

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Salah Bounider

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie



***Mémoire de fin d'étude pour obtenir du diplôme
de Docteur en Pharmacie***

Intitulé du Mémoire :

**Émergence de la résistance
à la colistine**

Encadré par :

-Dr.Benkhemissa Meriem

Réalisé par :

-Sakhraoui Fouad

-Bassatta ilyes

Année Universitaire : 2019-2020

Table des matières

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

➤ **Introduction**

❖ Chapitre I : Généralités sur les polymyxines	2
1) Généralités sur les antibiotiques.....	2
2) Histoire	3
3) Structure et classification	5
4) Mécanisme d'action	7
5) Pharmacocinétique.	8
6) Pharmacodynamie	9
7) Spectre d'activité	10
8) Toxicité et effets indésirables.....	11
8.1. Néphrotoxicité.....	11
8.2. Neurotoxicité.....	12
8.3. Toxicité respiratoire.....	13
8.4. Autres effets indésirables.....	13
❖ Chapitre II : résistance bactérienne à la colistine	16
1) Résistance bactérienne aux antibiotiques.....	16
1.1. Définition de la résistance bactérienne.....	16
1.2. Les mécanismes de la résistance intrinsèques et acquises.....	16
2) Les mécanismes de la résistance à la colistine	17
2.1. Résistance naturelle.....	18

2.2. Résistance acquise.....	18
2.2.1. Modification du LPS.....	18
A) Système adaptive.....	18
B) la résistance chromosomique.....	20
B.1. Les modifications du LPS médiées par les systèmes PmrA/PmrB et PhoP/PhoQ.....	20
B.2. Perte complète de lipopolysaccharide LPS.....	20
C) la résistance plasmidique.....	22
2.2.2. Formation de capsules.....	24
2.2.3. Rôle des pompes d'efflux dans la résistance à la colistine.....	24
3) Les tests de sensibilité phénotypiques pour la colistine	24
3.1. Méthode de dilution en bouillon	27
3.1.1. Méthodes de microdilution en bouillon.....	27
3.1.2. Méthode de macrodilution en bouillon.....	28
3.2. Méthode de dilution sur gélose (AD)	28
3.3. Méthodes de test de sensibilité de routine non automatiques.....	29
3.3.1. Méthode de diffusion de disque (DD)	29
3.3.2. Bandelettes E-test.....	30
3.4. Systèmes automatiques.....	30
❖ Chapitre III : Émergence de la résistance à la colistine	32
1) Les facteurs influençant sur la résistance à la colistine et sa prévalence.....	32
2) Les données épidémiologiques.....	34
2.1. Dans le monde.....	34
2.1.1. En Europe.....	35

2.1.2. En Amérique.....	37
2.1.3. En Afrique.....	38
2.1.4. En Asie.....	39
2.2. En Algérie.....	40
➤ Discussion.....	43
➤ Conclusion.....	59
➤ Références bibliographiques	
➤ Annexes	

Résumé :

Les polymyxines sont des antibiotiques qui agissent au niveau de la membrane cellulaire des bactéries à Gram négatif. Utilisés essentiellement contre les bactéries multirésistantes comme les entérobactéries résistantes aux carbapénèmes, *P.aeruginosa*, et *A.baumannii*. depuis quelques années on assiste à l'émergence des souches résistantes partout dans le monde avec quelques foyers endémiques. La résistance à la colistine dépend de mécanismes complexes qui impliquent plusieurs gènes participants au remodelage de la membrane cellulaire bactérienne. Cette résistance peut être chromosomique avec modification du LPS, ou plasmidique médiée par les gènes mcr. Plusieurs tests de sensibilité phénotypiques existent sur le marché, variés entre méthodes classiques et automatisées, mais la DMO reste la seule technique recommandée et validée par les comités internationaux. Les valeurs critiques de la CMI de la colistine varient entre le CLSI et L'EUCAST, ce qui rend difficile la standardisation des résultats à l'échelle internationale. Le taux le plus élevé de la résistance à la colistine est enregistré dans l'Europe et l'Asie, est à moindre degré l'Afrique et l'Amérique, les souches les plus concernées par cette résistance est de loin *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa* et *A.baumannii* qui présentent souvent une multirésistance aux antibiotiques, par contre *E.coli* et *S.enterica* occupent la première place concernant le portage des gènes mcr qui sont le plus souvent d'origine animale.

À terme, le renforcement de la détection des souches résistantes à la polymyxine doit être encouragé. Des enquêtes épidémiologiques prospectives sont nécessaires, ainsi que les mesures de lutte contre la dissémination de cette résistance.