1 Rifampicine (7.14%),	
Enterobacter cloacae	1 Pip-éracilline-tazobactam (7.14%),1 imipenème (7.14%), 1 céfotaxime (7.14%), 1 Eratpénème (7.14%), 1 Amoxicilline-acide clavulanique (7.14%), 1 cotrimoxazole (7.14%) , 1 ciprofloxacine (7.14%), 1 amikacine (7.14%) ,1 gentamicine (7.14%), 1 Fosfomycine(7.14%) (7.14%),1 Vancomycine (7.14%),1 Pristinamycine(7.14%), 1 acide fusidique(7.14%) ,1 Rifampicine (7.14%).	//
Streptococcus de groupe B	1 Pip-éracilline-tazobactam (4.16%) ,1 imipenème (4.16%), 1 céfotaxime (4.16%), 1 Eratpénème (4.16%), 1 Amoxicilline-acide 1 clavulanique (4.16%), 1 cotrimoxazole (4.16%), 1	

	ciprofloxacine (4.16%), 1 amikacine (4.16%) ,1 gentamicine (4.16%), 1 Fosfomycine (4.16%) (4.16%),2 Vancomycine (8.33%),1 Pristinamycine(4.16%), 1 acide fusidique(4.16%) ,2 Rifampicine (8.33%) ,1 ERY (4.16%) , 1CLI (4.16%),1 SP (4.16%), 1TET (4.16%), 1 P (4.16%), 1 AMP (4.16%), 1CTX (4.16%), 1C (4.16%).	
Streptococcus de groupe A	1 Pip-éracilline-tazobactam (7.14%),1 imipenème (7.14%), 1 céfotaxime (7.14%), 1 Eratpénème (7.14%), 1 Amoxicilline-acide 1 clavulanique (7.14%), 1 cotrimoxazole (7.14%) , 1 ciprofloxacine (7.14%), 1 amikacine (7.14%) ,1 gentamicine (7.14%), 1 Fosfomycine(7.14%) (7.14%),1 Vancomycine (7.14%),1 Pristinamycine(7.14%), 1 acide fusidique(7.14%) ,1 Rifampicine (7.14%).	
Pseudomonas aeruginosa	2 Ciprofloxacine 7.40% ,1 Ticarcilline 3.70%, 1 aztréonam 3.70% ,3 l'imipenème 11.11% ,1 Lévofloxacine 3.70%, 1 triméthoprine-sulfaméthoxazole 3.70% , 1 ceftazidime 3.70%.1 Pip-éracilline-tazobactam 3.70%, 2 céfotaxime 3.70% , 1 Eratpénème 3.70% , 2 Amoxicilline-acide clavulanique 7.40% , 1 cotrimoxazole 3.70% , 1 ciprofloxacine 3.70% , 1 amikacine 3.70% ,1 gentamicine 3.70% , 1 Fosfomycine 3.70% ,1 Vancomycine 3.70%,1 Pristinamycine 3.70%, 1 acide fusidique 3.70% ,1 Rifampicine 3.70%,1 ceftazidime 3.70%, 1 AMX 3.70%.	3 Pipéracilline 11.53% , 1 pipéracilline-Tazobactam 3.84%, 2 ceftazidime 7.69%,1 tobramycine 3.84% , 1 amikacine 3.84% ,3 TIC 11.53%, 3 IPM 11.53%, 2 GEN 7.69% , 2 ATM 7.69%, 2 CIP 7.69% , 1 CT 3.84% , 1 AMC 3.84%, 1 ET 3.84% ,3 ticarcilline+ac clavulanique 11.53% .
Pseudomonas spp	résistante à 1FOX 14.28%, 1ATM 14.28%, 1CFX, 14.28% 1FEP 14.28%, 1CN 14.28%, 1NA 14.28%, 1RIF 14.28%).	//
Enterococcus spp	*une résistance totale à, 1 CTX 9.09%, 1 E 9.09%, 1 L 9.09%, 1 PT 9.09%, 2 TET 18.18%, 1 PS9.09% ,1 CLI 9.09% 1 Ampicilline (9.09%),1 Moxifloxacine (9.09%) , 1 Ertapénème (9.09%)	*Une sensibilité vis-à-vis la 1 P 5.88%, 2AMP 11.76%,1 CTX 5.88% ,1 RD 5.88%,2 VA 11.76% et 2 C 11.76%. 1 Pén G 5.88% ,1 CIP 5.88%, 1 LVX 5.88%, 1STX 5.88%, 1TEC 5.88%, 1 RA 5.88% et1 LZD 5.88% ,1 Amoxiclav 5.88%

Acinetobacter baumannii	3 ceftazidime (12.5%) et 2 imipenème (8.33%), 1 AMX (4.16%), 1 AMC (4.16%), 1 CTX (4.16%).résistants à 2 Céfotaxime 4.16%, 1 Ciprofloxacine 4.16%, 1 tétracycline 4.16%, 1 CN 4.16% ,1 AM 4.16%,1 l'AMC 4.16%, 1CFX 4.16%, 1 l'acide nalidixique 4.16%, 1 ciprofloxacine 4.16% 1 Gentamicine (4.16%), 1 Ticarcilline-Acide clavulanique (4.16%), 1 Pipéracilline-tazobactam,(4.16%) ,1 céfépime(4.16%), 1 Ertapénème(4.16%), 1 amikacine(4.16%).	1 Bêta-lactamines (100%)
Entérobactérie	Résistantes à 1 carbapénémases (1.58%). 1 Kanamycine 1.58%, 5 Amoxicilline + acide clavulanique 7.93 %, 5 Ciprofloxacine 7.93 %, 1 Ofloxacine 1.58 % ,1 Chloramphénicol 1.58%, 3 Gentamicine 4.76%,3 l'Acide Nalidixique 4.76 % ,4 Céfotaxime 6.34%,5 l'Imipénème 7.93% , 3 Céfoxitine 4.76% , 1 Péfloxacine 1.58%, 1 Ciproflaxine 1.58% ,1 Tobramycine 1.58% ,3 Amikacine 4.76%, 1 Fosfomycine 1.58%, 4 l'ampicilline 6.34%,2 l'amoxicilline 3.17%,2(3GC) 3.17%, 1 Céfalexine 1.58% , 2 colistine 3.17%. 1 aztréonam 1.58%, 3 ceftazidime 4.76% , 1 céfépime 1.58%, 1 TIC 1.58% , 1 Céfazoline 1.58% , 2 Amoxicilline-acide clavulanique 3.17%, 2 Ticarcilline 3.17% , 2 pipéracilline 3.17 , 1 tazobactam 1.58%.	1 Méricilline 100%
Citrobacter freundii	résiste à 1 AMX (20%), AMC (20%), Klebsiella spp (20%) TIC (20%), AMX (20%).	//
Enterobacter spp	résiste à AMX 25%, AMC 25%, 1 Béta lactamine à spectre étendu (25%)1 Amoxiclav (25%)	1 Ertapénème (100%)
Staphylococcus spp	.résistants à 1 l'Erythromycine 4.34% , 1 Acide fusidique 4.34%, 1 Clindamycine 4.34%, 1 Kanamycine 4.34%, 1 Tobramycine 4.34%, 1 Péfloxacine 4.34%,1 Amikacine 4.34%,1 Ciprofloxacine4.34%,1FA 4.34%, 1 RA 4.34%, 1 OX 4.34%, ,1 K 4.34%, 1 FOX 4.34%, 1Céfoxitine4.34%,1 Vancomycine 4.34%,1 Clindamycine 4.34%,1	Sensible a1 VA 50%, 1 PT 50%

	l'Azithromycine 4.34%, 1 Streptomycine 4.34%, 2 Gentamycine 8.69%, l'Ofloxacine 4.34%, 1 l'acide fusidique 4.34%.	
Les entérocoques	résistantes à l'Ampicilline 5.55%, 1 chloramphénicol 5.55%, 2 Erythromycine 5.55%, 1 gentamicine 5.55%, 1 céfoxitine 5.55%, 2 lincomycine 11.11%, 1 CN 5.55%, 2 clindamycine 11.11% , 1 tétracycline 5.55%, 1 Vancomycine 5.55%, 1 Oxacilline 5.55%, 1 Kanamycine 5.55%, 1 Nitrofuranes 5.55%, 1 ciprofloxacine 5.55%, 1 teicoplanine 5.55%.	
Autres Staphylocoque	résistants à 1 la pénicilline G 50% et 1 tétracycline 50%	4 méticilline (100%).
Staphylocoques catalase Négative	* résistants à 1 l'Oxacilline 6.66% , 1 Pénicilline 6.66%, 1 ciprofloxacine 6.66%, 1 SXT 6.66%, 1 l'Erythromycine 6.66%, 1 l'acide fusidique 6.66%, 1 gentamicine 6.66%, 1 kanamycine 6.66%, 1 Méticilline 6.66%, 1 pénicilline G 6.66%, 1 céfoxitine 6.66%, 1 gentamicine 6.66%, à 1 l'érythromycine 6.66% 1 ciprofloxacine 6.66% 1 Triméthoprime-sulfaméthoxazole 6.66%.	1 vancomycine (50%) 1 l'acide fusidique (50%).
Autres Streptocoques	* résistants à 1 la teicoplanine 7.14%, 1 vancomycine 7.14%, 1 Erythromycine 7.14%, 1 acide fusidique 7.14%, 1 l'oxacilline 7.14%. 1 l'ampicilline 7.14%, 1 Lincomycine 7.14%, 1 SXT 7.14%, 1 la Céfoxitine 7.14%, 1 clindamycine 7.14%, 1 Fosfomycine 7.14%, 1 ciprofloxacine 7.14%, 1 gentamicine 7.14% et 1 kanamycine 7.14%	
Providencia stuartii	* Résistantes à l'AMP 25%, 1 AMC 25%, 1 CZ 25%, 1 CT 25%.	
Providencia rettgerii	présentent une résistance à la 1 AMP 9.09 %, 1 AMC 9.09%, 1 CAZ 9.09%. 1 pénicilline 9.09%. 2 GEN 18.18%, 1 C 9.09%. 1 CIP 9.09% et 1 FOX 9.09%. 1 IPM 9.09%.	et une sensibilité 1 TIC 100%
Acinetobacter calcoaceticus	présentent une résistance aux 1 TIC 8.33%, 1 TCC 8.33%, 1 PIP 8.33%, 1 PRL 8.33%, 1 IPM 8.33%, 1 CAZ 8.33%, 1 GEN 8.33%, 1 CIP	

	8.33%,1 triméthoprim+ sulfaméthoxazole 8.33%,1ATM 8.33%., 1 CT 8.33%,1 rifampicine 8.33%.	
Acinetobacter Spp	présentent une résistance aux 1 TIC 10%, 1 TCC 10%, 1 PIP 10%, 1 PRL 10%, 1 IPM 10%, 1 CAZ 10%, 1 GEN 10%, 1 CIP 10%, 1 SXT 10%, 1 ATM 10%.	
E.coli	1 Bêta-lactamines à spectre large (16.66%) ,1 Amoxiclav (16.66%) résistants à 1AMP (16,66%) ,1(AMX) 16.66 % ,1(AMC) 16.66 % ,1(IC) 16.66%.	Une sensibilité pour 1 Ertapénème (10%)2 Amikacine (20 %)3 Gentamicine (30 %),1 (IMP) 10% et (CS) , 1 l'Amoxicilline + acide clavulanique 10% et 1C 10%
Bacillus et proteus Spp	//	1 Amoxiclav (50%) 1 Ertapénème (50%)

Annexe IV

Tableau 4. Le profil de résistance des principaux germes incriminés en Algérie

Les germes en Algérie	La résistance	La sensibilité
Staphylococcus spp	.résistants à 1 l'Erythromycine 4.34% , 1 Acide fusidique 4.34%, 1 Clindamycine 4.34%, 1 Kanamycine 4.34%, 1 Tobramycine 4.34%, 1 Péfloxacine 4.34%,1 Amikacine 4.34%,1 Ciprofloxacine 4.34%,1FA 4.34%, 1 RA 4.34%, 1 OX 4.34%, ,1 K 4.34%, 1 FOX 4.34%, 1Céfoxitine4.34%,1 Vancomycine 4.34%,1 Clindamycine 4.34%,1 l'Azithromycine 4.34%, 1 Streptomycine 4.34%, 2 Gentamycine 8.69%, l'Ofloxacine 4.34%., 1L'acide fusidique4.34%.	Sensible a1 VA 50%, 1 PT 50%
les entérobactéries	* résistants à 1 Kanamycine 2.49%, 5 Amoxicilline + acide clavulanique 10.20%, 3 Ciprofloxacine 6.12%, 1Ofloxacine 2.49% ,1 Chloramphénicol 2.49%, 2 Gentamicine 4.08%,3 l'Acide Nalidixique 6.12% ,4 Céfotaxime 8.16%,3 l'Imipénème 6.12% ,1 PRL 2.49%, 1 TIC 2.49% ,3 Céfoxitine 6.12%, 1 Péfloxacine 2.49%, 1Ciproflaxine2.49% ,1 Tobramycine 2.49% ,2 Amikacine 4.08%,1 Fosfomycine 2.49%, 3 l'ampicilline 6.12%,2 l'amoxicilline 4.08%,1(3GC) 2.49% , 1 Céfalexine 2.49%, 1 colistine 2.49%. 1 aztréonam 2.49%, 2 ceftazidime 4.08%, 1 céfépime 2.49%,	//

	1 TIC 2.49%, 1 Céfazoline 2.49%, 1 colistine 2.49%	
*Pseudomonas aeruginosa	résistante à 1 l'imipénème 25%, 1 ciprofloxacine 25% et 1 Lévofloxacine 25%, 1 triméthoprime-sulfaméthoxazole 25%, 1 ceftazidime 25%.	Une sensibilité à 3 TIC 16.66%, 1 PIP 5.55%, 1 PRL 5.55%, 2 IPM 11.11%, 1 GEN 5.55%, 2 ATM 11.11%, 1 CAZ 5.55%, 2 CIP 11.11%, 1 CT 5.55%, 1 AMC 5.55%, 1 ET 5.55%, 2 ticarcilline+ac clavulanique 5.55%.
Pseudomonas spp	résistante à 1 FOX 14.28%, 1 ATM 14.28%, 1 CFX 14.28%, 1 FEP 14.28%, 1 CN 14.28%, 1 NA 14.28%, 1 RIF 14.28%.	
*Staphylococcus aureus.	Une résistance à la 1 Péni G 4%, 1 PT 4%, 2 FOX 8%, GEN 8%, 2 méthicilline 4%, 2 pénicilline 8%, 1 l'acide fusidique 4%, 1 TOB 4%, 1 Ampicilline 4%, 1 Pénicilline 4%, 3 Oxacilline 12%, 1 Céfoxitine 4%, 1 vancomycine 4%, 1 teicoplanine 4%, 1 kanamycine 4%, 1 l'aminoside 4%, 1 ERY 4%, 2 amikacine 8%, 1 tétracycline 4%.	//
*E. coli	résistants à 1 (AMP) 25%, 1 (AMX) 25%, 1 (AMC) 25%, 1 (TIC) 25%.	Une sensibilité pour, (GEN) 14.28%, (AN) 14.28%, (IMP) 14.28% et (CS) 14.28%, 1 l'Amoxicilline + acide clavulanique 14.28%, 1 GEN 14.28% et 1 C 14.28%.
Enterococcus spp	*une résistance totale à, 1 CTX 12.5%, 1 E 12.5%, 1 L 12.5%, 1 PT 12.5%, 2 TET 11.11%, 1 PS 12.5%, 1 CLI 12.5%	Une sensibilité vis-à-vis la 1 P, 2 AMP, 1 CTX, 1 RD, 2 VA et 2 C. 1 Péni G, 1 CIP, 1 LVX, 1 STX, 1 TEC, 1 RA et 1 LZD
*A.baumannii	résistants à 1 Céfotaxime 10%, 1 Ciprofloxacine 10%, 1 tétracycline 10%, ceftazidime 10%, 1 CN 10%, 1 AM 10%, 1 l'AMC 10%, 1 CFX 10%, 1 l'acide nalidixique 10%, 1 ciprofloxacine 10%	
Les entérocoques	résistantes à 1 l'Ampicilline 5.55%, 1 chloramphénicol 5.55%, 2 Erythromycine 5.55%, 1 gentamicine 5.55%, 1 céfoxitine 5.55%, 2 lincomycine 11.11%, 1 CN 5.55%, 2 clindamycine 11.11%, 1 tétracycline 5.55%, 1 Vancomycine 5.55%, 1 Oxacilline 5.55%, 1 Kanamycine	

	5.55%, 1 Nitrofuranes 5.55%, 1 ciprofloxacine 5.55%, 1 teicoplanine 5.55%.	
*Les Staphylocoque	résistants à 1 la penicilline G 50% et 1 tétracycline 50%	
Staphylocoques catalase Négative	* résistants à 1 l'Oxacilline 12.5%, 1 Pénicilline 12.5%, 1 ciprofloxacine 12.5%, 1 SXT 12.5%, 1 l'Erythromycine 12.5% ,1 l'acide fusidique 12.5%, 1 gentamicine 12.5%, 1 kanamycine 12.5%.	
Les Streptocoques	* résistants à 1 la teicoplanine 7.14%, 1 vancomycine 7.14%, 1 Erythromycine 7.14%, 1 acide fusidique 7.14%, 1 l'oxacilline 7.14%, 1 l'ampicilline 7.14%, 1 Lincomycine 7.14%, 1 SXT 7.14%, 1 la Céfoxitine 7.14%, 1 clindamycine 7.14%, 1 Fosfomycine 7.14%, 1 ciprofloxacine 7.14%, 1 gentamicine 7.14% et 1 kanamycine 7.14%	
Providencia stuartii	* Résistantes à 1 l'AMP 25%, 1 AMC 25%, 1 CZ 25%, 1 CT 25%.	
Providencia rettgerii	* présentent une résistance à la 1 AMP 9.09 %, 1 AMC 9.09%, 1 CAZ 9.09%. 1 pénicilline 9.09%. 2 GEN 18.18%, 1 C 9.09%. 1 CIP 9.09% et 1 FOX 9.09%. 1 IPM 9.09%.	et une sensibilité 1 TIC 100%
Acinetobacter calcoaceticus	présentent une résistance aux 1 TIC 8.33%, 1 TCC 8.33%, 1 PIP 8.33%, 1 PRL 8.33%, 1 IPM 8.33%, 1 CAZ 8.33%, 1 GEN 8.33%, 1 CIP 8.33%, 1 triméthoprim+ sulfaméthoxazole 8.33%, 1 ATM 8.33%., 1 CT 8.33%, 1 rifampicine 8.33%.	
*Acinetobacter Spp	présentent une résistance aux 1 TIC 10%, 1 TCC 10%, 1 PIP 10%, 1 PRL 10%, 1 IPM 10%, 1 CAZ 10%, 1 GEN 10%, 1 CIP 10%, 1 SXT 10%, 1 ATM 10%.	
Streptococcus B,	présentent une résistance aux 1 ERY 10%, 1 CLI 10%, 1 SP 10%, 1 TET 10%, 1 P 10%, 1 AMP 10%, 1 CTX 10%, 1 C 10%, 1 RD 10%, 1 VA 10%.	

Annexe V

Tableau 5. profil de résistance des germes en Tunisie

Les germes en Tunisie	La résistance	La sensibilité
Staphylococcus aureus	1 Pip-éracilline-tazobactam (6.25%),1 imipenème (6.25%), 1 céfotaxime (6.25%), 1 Eratpénème (6.25%), 1 Amoxicilline-acide clavulanique (6.25%), 1 cotrimoxazole (6.25%) , 1 ciprofloxacine (6.25%), 1 amikacine (6.25%) ,1 gentamicine (6.25%), 1 Fosfomycine(6.5%) (6.25%),1 Vancomycine (6.25%),1 Pristinamycine(6.25%), 1 acide fusidique(6.25%) ,1 Rifampicine (6.25%), 2 Métilcilline (12.5%).	//
Corynebactérium spp	1 Pip-éracilline-tazobactam (7.14%),1 imipenème (7.14%), 1 céfotaxime (7.14%), 1 Eratpénème (7.14%), 1 Amoxicilline-acide clavulanique (7.14%), 1 cotrimoxazole (7.14%) , 1 ciprofloxacine (7.14%), 1 amikacine (7.14%) ,1 gentamicine (7.14%), 1 Fosfomycine(7.14%) (7.14%),1 Vancomycine (7.14%),1 Pristinamycine(7.14%), 1 acide fusidique(7.14%) ,1 Rifampicine (7.14%)	//
Proteus spp	1 Pip-éracilline-tazobactam (7.14%),1 imipenème (7.14%), 1 céfotaxime (7.14%), 1 Eratpénème (7.14%), 1 Amoxicilline-acide clavulanique (7.14%), 1 cotrimoxazole (7.14%) , 1 ciprofloxacine (7.14%), 1 amikacine (7.14%) ,1 gentamicine (7.14%), 1 Fosfomycine(7.14%) (7.14%),1 Vancomycine (7.14%),1 Pristinamycine(7.14%), 1 acide fusidique(7.14%) ,1 Rifampicine (7.14%)	//
Klebsiella spp	Pip-éracilline-tazobactam (5.88%) ,1 imipenème (5.88%), 1 céfotaxime (5.88%), 1 Eratpénème (5.88%), 1 Amoxicilline-acide clavulanique (5.88%), 1 cotrimoxazole (5.88%), 1 ciprofloxacine (5.88%), 1 amikacine (5.88%) ,1 gentamicine (5.88%), 1 Fosfomycine (5.88%) (5.88%),1 Vancomycine (5.88%),1 Pristinamycine(5.88%), 1 acide fusidique (5.88%) ,1 Rifampicine (5.88%),1 Béta lactamine a spectre étendu (5.88%),1 Amoxiclav (5.88%).1TIC (5.88%) ,1AMX (5.88%).	//
Morganella morganii	1 Pip-éracilline-tazobactam (7.14%),1 imipenème (7.14%), 1 céfotaxime (7.14%), 1 Eratpénème (7.14%), 1 Amoxicilline-acide 1 clavulanique (7.14%), 1 cotrimoxazole (7.14%) , 1 ciprofloxacine (7.14%), 1 amikacine (7.14%) ,1 gentamicine (7.14%), 1 Fosfomycine(7.14%) (7.14%),1 Vancomycine (7.14%),1 Pristinamycine(7.14%), 1 acide fusidique(7.14%) ,1 Rifampicine (7.14%)	//

Citrobacter spp	1 Pip-éracilline-tazobactam (7.14%),1 imipenème (7.14%), 1 céfotaxime (7.14%), 1 Eratpénème (7.14%), 1 Amoxicilline-acide 1 clavulanique (7.14%), 1 cotrimoxazole (7.14%) , 1 ciprofloxacine (7.14%), 1 amikacine (7.14%) ,1 gentamicine (7.14%), 1 Fosfomycine(7.14%) (7.14%),1 Vancomycine (7.14%),1 Pristinamycine(7.14%), 1 acide fusidique(7.14%) ,1 Rifampicine (7.14%)	//
Enterobacter cloacae	1 Pip-éracilline-tazobactam (7.14%),1 imipenème (7.14%), 1 céfotaxime (7.14%), 1 Eratpénème (7.14%), 1 Amoxicilline-acide clavulanique (7.14%), 1 cotrimoxazole (7.14%) , 1 ciprofloxacine (7.14%), 1 amikacine (7.14%) ,1 gentamicine (7.14%), 1 Fosfomycine(7.14%) (7.14%),1 Vancomycine (7.14%),1 Pristinamycine(7.14%), 1 acide fusidique(7.14%) ,1 Rifampicine (7.14%).	//
Pseudomonas aeruginosa	1 Pip-éracilline-tazobactam (5.26%) ,2 imipenème (10.52%), 2 céfotaxime (10.52%), 1 Eratpénème (5.26%), 2 Amoxicilline-acide clavulanique (10.52%), 1 cotrimoxazole (5.26%), 1 ciprofloxacine (5.26%), 1 amikacine (5.26%) ,1 gentamicine (5.26%), 1 Fosfomycine(7.14%) (5.26%),1 Vancomycine (5.26%),1 Pristinamycine(5.26%), 1 acide fusidique(5.26%) ,1 Rifampicine (5.26%),1 ceftazidime(5.26%) ,1 AMX (5.26%).	//
Streptococcus de groupe B	1 Pip-éracilline-tazobactam (7.14%),1 imipenème (7.14%), 1 céfotaxime (7.14%), 1 Eratpénème (7.14%), 1 Amoxicilline-acide 1 clavulanique (7.14%), 1 cotrimoxazole (7.14%) , 1 ciprofloxacine (7.14%), 1 amikacine (7.14%) ,1 gentamicine (7.14%), 1 Fosfomycine(7.14%) (7.14%),1 Vancomycine (7.14%),1 Pristinamycine(7.14%), 1 acide fusidique(7.14%) ,1 Rifampicine (7.14%)	//
Streptococcus de groupe A	1 Pip-éracilline-tazobactam (7.14%),1 imipenème (7.14%), 1 céfotaxime (7.14%), 1 Eratpénème (7.14%), 1 Amoxicilline-acide 1 clavulanique (7.14%), 1 cotrimoxazole (7.14%) , 1 ciprofloxacine (7.14%), 1 amikacine (7.14%) ,1 gentamicine (7.14%), 1 Fosfomycine(7.14%) (7.14%),1 Vancomycine (7.14%),1 Pristinamycine(7.14%), 1 acide fusidique(7.14%) ,1 Rifampicine (7.14%)	//
Acinetobacter baumannii	1 ceftazidime (20%) et 1 imipenème (20%), 1 AMX (20%), 1 AMC (20%),1 CTX (20%).	//
Entérobactérie	résistantes à 1 carbapénémases (100%).	//
Citrobacter freundii	résiste à 1 AMX (20%), AMC (20%), Klebsiella spp (20%) TIC (20%), AMX (20%).	//

Enterobacter spp	résiste à AMX 50%, AMC 50%,	//
-------------------------	-----------------------------	----

Annexe VI

Tableau 6. Profil de résistance des germes au Maroc.

Les germes au Maroc	La résistance	La sensibilité
Acinetobacter baumannii	1 Imipenème (11.11%), 1 Ceftazidime (11.11%), 1 Gentamicine (11.11%), 1 Ticarcilline-Acide clavulanique (11.11%), 1 Pipéracilline-tazobactam, (11.11%) 1 céfotaxime (11.11%), 1 céfépime (11.11%), 1 Ertapénème (11.11%), 1 amikacine (11.11%).	1 Bêta-lactamines (100%)
Pseudomonas aeruginosa	1 Ciprofloxacine (33.33%), 1 Ticarcilline (33.33%), 1 aztréonam (33.33%).	1 Pipéracilline (12.5%), 1 Ticarcilline-Acide clavulanique (12.5%), 1 pipéracilline-Tazobactam (12.5 %), 1 ceftazidime (12.5 %), 1 Imipenème (12.5 %), 1 tobramycine (12.5 %), 1 amikacine (12.5 %), 1 gentamicine (12.5%).
Autres Entérobactérie	2 Amoxicilline- acide clavulanique (14.28%), 1 ampicilline (7.14%), 1 Ticarcilline (7.14%), 2 ciprofloxacine (14.28%), 2 Imipenème (14.28%), 1 amikacine (7.14%), 1 céphalosporine de troisième génération (7.14%), 1 pipéracilline (7.14%), 1 tazobactam (7.14%), 1 ceftazidime (7.14%), 1 Gentamicine (7.14%).	1 Méricilline 100%
Staphylococcus aureus	2 Méricilline (40%), 1 céfoxitine (20%), 1 pénicilline G (20%), 1 Gentamicine (20%)	1 Méricilline (50%). 1 Vancomycine (50%).
Staphylocoques coagulase négative	1 Méricilline 14.28% pénicilline G 14.28 %, céfoxitine 14.28% gentamicine 14.28% à l'érythromycine 14.28%, ciprofloxacine 14.28%, Triméthoprime-sulfaméthoxazole 14.28%.	1 vancomycine (50%) 1 l'acide fusidique (50%).
Autres staphylocoques	//	4 méricilline (100%).
Streptococcus spp	pénicilline G (20%), lincomycine (20%), l'érythromycine (20%), pénicilline (20%) et à la moxifloxacine (20%).	aux β-lactamines (25%) vancomycine (25%) teicoplanine (25%). Méricilline (25%).
E-coli	1 Bêta-lactamines à spectre large (50%) 1 Amoxiclav (50%)	1 Ertapénème (33.33%) 1 Amikacine (33.33%)

		1 Gentamicine (33.33%)
Corynebactérium	1 Amoxiclav (100%)	//
Morganella	//	1 Ertapénème (100%)
Serratia	//	//
Bacillus et proteus Spp	//	1 Amoxiclav (50%) 1 Ertapénème (50%)
Enterococcus Sp	1 Ampicilline (33.33%) 1 Ertapénème (33.33%) 1 Moxifloxacine (33.33%)	1 Amoxiclav (100%)
Enterobacter spp	1 Béta lactamine à spectre étendu (50%) 1 Amoxiclav (50%).	1 Ertapénème (100%)
Klebsiella	1 Béta lactamine a spectre étendu (50%) 1 Amoxiclav (50%)	1 Ertapénème (50%) 1 Amoxiclav (50%)

