

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**  
**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**  
**UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF - M'SILA**

Faculté des sciences

Département de microbiologie et biochimie

N° :.....



Domaine : Science de la nature et de vie

Filière : Science Biologique

Option : Microbiologie Appliquée

**Mémoire présenté pour l'obtention**

**Du diplôme de Master Académique**

**Par : GOUARI Soufyane**

**Intitulé**

**Mécanismes d'action et de Résistance  
aux Antibiotiques**

**Soutenu devant le jury composé de :**

Dr. HARRAR Nacer

Université de M'sila

Président

Dr. SELLOUM Mounir

Université de M'sila

Rapporteur

Dr. NABTI Zakaria

Université de M'sila

Examineur

**Année universitaire : 2020 /2021**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

# *Dédicace*

*Je dédie ce mémoire à mes très chers parents qui m'ont toujours soutenus, et qui ont tout sacrifié pour mes études, tout le mérite leurs revient . Qu'ils trouvent ici ma sincère reconnaissance et mon amour .*

*A mes Grands- mères et Grand- parents*

*A Toute ma famille : mes chères frères et sœurs*

*A mes enfants de mes sœurs*

*A mes chers amis et à tous ceux qui me sont chers .*

*\*Soufyane \**

## *Remerciement*

Je remercie tout D'abord *Dieu* tout puissant de m'avoir donné le courage,  
la force et la patience d'achever ce modeste travail .

Un très grand merci à mon très cher père *Abd el Nacer* et ma très chère mère  
*Messaouda* qui ma donné leur amour et leurs motivation .

Je remercie mon encadreur Dr . *Selloum Mounir* , pour sa confiance manifeste, ses  
précieux conseils et sa foi dans l'action .

Je remercie tous ceux m'ont aide à faire cette mémoire , et ils nous donnent des  
conseils soit proche ou loin.

Enfin , j'adresse mes sincères remerciements aux *Enseignants* de département de  
Microbiologie et de Biochimie et Nsa sans exception .

## Résumé

---

### Résumé

La résistance bactérienne aux antibiotiques a été rapportée dès la découverte du premier antibiotique, la pénicilline G. Outre cette résistance naturelle, propre à de nombreuses espèces bactériennes rencontrées dans la nature, la résistance acquise est rapidement découverte, par exemple chez le *staphylocoque doré*, peu de temps après l'introduction de ce premier antibiotique. Cette fatalité n'allait plus s'arrêter depuis 50 ans, illustrant l'extraordinaire plasticité du monde microbien, tant au plan génétique, avec en particulier la mutation, les transferts de gènes plus récemment les mobilisations de gènes chromosomiques, que biochimique (imperméabilité, inactivation enzymatique, modification d'affinité, substitution de cibles, efflux). En l'absence de mise à disposition de nouvelles molécules, un meilleur usage et contrôle des antibiotiques est devenu une nécessité absolue.

**Mots clés :** Antibiotique, Résistance bactérienne, Antibiorésistance ...

## Abstract

---

### **Abstract**

bacterial resistance to antibiotic has been reported since the discovery of the first antibiotic , penicillin G , in addition to this natural resistance , specific to many bacterial species encountered in nature acquired resistance is quickly discovered n for example in *Staphylococcus aureus* , shortly after the introduction of this first antibiotic , this fatality was no longer going to stop for 50 years , illustrating the extraordinary workshop of the microbial world both at the genetic level with in particular , the mutation , the transfers of genes , more recently the mobilizations of chromosomal genes than biochemical ( impermeability , enzymatic inactivation , affinity modification , target substitution , efflux ). In the absence of new molecules being made available , better use and control of antibiotics has become an absolute necessity .

**Key-words :** Antibiotic , Bacterial resistance , Antibiotic resistance ...

المخلص

تم الإبلاغ عن المقاومة البكتيرية للمضادات الحيوية منذ اكتشاف أول مضاد حيوي البنسيلين ج ، من جهة لدينا المقاومة الطبيعية الخاصة بالعديد من الأنواع البكتيرية الموجودة في الطبيعة ، بينما تم اكتشاف أيضا المقاومة المكتسبة بسرعة على سبيل المثال : المكورات العنقودية الذهبية ، و ذلك بعد وقت قصير من إدخال هذا المضاد الحيوي الأول ، و أن عدد الوفيات لن تتجاوز لمدة 50 عام ، مما يدل على أنها استثنائية في العالم الميكروبي ، أما على المستوى الجيني على وجه الخصوص لدينا ، الطفرة ، نقل الجينات ، و مؤخرا تعبئة جينات الكروموزومات بدلا من الكيمياء الحيوية ( عدم النفاذية ، التعطيل الإنزيمي ، تعديل التقارب ، استبدال الركائز ، التدفق ...) ، في حالة غياب جزيئات جديدة ، و لقد أصبح استخدام هذه المضادات الحيوية والتحكم فيها بشكل أفضل ضرورة مطلقة.

**الكلمات المفتاحية :** مضاد حيوي ، مقاومة بكتيرية ، مقاومة المضاد الحيوي ...

**Liste des figures**

**Fig. 1** : Mode d'action des antibiotiques sur une bactéries.....4  
**Fig. 2** : Résumée des différentes mécanismes de résistance aux antibiotiques.....14  
**Fig. 3** : Cibles bactériennes et mécanismes de résistance aux antibiotiques.....21  
**Fig. 4** : Diffusion des gènes de résistance aux antibiotiques.....24

**Liste des tableaux**

**Tableau 1** : Mécanismes d'action des principales familles d'antibiotiques .....10

**Tableau 2** : Résistance acquise par modification de la cible.....19

**Tableau 3** : Principaux mécanismes de résistance.....22

**Tableau 4** : comparaison des mécanismes de résistance des bactéries Gram + et Gram-.....23

### Liste des abréviations

**ATB** : Antibiotique

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**ARN** : Acide ribonucléique

**BLA** : bêta-lactamase

**P** : Pénicilline

**TET** : Tétracycline

**OXA** : Oxacilline

**FQ** : Fluoroquinolones

**FA** : acide folique

**C1G** : Céphalosporine de première Génération

**C2G** : Céphalosporines de deuxième Génération

**C3G** : Céphalosporines de troisième Génération

**MLS** : Macrolides , Lincosamides , Streptogramines

**AGP** : Antibiotic growth promoters

**R** : Résistance

**ATBR** : Antibiorésistance

**OMS** : Organisation mondiale de la santé

**ONU** : Organisation mondiale unies

**UN** : Union européenne

**ECDC** : European Centre for Disease Prevention and control

**E .coli** : Escherichia coli

**SARM** : Staphylococcus aureus resistant à la méthicilline

**BLSE** : Les bétalactamases à spectre étendu ou élargi

**KPC** : Klebsiella spp . productrices de carbapénéases

**NDM** : New Dehli métallos-enzymes

**CAT** : chloramphénicol acétyltransférases

**AME** : Aminoglycoside Modifying Enzyme

**PLP** : Protéines Liant les Pénicillines

## Liste des abréviations

---

**Erm** : Erythromycine ribosome Méthylases

**ERV** : Entérocoque résistant à la Vancomycine

**ATP** : Adénosine tri phosphate

**SDR** : Specific drug resistance

**MDR** : Multiple Drug Resistance

**MR** : Multi-Résistante

## Table des matières

**Dédicace**

**Remerciement**

**Résumé**

**Liste des figures**

**Liste des tableaux**

**Liste des abréviations**

**Table des matières**

**Introduction** ..... 1

**Synthèse bibliographique**

### **Chapitre 1 : Les Antibiotiques**

1.1 Historique.....2

1.2 Définition.....3

1.3 Types des Antibiotiques.....3

1.3.1 Origine naturelle.....3

1.3.2 Origine Synthétique.....3

1.4 Mode d'action des antibiotiques.....4

1.4.1 Action bactériostatique.....4

1.4.2 Action bactéricide.....4

1.4.2.1 Action sur la paroi bactérienne.....5

1.4.2.2 Action sur la membrane cytoplasmique.....5

1.4.2.3 Action sur l'ARN des ribosomes.....5

1.4.2.4 Action sur l'ADN bactérienne.....5

1.5. les critères d'efficacité d'un antibiotique.....6

1.6. les critères de choix d'antibiotique.....6

1.6.1 les critères Bactériologiques.....6

1.6.2 les critères de pharmacocinétique.....6

1.6.3 les critères individuels.....7

1.6.4 les critères de risque.....7

## Table des matières

---

1.7 Conditions d'activité des antibiotiques .....	7
1.8 Principales classes et familles des antibiotiques.....	7
1.8.1 Les Bêta-lactamines.....	7
1.8.2 Les Aminosides ou Aminoglycosides.....	8
1.8.3 Les Phénicoles .....	8
1.8.4 Les Tétracyclines .....	8
1.8.5 Les Macrolides.....	9
1.8.6 Les Quinolones .....	9
1.8.7 Les Polypeptides .....	9
1.8.8 Les Rifamycine .....	9
1.9. L'Usage des antibiotiques.....	10
1.9.1 Effet thérapeutique curatif des animaux.....	10
1.9.2 Effet d'un infection collective .....	10
1.9.3 L'antibioprévention et antibioprofylaxie.....	11
1.9.4 Effet Alimentaire .....	11

### **Chapitre 2 : La Résistance Bactérienne aux Antibiotiques**

2. Définitions.....	12
2.1 la Résistance.....	12
2.2 L'Antibiorésistance .....	12
2.2.1 Selon la définition Microbiologique.....	12
2.2.2 Selon la définition Clinique.....	12
2.2. Types de résistance.....	13
2.2.1 la résistance naturelle.....	13
2.2.2 la résistance Acquise .....	13
2.2.2.1 les plasmides.....	13
2.2.2.2 les transposons.....	13
2.3. les causes d'antibiorésistance.....	14
2.4. les conséquences d'antibiorésistance.....	14
2.5. L'impact de l'antibiorésistance dans les écosystèmes.....	15
2.5.1 Un impact sur la santé humaine.....	15

## Table des matières

---

2.5.2 Un impact sur la santé animale.....	15
2.5.3 Un impact sur l'environnement.....	16
2.5.4 Un impact sur l'économie.....	16
2.6. les Mécanismes de Résistance.....	16
2.6.1 la synthèse d'enzyme inactivant aux antibiotiques .....	17
2.6.2 la Modification de la cible des antibiotiques .....	18
2.6.3 Diminution de la perméabilité membranaire aux antibiotiques.....	20
2.6.3.1 Protection de la cible.....	20
2.6.3.2 Piégeage de l'antibiotique.....	20
2.6.3.3 Mécanisme d'Efflux.....	20
2.7. Mécanismes génétique de transmission de la Résistance .....	23
2.7.1 La transformation.....	23
2.7.2 La conjugaison.....	23
2.7.3 La transduction.....	24
2.8. La Multi-résistance.....	25
<b>Conclusion.....</b>	<b>26</b>

### **Références bibliographiques**

# *Introduction*

# INTROUCTION

---

## Introduction

La découverte des antibiotiques a fait naître l'espoir qu'il serait un jour possible de juguler l'ensemble des maladies infectieuses , les antibiotiques ont apporté une immense bénéfice à l'humanité, En permettant de soigner de nombreuses infections bactériennes et en faisant diminuer considérablement la mortalité qui y était associée , Malheureusement l'utilisation de ces molécules naturels a rapidement été suivie par l'apparition d'une résistance bactérienne aux traitements . ponctuelles au départ , ces résistances représentent maintenant une menace mondiale croissante de la santé publique .

Nous savons que les bactéries ont des résistances " naturelles " , vis-à vis de certains Antibiotiques , Mais elles sont Pourvues également d'un extraordinaire pouvoir d'adaptation Cette " adaptabilité " est en partie liée à des facteurs bactériennes que l'on qualifie d'intrinsèques et qui concernent le mécanisme de résistance et son expression , la nature épidémique du mécanisme de résistance ( Plasmides ou transposons ).

Alors , Notre étude théorique dans ce mémoire , consiste un thème sur les principaux Mécanismes d'action et de résistance aux antibiotiques , le travail est diviser en deux parties La première partie : on parle sur les généralités des antibiotiques , et le deuxième partie : elle Traité la résistance bactérienne aux antibiotiques .

le mémoire est basée sur la problématique Qui se pose : Quelles sont les principales Mécanismes d'action et de la résistance bactérienne Aux antibiotiques ?

**CHAPITRE 1**  
**LES ANTIBIOTIQUES**

## 1.1 Historique

L'histoire des antibiotiques est liée à la découverte des microorganismes bactérienne le début remonte en 1887 avec les travaux de **PASTEUR** et **JOUBERT** qui constatèrent que les cultures des bactéries de charbon poussaient difficilement lorsqu'elles étaient en contact des bactéries aérobies saprophytes. Ils conclurent qu'il était possible d'obtenir des médicaments à partir de cette expérience.

**A.FLEMING**, remarqua en 1929 que l'action du *Penicillium notatum*, une moisissure vert provoquait la lyse des colonies de *staphylocoques*. dix ans plus tard l'équipe d'oxford dirigée par **FLORAY** et **CHAIN** réussirent à préparer en petite quantité stable et purifiée de cette pénicilline. Elle sera utilisée dans le traitement des septicémies à staphylocoque et dans les méningites intra rachidiennes .

En 1935, l'allemand **DOGMAK**, au cours d'une étude systématique des propriétés anti inflammatoires de très nombreux colorants, attire l'attention sur les propriétés antistreptococciques d'un produit, la même année **TREFOUEL** et **COL** à l'institut pasteur de paris démontraient que la partie active est l'élément non coloré libéré in vivo , le Para -amino-phenyl sulfamide doué d'une activité bactériostatique sur tous les cocci. Ce sulfamide fut employé pour traiter les fièvres puerpérales et les septicémies post partum à streptocoques fréquentes et fatales à cette époque .

En 1945 **BROTZU**, isole de l'eau de mer à la sortie d'un égout un champignon du nom de *Céphalosporium acremonium* dont les filtrats de culture présentaient des propriétés anti staphylococciques . ses substances seront individualisée a oxford .

En 1948 **DUGGAR** prépare l'auréomycine à partir du streptomyces aureofaciens.

Notons que dès 1940, **ABRAHAM** et **CHAIN** montraient l'inactivation enzymatique de la benzylopenicilline en présence d'extrait bruts de plusieurs espèces bactériennes dont *Escherichia coli*. L'enzyme sera dénommé à fortiori « Pénicillinase », d'autres enzymes seront par la suite identifiées dont celles de *staphylococcus aureus* en 1944 .**POLLOCK** proposa en 1960 la dénomination « bétalactamase » .

Dans l'optique de freiner l'émergence de résistance de germes, un effort considérable sera consacré à la recherche des nouvelles molécules stables vis-à-vis des bétalactamases .Ainsi la méticilline et l'oxacilline seront obtenues en 1960, la dicloxacilline en 1965 et la Fluocloxacilline en 1970. La pénicilline G ayant un spectre d'activité étroit, des pénicillines à spectre large seront synthétisées : met ampicilline en 1967 , amoxicilline en 1971 . pendant ce

temps la recherche de produits naturels se poursuivait .l'acide clavulanique sera obtenu à partir d'une souche de *streptomyces clavuligerus* en 1976 .le sulbactame sera obtenu par hémisynthèse en 1978 .

des modification des éléments de structure permettront l'obtention d'autres molécules intéressantes : nouveaux macrolides , nouvelles cyclines et en 1985 les fluoroquinolones .

Sur 2 500 molécules obtenues par la recherche systématique , seules 100 molécules seront utilisée en thérapeutique ( **Jean-Claude , 2002** ) .

## 1.2 Définition

Les antibiotiques sont des substances chimiques produit par des microorganismes ou élaboré par synthèse chimique qui possèdent une activité antibactérienne , cette activité se manifeste de manière spécifique par l'inhibition ou la modification de certains processus vitaux des microorganismes . En fonction de la molécule , de sa concentration et du temps de contact avec les bactéries .

les antibiotiques peuvent éliminée les bactéries ( effet bactéricide ) , ou ralentir leurs croissance ( effet bactériostatique ) ( **P.G . Guilfoile , 2007** ) .

## 1.3 Types des antibiotiques

Il existe deux types d'antibiotiques d'origine naturelle ou synthétique

### 1.3.1 Origine naturelle :

Environ 10 000 antibiotiques d'origine naturelle recensés dans le monde , 70 % correspond d'actinomycètes microfilaments dont le genre *Streptomyces* est un producteur majeur d'antibiotiques : tétracyclines, aminoglycosides, 20 % correspond des champignons : *Penicillium*, *Céphalosporium*, *Aspergillus*, et 10 % correspond des bactéries ( non Actinomycètes), en particulier des genres *Bacillus* et *Pseudomonas*. La bacitracine utilisée Pour certains traitements locaux en est un exemples ( **Mehdi , 2008**).

### 1.3.2 Origine synthétique :

Les antibiotiques synthétiques sont obtenus soit à partir de dérivés artificiels, soit en recréant des substances primitivement extraites de micro-organisme. On distingue des antibiotiques d'origine synthétiques par exemples : Sulfamides, métronidazole, isoniazide, acide nalidixique et les fluoroquinolones , et On distingue aussi des antibiotiques d'origine semi- synthétique, ils sont obtenus en modifiant en laboratoire une substance produite par un micro-organisme ( **Mehdi , 2008** ).

### 1.4 Mode d'action des antibiotiques

Il existe deux types de modes d'action des antibiotiques :

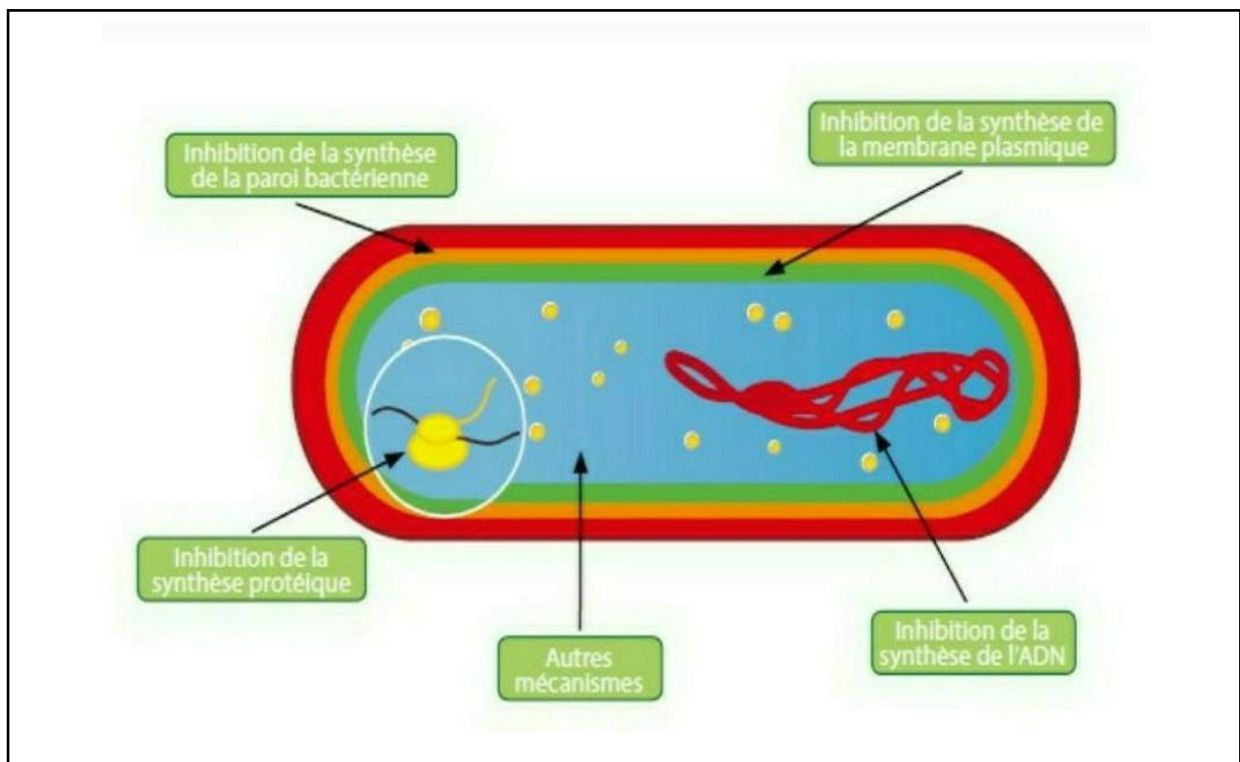
**1.4.1 Action bactériostatique:** Ils empêchent le développement des bactéries ou germes microbiens .

**1.4.2 Action bactéricide :** Ils détruisent les bactéries ou les germes microbiens en agissant sur la paroi. L'ADN, la membrane cytoplasmique et la synthèse des protéines.

Exemple les bêtalactamines, peuvent agir de deux façons : une façon Ciblée, ce qui indique qu'il ne détruit qu'un seul type de bactéries, et autre façon A large spectre, c'est-à-dire qu'il détruit plusieurs types de bactéries.

Les antibiotiques agissent en général, à un niveau précis des structures bactériennes (Mehdi ,2008 ).

Ils peuvent agir sur 5 parties différentes de la structure de la bactérie (Fig 1) .



**Figure 1 :** Mode d'action des antibiotiques sur une bactérie ( Afssa , 2006).

#### 1.4.2.1 Action Sur la paroi bactérienne

Inhibition de la synthèse de la paroi. Ces antibiotiques agissent sur des cibles extérieures de la cellule ( paroi ) et ne sont actifs que sur les germes qui sont en croissance .les cellules au repose ne sont pas perturbées par l'action des antibiotiques et de leurs molécules .Les antibiotiques bloquent la synthèse du peptidoglycane, la cellule s'allonge sans faire de paroi et ainsi explose sous l'effet de la pression osmotique interne . Les bétalactamines agissent suivant ce mode d'action ( **Mehdi , 2008** ).

#### 1.4.2.2 Action Sur la membrane cytoplasmique

Ils agissent sur les membranes lipidiques, la membrane externe d'abord, puis la membrane cytoplasmique. La fixation de l'antibiotique va désorganiser la structure et son fonctionnement de ces membranes et les rendre perméable , ce qui aboutit à la mort rapide de la bactérie( **Mehdi , 2008** ).

#### 1.4.2.3 Action Sur l'ARN des ribosomes

En inhibant la synthèse des protéines, pour constituer de bonne cible Ils Agissent en se fixant sur la sous unité 30S, à concentration subthérapeutique, ils entraînent Des erreurs de lecture, à dose thérapeutique, ils inhibent l'élongation de la chaîne peptidique en bloquant le complexe d'inhibition. En plus en diminuant l'AMP (Adénosine Mono Phosphate ) cyclique intracellulaire, ils perturbent la barrière de perméabilité de la membrane cytoplasmique, ce qui conduit à la fuite vers l'extérieur des constituants intracellulaires, les aminosides et les Phenicoles agissent selon ce mode d'action ( **Mehdi ,2008** ).

#### 1.4.2.4 Action Sur l'ADN bactérienne

En inhibant la synthèse ou même le fonctionnement des acides nucléiques de différentes façons selon les familles d'antibiotiques soit par : inhibition de la réplication de l'ADN soit par inhibition de la transcription / ARN polymérase , ou par diminution de la synthèse des précurseurs nucléotidiques ( **Emilie et al, 2019** ).

### 1.5 Les critères d'efficacité d'un antibiotique

Pour qu'un antibiotique choisi puisse être actif sur la ou les bactéries à l'origine de l'infection, Il faut ( **Vidal , 2018** ) :

- qu' il possède un mode d'action qui lui permette d'agir sur cette bactérie
- qu' il parvienne là où est la bactérie et à des concentrations suffisamment élevées
- qu' il y reste le temps suffisant pour lui permettre soit de la détruire, c'est ce que l'on appelle La bactéricidie soit d'en arrêter la multiplication, c'est la bactéristase .

L'objectif usuel de l'antibiothérapie est de diminuer suffisamment le nombre de bactéries présentes pour que le système immunitaire puisse éliminer les bactéries restantes . cependant, si le système immunitaire est altéré ( exemples : maladies auto-immune, immunodépression suite à une chimiothérapie ...) ou si l'infection fait courir un risque vital, il devient nécessaire que l'antibiotique détruise toutes les bactéries .Il faut aussi que dans les conditions d'administration qui permettent d'obtenir l'effet antibactérienne, l'antibiotique n'induisse pas ou peu d'effets indésirables inacceptables voire toxiques à d'autres niveaux et dégrade les autres organes sains .

### 1.6 Les critères de choix d'antibiotique

4 critères majeurs doivent intervenir dans le choix d'une antibiothérapie :

#### 1.6.1 Critères bactériologiques :

Identification du germe après prélèvement microbiologie plus étude de sa sensibilité In vitro aux antibiotiques sont du plus grand intérêt dans le traitement des infection sévères (septicémie , méningites .. ) , ou dans le cas d'infections susceptibles d'être dues à un germe Multi résistant ( infection nosocomiale ) .

En l'absence du germe en cause , le choix de l'antibiotique repose sur le diagnostic clinique en Fonction des germes , habituellement responsables de la pathologie préjugée et de leur sensibilité usuelle aux antibiotiques (**V . CAVERIVIERE**).

#### 1.6.2 Critères pharmacocinétique :

L'antibiotique choisi doit diffuser et être présent sous forme active au site infecté à une concentration supérieure à sa CMI vis-à-vis du germe considéré .Il doit être choisi en fonction de ses caractéristiques de diffusion ( méninges , poumons ..) ou d'élimination sous forme active ( bile , urine ) (**V . CAVERIVIERE**).

### 1.6.3 Critères individuels :

Le choix d'un antibiotique doit prendre en compte le terrain : femme enceinte, enfant, nourrisson, nouveau né , personne âgée, insuffisant rénal ou hépatique , allergique, immunodéprimé ..., ces situations peuvent entraîner des adaptations de posologies ou des contre-indications (V . CAVERIVIERE).

### 1.6.4 Critères de risque :

Effets indésirables : à efficacité égale , l'antibiotique le moins toxique doit être Privilégié , le risque écologique : l'utilisation des antibiotiques à spectre étroit adapté sera Préférée à celle des antibiotiques à spectre large plus fortement inducteurs de résistances .Retombées médico-économique : à efficacité et tolérance égales , la préférence sera donnée à l'antibiotique le moins cher (V . CAVERIVIERE).

## 1.7 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 , Alors 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 (Archambaud , 2009).

## 1.8 Principales classes et familles des antibiotiques

Les antibiotiques peuvent être classés selon plusieurs critères : l'origine, la nature chimique, le mécanisme d'action et le spectre d'action **Tableau 1** .

On distingue des principales classes des antibiotiques pour certaines divisées en sous-classes:

### 1.8.1 Les bêta-lactamines

Toutes les molécules de cette famille possèdent un noyau bêta-lactame, les antibiotiques de cette famille sont bactéricides.

- le groupe principale et le plus ancien, qui comprend les pénicillines G et V , et les pénicillines de groupe A ( amoxicilline) , groupe M ( cloxacilline, oxacilline) , les carboxypénicillines (ticarcilline), les uréidopénicillines (pipéracilline ) , les aminidopénicillines (pivmécillinam), la témocilline( dérivé de la ticarcilline ) .

• le sous-groupe principale derrière les pénicillines, est celui des céphalosporines avec les céphalosporines de première génération ( céflaxine, céfalotine, céfazoline...) les céphalosporines de deuxième génération (céfuroximes, céfoxitine ...) les céphalosporine de troisième génération (céfixime, céfépime ...). Dans les bêta-lactamines on a ensuite les carbapénèmes avec l'ertapénem, l'imipénem et le Méropénem ainsi qu'un monobatame, l'aztréonam .en plus, il existe des inhibiteurs de bêta-lactamases tels que ( acide clavulanique, Augmentin® composé d'amoxicilline ), et qui agit sur les bactéries productrices de pénicillinase(D.YALA et al ,2001)

### 1.8.2 Les aminosides ou aminoglycosides

On distingue des sous-groupes en fonction de la substitution sur l'aminocytitol, Ce sont des antibiotiques rapidement bactéricides. Il existe plusieurs centaines de molécules naturelles et hémi-synthétiques .elles sont divisées en trois classes :

- Streptomine
- 2 désoxystreptomine
- Streptidine

le traitement par aminoside ne doit pas excéder 7 jours et la dose journalière doit être unique(D.YALA et al ,2001)

### 1.8.3 Les Phénicoles

On distingue le chloramphénicol c'est un antibiotique à large spectre. En Algérie, il est réservé au traitement de la fièvre typhoïde / et le Thiamphénicol est très voisin chimiquement du chloramphénicol, son spectre d'action est similaire(D.YALA et al ,2001)

### 1.8.4 Les Tétracyclines

Sont bactériostatiques, elles pénètrent bien dans les cellules, ces molécules présentent une grande homogénéité. On distingue les cyclines naturelles ( Chlorotétracyclines ), et les cyclines semi-synthétiques ( Oxytétracycline, doxycycline, Minocycline ) (D.YALA et al ,2001).

### 1.8.5 Les Macrolides

Sont des antibiotiques fréquemment utilisés en pratique de ville à cause de leur facilité d'emploi. Ils ont un spectre étroit, et sont parfaitement actifs sur les germes intracellulaires. Ils ont une excellente pénétration tissulaire, les macrolides possèdent un noyau lactone central qui est à la base de leur classification, selon le nombre d'atomes de carbone. Ce sont des molécules lipophiles(D.YALA et al ,2001).

### 1.8.6 Les quinolones et fluoroquinolones

Cette famille d'antibiotique est à utiliser avec précaution car elle présente de nombreuses résistances et sera donc à éviter en première intention, plusieurs sous divisions sont acceptées, ici nous les subdivisions en quinolones urinaires avec les quinolones de première génération (acide pipémidique, fluméquine ) , et les fluoroquinolones ( énoxacine, Ofloxacine , lévofloxacine ) (D.YALA et al ,2001)

### 1.8.7 Les polypeptides

On distingue 7 groupes , parmi eux : (D.YALA et al ,2001)

- Peptides cycliques représentés par la Capréomycine, la Viomycine
- Glycopeptides représenté par la Vancomycine.
- Glycolipopeptides représenté par la telcoplanine, laramoplanine
- Lipopeptides représenté par la Daptomycine, Polymyxine

Les polypeptides peuvent être divisées en : la Vancomycine, la teicoplanine, la polymyxine

### 1.8.8 Les rifamycines

Sont constituées d'un macrocycle et d'un cycle aromatique. et On distingue trois antibiotiques principales : la Rifamycine SV ( Rifocine ® ), et la Rifamide , et la Rifampicine(D.YALA et al ,2001)

**Tableau 1** : Mécanismes d'action des principales familles d'antibiotiques (Savard, 12- 2008 )

Familles d'antibiotiques	Mécanismes d'action
Pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes, Daptomycine, monobatames , glycopeptides	Inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire
Tétracyclines, aminoglycosides , oxazolidonnes  Streptogramines, kétolides, macrolides,  lincosamides	Inhibition de la synthèse protéique
Fluoroquinolones	Inhibition de la synthèse de l'ADN
Sulfonamides, triméthoprim	Inhibition compétitive de la synthèse de l'acide folique ( folates )
Rifampine	Inhibition de la synthèse de l'ARN

### 1.9 Usage des antibiotiques :

Les antibiotiques peuvent être utilisés de 4 façons différentes, avec des objectifs variables (Schwarz et al .2001 a , 2001 b ) :

#### 1.9.1 Effet thérapeutique curatif des animaux

les antibiotiques sont tout d'abord utilisés à titre thérapeutique curatif. L'objectif majeurs est d'obtenir la guérison des animaux cliniquement malades et d'éviter la mortalité. Le traitement aussi pour l'effet de réduire la souffrance et de restaurer la production ( lait, viande). Il réduit l'excrétion bactérienne, permettant dans certains cas d'obtenir une guérison bactériologique et lors d'infection zoonotique, il peut éviter la contamination humaine (Mckellar ,2001 ).

#### 1.9.2 Effet d'un infection collective

lorsqu'une infection collective et très contagieuse se déclarer dans un élevage avec de grands effectifs et évolue sur un mode aigu, avec suffisamment d'éléments concordants pour incriminer des bactéries, l'ensemble du groupe d'animaux est traité. Les sujets qui sont exposés mais ne

présentent pas encore de signes cliniques (sains ou en incubation ) font donc l'objet d'un traitement en même temps que ceux qui sont déjà malades. Cette pratique de métaphylaxie. Elle permet de traiter les animaux soumis à la pression infectieuse alors qu'ils sont encore en incubation ou lorsque les manifestations cliniques sont très discrètes. La métaphylaxie est généralement mise en œuvre à partir d'un seuil d'atteinte des animaux au sein du lot de 10 – 15 % de l'effectif ( par exemple dans un lot de taurillons à l'engrais affectés par une broncho-pneumonie ) (Maillard , 2002 ).

### **1.9.3 L'antibioprévention et antibioprofylaxie**

les antibiotiques peuvent, parfois, être administrés à des périodes critiques de leur vie, sur des animaux soumis à une pression de contamination régulière et bien connue, après contrôle de la nature de l'infection par des examens de laboratoire. Dans ces conditions, on parle d'antibioprévention car le traitement permet d'éviter totalement l'expression clinique. Cette modalité d'utilisation des antibiotiques est adaptée à une situation sanitaire donnée et doit être provisoire. L'antibioprofylaxie est également utilisée lors d'opérations chirurgicales pour prévenir les infections bactériennes .

### **1.9.4 Effet Alimentaire**

l'usage des antibiotiques dans l'aliment à titre d'additifs en vue d'améliorer la croissance à fait l'objet de nombreuses critiques. Il est très limité actuellement et sera totalement abandonnée fin 2005 en Europe. Ces « antibiotiques régulateurs de flore », ou « antibiotiques promoteurs de croissance » AGP "Antibiotic growth promotors " , sont utilisés à des doses très faibles, non curatives et sont tous des agents chimiothérapeutiques non utilisés en médecine humaine pour limiter les risques de sélection de résistance vis-à-vis de molécules d'intérêt médical majeur (Bezoen et al , 1999 ).

## **CHAPITRE 2**

# La Résistance Bactérienne Aux Antibiotiques

## 2. Définitions

### 2.1 La Résistance :

Une bactérie est dite résistante à un antibiotique , lorsque le taux nécessaire à inhiber sa croissance in vitro est supérieur aux taux qui peuvent être couramment atteints in vivo. On parle alors de résistance bactérienne quand un microorganisme s'adapte au milieu et réussit à modifier son métabolisme pour continuer à se développer en présence de l'antibiotique qui devrait le détruire (**Guillot ,1989** ).

### 2.2 L'Antibiorésistance :

est un phénomène qui ne connaît pas de frontière c'est également un phénomène qui concerne à la fois la santé humaine , la santé animale et les écosystèmes. La lutte contre l'antibiorésistance nécessite donc une action globale "une seule santé et une Seule planète " , c'est-à-dire une approche intégrée dans la santé qui mette l'accent sur les Interactions entre les animaux et les humain et leurs environnements , elle encourage les Collaborations , les synergies et l'enrichissement croisé de tous les secteurs et acteurs, dont Les activités peuvent avoir un impact sur la santé . Cette approche associée " one Health ", est préconisée par l' OMS depuis 2015 (**WHO 2015** ), et soutenue Depuis septembre 2016 par le groupe des vingt (G20), l'assemblée générale de L'Organisation des Nations Unies ( ONU ) et l'Union Européenne ( UN ) .

la découverte de la pénicilline , considérée comme le premier antibiotique , les bactéries ont développé des mécanismes de résistance aux antibiotiques appelés l'antibiorésistance ou résistance aux antibiotiques (**Invs Santé Publique France**) , (**Christian , 12 – 18 novembre 2018** ).

#### 2.2.1 Selon la définition Microbiologique :

Une souche est dite résistance lorsqu' elle peut, Pousser en présence de concentration plus élevée d'antibiotique comparativement à d'autres souches qui lui sont Phylogénétiquement liées . par conséquent , la résistance est une propriété , qui ne peut être étudiée que par comparaison de deux souches. dont l'une est de référence avec une souche développée au laboratoire à partir d'un prélèvement . d'une même espèce ou d'un même genre , cultivées dans les mêmes conditions (**Guardabassi et al, 2006** ).

#### 2.2.2 Selon la définition Clinique :

Une souche est qualifiée de résistante lorsqu'elle survit à la thérapie antibiotique mise en place . en outre , il est important de signaler qu'en conditions in vivo la capacité de résistance ou de

sensibilité de la souche à la thérapie , antimicrobienne mise en place sera dépendante de différents paramètres, tels que la localisation de la bactérie le dosage et le mode d'administration de l'antibiotique , et l'état du système immunitaire de l'individu traité , et nombreuses sont les situations où le composé ne pourra pénétrer ou agir au niveau du site infectieux , créant de la sorte un état de résistance clinique : citons par exemple les abcès fibrrotiques ou les conditions de pH ou de pression partielle en oxygène trop faibles (Guardabassi et al, 2006 )

## 2.2 Types de Résistance

La résistance bactérienne aux antibiotiques est apparue rapidement après leur introduction dans le traitement des maladies infectieuses . cette résistance est un facteur majeur compliquant le traitement des infections bactériennes et la dissémination des souches multi-résistance .

l'antibiorésistance se caractérise par son caractère naturel ou acquis , son mécanisme et son support génétique .Il existe deux types de résistances :

### 2.2.1 la Résistance Naturelle

c'est une insensibilité aux antibiotiques , existant naturellement chez tous les membres d'un genre ou d'une espèce bactérienne . elle fait , donc , partie du patrimoine génétique normal du germe ( YALA et al ,2001)

### 2.2.2 la Résistance Acquise

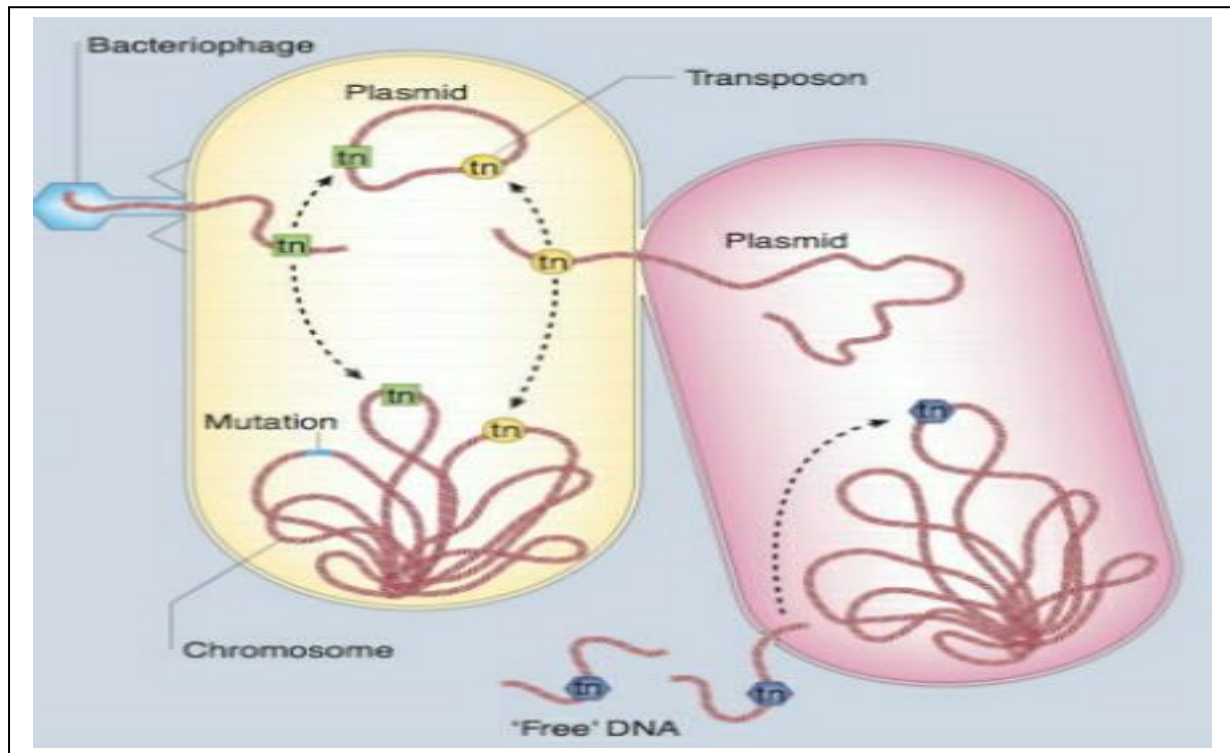
c'est l'acquisition de nouveaux gènes capables de rendre la bactérie insensible à un antibiotique ou à un groupe d'antibiotiques . Ce nouveau gène peut être obtenu soit par mutation au niveau du chromosome qui est un phénomène rare soit par transfert d'ADN de plasmides conjugatifs ou de transposons ( mécanisme le plus fréquent ) (YALA et al ,2001).

#### 2.2.2.1 Les plasmides

L'information génétique est portée par des plasmides, transférables à d'autres bactéries Par conjugaison , transduction ou transformation(YALA et al ,2001).

#### 2.2.2.2 Les Transposons

Ce sont des fragments d'ADN " sauteurs" qui peuvent s'intégrer soit dans le chromosome soit dans des plasmides , en allant de l'un à l'autre (YALA et al , 2001). .



**Figure 2** : Résumée des différents mécanismes de résistance aux antibiotiques (Yoann, 2018)

### 2.3 Les Causes d'Antibiorésistance

Parmi les causes de la résistance bactérienne aux antibiotiques, l'acquisition de mécanismes de résistance par les bactéries s'est très fortement accélérée par l'utilisation massive et répétée d'antibiotiques, la prise d'antibiotiques pour lutter contre une attaque virale (rhume, grippe, Bronchite, gastro-entérite), en est le parfait exemple : les antibiotiques n'ont aucun effet sur les virus mais favorisent à chaque prise, l'apparition de bactéries résistantes dans notre corps, lorsqu'une bactérie devient résistante, cela s'inscrit dans ces gènes, En se multipliant les bactéries transmettant leur matériel génétique à leur descendance et donc leur résistance aux antibiotiques, de plus les bactéries sont capables de transmettre les éléments génétiques, supports des résistances à d'autres espèces bactériennes expliquant l'expansion des résistances à de nombreuses espèces de bactéries (Christian, 12 - 18 novembre 2018).

### 2.4 Les Conséquences de l'Antibiorésistance

L'antibiorésistance pourrait devenir l'une des principales causes de mortalité dans le monde si aucune action n'est engagée, elle remet en question la capacité à soigner les infections même plus courantes, que ce soit en médecine de ville hospitalière, ou vétérinaire. Alors les

conséquences de l'inefficacité des antibiotiques sont multiples : des maladies plus longues et plus difficiles à soigner , des complications de la maladie , des consultations médicales supplémentaires , et une utilisation de médicaments plus puissants et plus chers pour arriver à soigner, des risques plus élevés lors d'interventions médicales, pour les quelles antibiotiques sont indispensables pour réduire les risques infectieux , des décès causés par des infections bactériennes jusq' alors faciles à traiter(**Christian , 12 – 18 novembre 2018** ).

selon une récente estimation du Centre Européen de Prévention et Contrôle des maladies (ECDC), les infections à bactéries résistantes touchent plus de 120 000 cas par année Étude (**ECDC - 5 novembre 2018** ) , En France , et sont associées à plus de 5500 décès .

## **2.5 L'impact de l'antibiorésistance dans les écosystèmes**

L'antibiorésistance impacte tous les écosystèmes : hommes , animaux , environnement Economie(**Christian , 12 – 18 novembre 2018** ).

### **2.5.1 Un impact sur la santé humaine**

L'usage abusif et trop souvent incorrect des antibiotiques est la principale cause Du développement des bactéries résistantes en santé humain . le développement de ces antibiorésistance dans le corps humaine rend inefficaces les traitements actuellement disponibles et de nombreuses interventions médicales de tous les jours peuvent devenir à risque .

L'antibiorésistance à des conséquences considérables en matière de traitement médical de nombreuses opérations nécessitent l'utilisation des antibiotiques pour minimiser les risques infectieux . En présence de bactéries résistantes , les risques seraient multipliés pour toutes les chirurgies simples ou complexes : réduction de fractures osseuses , greffes d'organes néonatalogie , réanimation , chimiothérapie ..

Les infection nosocomiales , développées en milieu hospitalier , sont des conséquences Les plus connues de l'antibiorésistance .

### **2.5.2 Un impact sur la santé animale**

Comme la santé humaine les antibiotiques sont utilisées pour soigner les animaux Sujets à une infection bactérienne, En santé animale, 96% des antibiotiques sont consommés Par les animaux destinés à la consommation humaine et 4% par les animaux domestiques( **ECDC, 2016** ) . Comme en la santé humaine , la propagation des bactéries résistantes aux antibiotiques S'effectue

de différentes manières : à travers l'alimentation , l'environnement au par contact direct , et est favorisées par l'usage abusif des antibiotiques .

la mobilisation des éleveurs, des propriétaires d'animaux de compagnie, des vétérinaires et de l'ensemble des acteurs sanitaires est indispensable pour relever le défi de la lutte contre l'antibiorésistance .

### 2.5.3 Un impact sur l'environnement

Les eaux et la faune sauvage sont touchées par le phénomène de l'antibiorésistance Et sont également vecteurs de contamination de l'homme et de l'animal . les milieux naturels Deviennent alors un réservoir de gènes résistance et un véritable laboratoire de prolifération De ces derniers développés par les bactéries . les eaux , les sols et la faune sauvage propagent Alors ces nouvelles bactéries résistantes . les eaux sont majoritairement contaminées via les Stations d'épuration urbaines . Produits par les animaux , les effluents d'élevage épandus sur les sols , alimentent Largement leur contamination, Un hectare de sol renferme ainsi plus d'une tonne et demie de bactéries .

### 2.5.4 Un impact sur l'Economie

La menace représentant les infections bactériennes résistantes aux traitements Antibiotiques dans le monde et en particulier , dans les pays les plus pauvres , serait Susceptible de provoquer un impact comparable à la crise financière de 2008 Etude de **(la Banque Mondiale ,2008)** .

La Surconsommation d'antibiotiques en France entrainerait une dépense supplémentaire De 71 millions d'euros ( par rapport à la moyenne européenne ) et de 441 millions d'euros ( par rapport aux pays européens ) les plus vertueux **(Rapport Carlet, Juin 2015)**.

## 2.5 Mécanismes d'action de résistance

Il ya trois mécanismes principaux sont responsables de la résistance bactérien aux antibiotiques : La synthèse d'enzymes inactivant les antibiotiques , et La Modification de la cible des antibiotiques , et Diminution de la perméabilité de la membrane bactérienne aux antibiotiques **(Fig 3)** .

Une espèce bactérienne peut être résistante à plusieurs antibiotiques selon des mécanismes différents .**Tableau 3 et 4** . Par Exemple : le *Staphylococcus aureus* Méti R est résistant par modification de la cible ( PLP) et peut être résistant aux aminosides par production d' enzyme .

### 2.6.1 La synthèse d'enzymes inactivant les antibiotiques :

C'est un des mécanismes les plus répandus et les plus efficaces pour les bactéries qui consiste à sécréter une enzyme capable d'inactiver l'antibiotique avant même qu'il ait pénétré dans la bactérie. Les antibiotiques concernés sont : les bêtalactamines , les MLS , les aminosides et les Phénicoles.

Les **bêtalactamases** sont en parallèle les enzymes capables de détruire les bêtalactamines et furent décrites un an avant la mise sur le marché de la Pénicilline Ce sont des enzymes vraisemblablement Anciennes et dont l'existence précède largement l'utilisation de masse des antibiotiques ( **D'Costa et al , 2001**)

On retrouve les **Pénicillinases à spectre étroit** généralement d'origine plasmidique , qui inactivent les amino-,carboxy- et uréidopénicillines et réduisent l'activité des C1G et C2G, c'est le cas par exemple du SARM, Les **bêtalactamases à spectre large** sont des pénicillinases obtenues par mutations spontanées d'origine plasmidique comme pour *Escherichia coli* ou chromosomique comme *Klebsiella pneumoniae* , Les **bêtalactamases à spectre étendu ou élargi** ( BLSE ), sont d'origine plasmidique, Elles inactivent les pénicillines , les céphalosporines en majorité et l'aztréonam. C'est le cas de *K. Pneumoniae* et *E. coli*. (**Jehl ,2012**).

D'autres familles de BLSE ont été décrites plus récemment comme le type CTX-M chez *E. coli* et *K.pneumoniae* ou les types VEB et PER chez *Pseudomonas aeruginosa* (**Jehl ,2012**).

Les **Céphalosporines** sont d'origine chromosomique et souvent inductibles , un stimulus extérieur est nécessaire pour l'expression enzymatique.les **Céphalosporinases dérégulées**, par le gène Ampc sont produites par des souches présentant une mutation au niveau de la régulation transcriptionnelle responsable d'une perte du contrôle de leur production qui est alors beaucoup plus abondante .

moins répandues , les **carbapénémases** produites par des souches KPC ( *Klebsiella spp.* Productrices de Carbapénémases), OXA ( OXAcillinases ), ou NDM-1( New Dehli Métallo-enzymes), généralement multi résistantes, peuvent résister à toutes les bêtalactamines et diminuer voire inhiber la sensibilité à l'aide clavulanique (**Jehl , 2012** ) .

Les MLS : les entérobactéries peuvent acquérir des **estérases** ou des **phosphotransférases** qui augmentent leurs niveau de résistance aux macrolides ( ex : l'érythromycine estérase) (**Jehl ,2012**)

Les Phénicoles : il s'agit d'une **chloramphénicol acétyltransférases (CAT)** , capable d'acétyler le groupement hydroxyle de la molécule. On la retrouve notamment chez *S . pneumoniae* (**Bevilacqua S, 2011**).

A titre d'exemple il existe des enzymes bactériennes capables de modifier de façon covalente les aminosides ( AME pour Aminoglycoside Modifying Enzyme ),et les rendre inopérants. Il s'agit de la tactique de résistance aux aminosides la plus répandue dans le monde bactérien (**Ramirez . et al ,2010** ).

### 2.6.2 La Modification de la cible des antibiotiques :

Chaque antibiotique a pour rôle se fixer sur une cible cellulaire particulière (enzyme, ribosomes, membrane cellulaires, paroi bactérienne ,...). Modifier cette dernière ou amplifier sa production cellulaire sont des stratégies rendant de fait caduque l'action de l'antibiotique .

La mutation du gène codant la cible de l'antibiotique : ceci aura pour conséquence la production d'une protéine disposant d'une structure différente au niveau du site de fixation de l'antibiotique . ce dernier interagira donc plus du tout avec la protéine cible ( **Floss et al, 2005** ) .

La modification de la cible de l'antibiotique ; il n'est ici plus question d'une modification du gène codent mais d'une modification covalente post- traductionnelle de la protéine cible ou d'une modification pst- trascriptionnelle d'un ARN. In fine le même résultat que le point précédent est obtenu ; l'antibiotique interagit moins facilement ou plus du tout avec la cible modifiée (**Toh , et al 2007** ).

La surexpression de la cible de l'antibiotique : la bactérie va produire en plus grande quantité la cible de l'antibiotique, ceci afin de pouvoir maintenir un équilibre métabolique suffisant à sa survie malgré l'action de ce dernier . Le concept est donc ici de «diluer » l'effet de l'antibiotique au sein même du microorganisme.

•Altération des PLP : les bétalactamines voient leur affinité pour leur cible diminuée par synthèse de nouvelles PLP , leurs expression peut être due à l'acquisition d'un fragment d'ADN étranger ou par mutation du gène chromosomique les codant. Ce phénomène observé aussi bien chez les bactéries à Gram négative ( *Neisseria spp* , *H . influenzae* ) , et les Gram positive ( *S. pneumoniae* ) , et notamment chez le SARM où la résistance s'explique par hyperproduction d'une nouvelle PLP de faible affinité ( PLP2a ), entraînant une résistance croisée aux bétalactamines (**Bevilacqua , 2011** ).(**Fosseprez , 2013**).

la résistance acquise du *Staphylococcus aureus* à la méticilline (Métic R ) touche l'ensemble des bêtalactamines Tableau 2 ,en Algérie 27,5% des *pneumocoques* isolés des méningites sont résistants à la pénicilline (**RANCA, 1998**) il existe deux types de résistance , la résistance intermédiaire où le traitement par l'amoxicilline à forte dose ou aux C1G injectables est actif et la résistance de haut niveau où seules les céphalosporines de troisième génération sont efficaces

**Tableau 2.**

**Tableau 2 : Résistance acquise par modification de la cible (D.YALA et al ,2001)**

Germes	Antibiotique	Mécanismes
<i>Staphylococcus aureus</i> Meti R	Méticilline- bêtalactamines	Nouvelle cible PLP*
<i>Neisseria meningitidis</i>	Pénicilline	Modification de la PLP
<i>Staphylocoques</i>	Macrolides , Lincosamides	Modification du ribosome
<i>Streptocoque</i>	Streptogramines B ( ML . SB )	/
<i>Pneumocoque</i>	Pénicilline	Modification de la PLP

- Altération des sites de liaison ribosomale , cette résistance est responsable d'un défaut d'inhibition de la croissance bactérienne et de la synthèse protéique . La modification de la protéine S12 de la sous –unité 30 S du ribosome par substitution d'acides aminés est le siège de la résistance à la streptomycine chez *E . coli* , *S. pneumoniae* et *H. influenza*(**Fosseprez ,2013**).

la méthylation des résidus adénine de l'ARN 23 S confère une résistance aux MLS<sub>B</sub> , Celle-ci est codée par des gènes mobiles synthétisant une méthylase Erm ( Erythromycine Ribosome Méthylases ) ,dont l'expression peut être constitutive ou inductible ( **Demoré et al ,2012**)

- Altération de l' ADN –gyrase et de la Topoisomérase , des mutations spontanées peuvent avoir lieu sur les gènes codant pour ces 2 enzymes impliquées dans la réplication et la transcription chromosomique , expliquant la résistance aux quinolones et aux Rifamycines . Elle sont décrites principalement chez *E. coli* et *S. aureus* (**Bevilacqua ,2011** ). (**Fosseprez , 2013**).

- Altération des précurseurs de la paroi bactérienne , la famille des glycopeptides présente une affinité pour les précurseurs du peptidoglycane avec le dipeptide D Ala- DAla . la transformation

de ce peptide en DAla-DAlc ou DAla –Dser diminue leur affinité et rend la bactérie résistante . ce mécanisme est codé par des gènes chromosomique ou plasmidique autotransférables et retrouvé chez *Enterococcus spp* . et certains *S. aureus* . ce phénomène est inductible dans le cas de l'ERV ( Entérocoque Résistant à la Vancomycine ) (Bevilacqua ,2011 ). (Fosseprez , 2013).

- Altération des enzymes cibles , la modification de la dihydroptéroate synthétase pour les sulfamides et de dihydrofolate réductase pour le triméthoprimine entraîne le développement d'une résistance (Florion ,2015).

### 2.6.3 Diminution de la perméabilité de la membrane aux antibiotique :

Les bactéries Gram négatif bénéficie d'une membrane externe dont le rôle est justement de limiter l'entrée dans la bactérie de molécules toxiques . la pénétration des antibiotiques dans ces bactéries est donc plus compliquée (Nikaido ,2003). La diminution de la perméabilité membranaire peut également se faire en réduisant le nombre de pores membranaires conduisant ainsi à la quantité d'antibiotique entrant dans la cellule (Hancock et al, 2002 ).

#### 2.6.3.1 Protection de la Cible :

Ce mode de résistance est bien connu pour la famille des tétracyclines et a été plus récemment décrit pour les quinolones et les fluoroquinolones . il s'opère grâce à un encombrement stérique du ribosome par production de protéines Tet ( M ) et Tet ( O ) , qui délogent les tétracyclines de leur cible ou par synthèse de protéines qnr ( Quinolone Resistance ) , qui se fixent sur la Topoisomérase, cible des fluoroquinolones , réduisant leur affinité pour celle-ci (Demoré et al ,2012). (Muylaert et al , 2015).

#### 2.6.3.2 Piégeage de l'antibiotique :

Lorsque l'inactivation de l'antibiotique ou la diminution de l'affinité pour la cible n'est pas possible , la bactérie peut être contrainte de séquestrer l'agent antimicrobien. Une surproduction de la cible ou la synthèse d'une autre cible avec une affinité pour l'antibiotique permet de diminuer sa concentration libre sur la cible . ce mécanisme s'observe chez des souches de *S. aureus* de sensibilité diminuée aux glycopeptides qui présentent par ailleurs une modification de leur peptidoglycane augmentant l'épaisseur de la paroi bactérienne où l'antibiotique se retrouve piégé (Demoré et al ,2012) .(Muylaert et al , 2015 ).

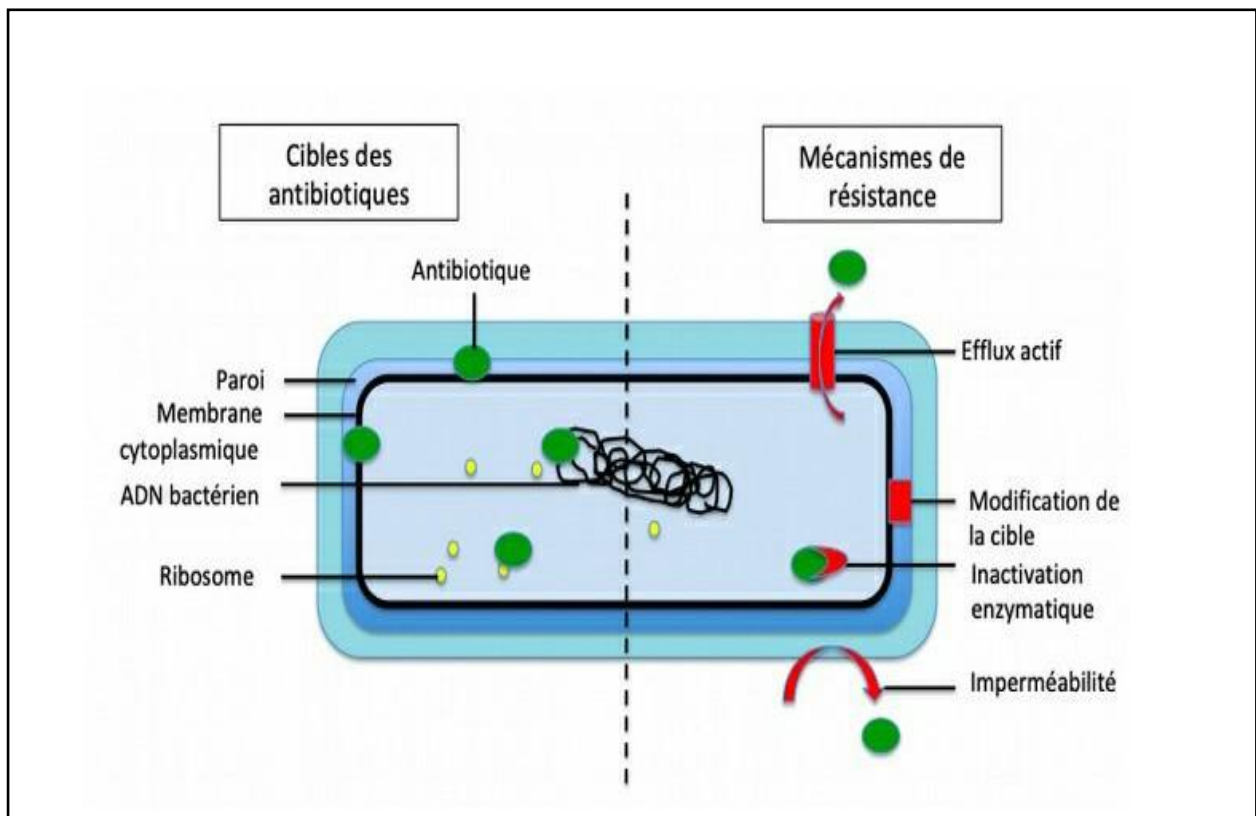
#### 2.6.3.3 Mécanisme d'Efflux :

Les bactéries sont pourvues de systèmes leur permettant d'expulser dans le milieu extérieur des métabolites ou composés toxiques étrangers comme les antibiotiques . Cet efflux actif nécessite

de l'énergie sous forme d'ATP ( Adénosine tri phosphate ) , ou d'un gradient électrochimique transmembranaire , utilisé par des pompes à efflux ou transporteurs actifs qui réduisent la concentration intracellulaire de l'antibiotique limitant l'accès à sa cible . On distingue :

- **Les pompes SDR** ( Specific drug resistance ) , qui confèrent un haut niveau de résistance et dont les gènes sont portés par des éléments génétiques mobiles . Elles expliquent un grand nombre de résistance et notamment celles aux tétracyclines ( système Tet ) , observées chez les Gram négatifs, aux MLS( systèmes MsrA ), et aux Phénicoles .

- **Les pompes MDR** ( Multiple drug resistance) ; qui confèrent un bas niveau de résistance et dont les gènes sont généralement chromosomique avec pour principaux exemples le système MexAB-OprM chez *P. aeruginosa* , AcrAB-TolC chez *E. coli* , ou QacA chez *S. aureus* (Jehl et al , 2012) . (Muylaert et al , 2015) .



**Figure 3** : Cibles bactériennes et mécanismes de résistance aux antibiotiques (Emilie et al,2019)

Tableau 3 : Principaux mécanismes de résistance (A. Decoster ,2016 )

Classes	Mécanisme	Espèce	Support
Bétilactamines	Bétilactamases	<i>Staphylocoque</i> Bacilles Gram -	Plasmide chromosome
	Modification des PLP	<i>Staphylocoques</i> <i>Entérocoques</i>	Plasmide Chromosome
		<i>Pneumocoques</i>	Transformation
		<i>Gonocoques</i> <i>Haemophilus</i> <i>Pseudomonas</i>	Multiples
	Aminosides	Imperméabilité	<i>Pseudomonas</i>
	Enzymes APH, ANT,AAC	Coques à Gram + Bacilles à Gram -	Plasmide
MLS	Modification ribosomes	Coques à Gram +	Plasmide et chromosome
	Imperméabilité	<i>Haemophilus</i>	Plasmide et chromosome
	Inactivation enzymatique	/	Plasmide
Quinolones	Modification de la topo 2 Imperméabilité	Bacilles à Gram -	Plasmide et chromosome
Tétracyclines	Elimination	/	Plasmide
	Imperméabilité	/	Plasmide et chromosome
Phénicoles	Inactivation enzymatique	/	Plasmide
Polypeptides	Imperméabilité	Bacilles à Gram -	Plasmide et chromosome
Rifampicine	Transcriptase modifiée	/	Plasmide et chromosome
Glycopeptides	/	<i>Entérocoques</i>	Plasmide

**Tableau 4 :** comparaison des mécanismes de résistance des bactéries Gram + et Gram-  
(Aubert , 2009).

/	Perméabilité	Modification Cible	Efflux	Inactivation Antibiotique
Gram +	/	++	+	+
Gram -	++	+	+	+++

## 2.7 Mécanismes génétique de transmission de la résistance

Il existe plusieurs mécanismes génétiques de la résistance , ce sont la transformation , la conjugaison , la transduction ( **Fig 4** ) :

### 2.7.1 La Transformation :

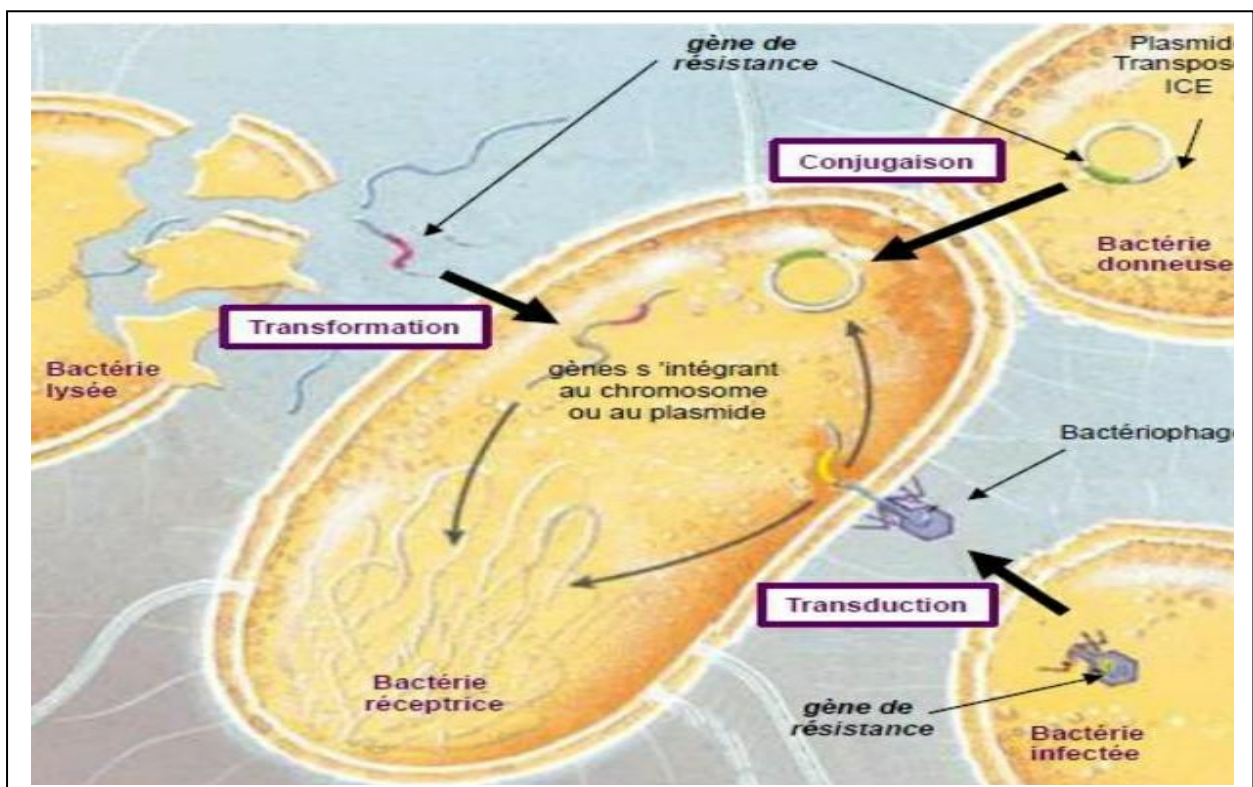
est le premier modèle connu de transfert de matériel génétique, certaines bactéries ont la possibilité de capter des molécules d'ADN exogène nues présentes dans leurs environnement. Une fois absorbé l'ADN pourra être exprimé par la bactéries réceptrice. Le nombre de bactéries disposant de cette capacité de transformation est toutefois réduit (**Munita et al ,2016**) .

### 2.7.2 La Conjugaison :

Il s'agit d'un transfert totale ou partiel de matériel génétique ( Plasmide ou chromosome ) suite à un contact entre 2 bactéries : donatrice dite «male » F+ , et réceptrice dite « femelle » F- , le facteur F ( pour la fertilité ), correspond à un plasmide dit conjugatif possédant notamment des gènes qui codent pour la synthèse de pili sexuels . Les pili sexuels, vont se comporter comme des câbles d'amarrage d'une bactérie F+ à une bactérie F- , Un plasmide est une petite molécule d'ADN circulaire capable d'autoréplication et ne s'intégrant pas au génome bactérien. Un plasmide peut contenir un ou plusieurs gènes de résistance . Les bactéries peuvent se transmettre des plasmides via un mécanisme appelé « Conjugaison » : la bactérie émettrice du plasmide développe un pilus au travers duquel l'ADN plasmidique est injecté dans la bactérie réceptrice . La conjugaison peut avoir lieu entre bactéries de la même espèce ou d' espèces voisines(**Munita et al ,2016**) .

### 2.7.3 La Transduction :

Il s'agit d'un transfert d'ADN bactérienne par l'intermédiaire de bactériophage . ce sont des virus de bactéries , Le vecteur d'acquisition est ici un virus bactériophage . Quand ce dernier va se répliquer , il va intégrer une partie du génome bactérien parasité. Cette portion d'ADN peut contenir un ou plusieurs gènes de résistance . une fois que la bactériophage aura quitté la cellule, il sera en mesure de transfert ces gènes de résistance à une nouvelle bactérie cible du virus .Ce mécanisme ne permet pas de transférer de grand quantité d'ADN et est tributaire de la complémentarité entre le virus et l'espèce de la bactérie cible (Munita et al ,2016) .



**Figure 4 :** Diffusion des gènes de résistance aux antibiotiques (Stephanie , 2009 )

### 2.8 La Multi-résistance

L'efficacité remarquable des antibiotiques 'est accompagnée de leur utilisation massive et Répétée en santé humaine et animale. Ce phénomène à généré une pression de sélection conduisant à l'apparition de résistances. La mauvaise utilisation des antibiotiques, passant par des traitements trop courts ou trop longs, parfois mal dosés, est très souvent accusée de générer des résistances ( **WHO, 2014** ) . ( **Nathan et al ,2014** ) .

Ponctuelles au départ , ces résistances sont devenues fréquentes et préoccupantes , certaines souches multirésistantes font maintenant partie de l'écologie bactérienne à prendre en compte.

Des patients sont actuellement porteurs à long termes d'une ou plusieurs de ces bactéries Multirésistantes ( **Cattoen ,2015** ) . d'autres sont même devenues toto-résistantes, c'est-à-dire résistantes à tous les antibiotiques disponibles . Ce dernier cas est heureusement rare, mais le phénomène est en augmentation. Il place alors les cliniciens dans une impasse thérapeutique : dans ce type de situation, ils ne disposent d'aucune solution pour lutter contre l'infection. ( **Mérens et al ,2011** ).

# *Conclusion*

# CONCLUSION

---

## Conclusion

La résistance bactérienne aux antibiotiques est un sujet majeur et problématique de société dont la cause principale est le mésusage des antibiotiques . Nous avons pu montrer grâce à une revue de littérature que les nombreuses mesures mises en place dans les établissements de santé afin d'améliorer l'utilisation des antibiotiques sont toutes efficaces , les programmes de bon usage antibiotique sont donc nécessaires pour tout établissement de santé , afin de permettre une amélioration globale de l'utilisation des antibiotiques , et ainsi espérer contrer la menace représentée par la résistance bactérienne . Les résistances sont présentes dans tous les domaines : vétérinaires , hospitaliers mais aussi en ville , il est donc important que les professionnels de santé , les politiques mais aussi les patients se sentent impliquée.

*Références  
bibliographiques*

## Références bibliographiques

---

### Références bibliographiques

- **A. Decoster (25 Sep 2016)** , Cours de Microbiologie. Résistance aux antibiotiques [En ligne] ; Disponible à partir de l'URL : <http://anne.decoستر.free.fr/atb/resab.htm>
- **Afssa, (2006)**. Usages vétérinaires des antibiotiques, résistance bactérienne et conséquences pour la santé humaine. Rapport du groupe de travail "Antibiorésistance". [En ligne]. Maisons-Alfort : AFSSA, 214 pages. Disponible sur : [www.anses.fr/Documents/SANT-Ra-ABR.pdf](http://www.anses.fr/Documents/SANT-Ra-ABR.pdf).
- **Archambaud M, (2009)**. Les antibiotiques. [Présentation PowerPoint]. Disponible sur <http://www.medecine.ups-tlse.fr/pcem2/bacteriologie/atb%20action%202009.pdf>
- **Aubert Gérard. (2009)**. Mécanismes de résistance aux antibiotiques de *Pseudomonas aeruginosa*. [Présentation PowerPoint]. Disponible sur [https://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&cad=rja&uact=8&ved=0CDUQFjAC&url=http%3A%2F%2Freamed.ujfgrenoble.fr%2Fseminaires%2Farchives%2F2009%2Fjuin09%2F2mardi%2FAubert\\_Mecanismes\\_resistance\\_Pseudomonas\\_Aerug.ppt&ei=vCSOU7a4HaiW0QWR7YDoBA&usg=AFQjCNHYA96i2wDQg3Y7R5dzet3thUjsig&sig2=lqu7S6sSAozWpthVQ6zBYg&bvm=bv.68191837,bs.1,d.bGQ](https://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&cad=rja&uact=8&ved=0CDUQFjAC&url=http%3A%2F%2Freamed.ujfgrenoble.fr%2Fseminaires%2Farchives%2F2009%2Fjuin09%2F2mardi%2FAubert_Mecanismes_resistance_Pseudomonas_Aerug.ppt&ei=vCSOU7a4HaiW0QWR7YDoBA&usg=AFQjCNHYA96i2wDQg3Y7R5dzet3thUjsig&sig2=lqu7S6sSAozWpthVQ6zBYg&bvm=bv.68191837,bs.1,d.bGQ)
- **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. [Faculté de Médecine]: Université Henri Poincaré.
- **Bezoen et al,(1999)**, Usages vétérinaire des antibiotiques résistance bactérienne et conséquences pour la santé humaine P 16 .
- **Cattoen .C, (2015)** . Persistance du portage de bactéries multirésistantes après la réanimation. *Réanimation*;24(3):249–55.
- **Christian Brun- Buisson , ( 12 – 18 novembre 2018 )** , Semaine mondiale pour le bon usage des antibiotiques P 8 et 9 .
- **Demoré B, Grare M, Duval R.(2012)** , Pharmacie clinique et thérapeutique 4ème édition. Chapitre 40: Généralités sur les antibiotiques par voie systémique et principes d'utilisation. Elsevier Masson.

## Références bibliographiques

---

- **D.YALA et al. (2001)**. CLASSIFICATION ET MODE D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES .Médecine du Maghreb, n° 91
- **Emilie Cardot Martin, Oana Dumitrescu , Philippe Lesprit .( 2019 )** , la résistance aux antibiotiques .
- **Etude de la Banque Mondiale , (2008)** , <http://www.banquemondiale.org/fr/news/press-release/2016/09/18/by-2050-drug-resistant-infections-could-cause-globaleconomic-damage-on-par-with-2008-financial-crisis>
- **Etude ECDC , (2016)** summary of the latest data on antibiotic consumption in the European Union– <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/summarylatest-data-antibiotic-consumption-eu-2016>.
- **Étude ECDC –( 5 novembre 2018 )-** <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S1473-3099%2818%2930605-4>
- **Florion P,(2015)** , Non prescription d'antibiotiques dans les infections respiratoires hautes en pharmacie d'officine : réalisation et validation d'outils d'aide au conseil pharmaceutique dans le cadre d'une étude pilote en Lorraine. [Faculté de Pharmacie de Nancy]: Université de Lorraine.
- **Floss ,H ,G , and Yu , (2005 )** . Rifamycin Mode of Action , Resistance and Biosynthesis . Chemical Reviews 105 , 621 -632
- **Fosseprez P,(2013)**, Antibiothérapie en pratique de ville : Constat et réflexions sur le rôle du pharmacien d'officine dans la lutte contre l'antibiorésistance. [Nancy]: Faculté de Pharmacie .
- **Guardabassi et Courvalin , (2006)** , Résistances bactériennes aux antibiotiques : les mécanismes et «Contagiosité » P 110.
- **Guillot JF.(1989)** , Apparition et évolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques [Internet]. Disponible sur : <https://hal.archivesouvertes.fr/file/index/docid/901839/filename/hal-00901839.pdf>
- **Hancock , R.E.W , and Brinkman ,F.S.L (2002 )**.Function of Pseudomonas Porins in Uptake and Efflux . Annual Review of Microbiology 56 ,17 - 38

## Références bibliographiques

---

- **Invs Santé Publique France**

<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiersthematiques/Maladies-infectieuses/Resistance-aux-anti-infectieux/Points-sur-lesconnaissances>

- **Jean-Claude KIOUBA , (2002)** L'Usage des antibiotiques en milieu hospitalier , faculté de Médecine de pharmacie et d'Odontostomatologie université de BAMAKO PP( 3 et 4 ).

- **Jehl F, Chomar M, Tankovic J, Gérard A, Schrenzel J, Gutmann L, et al.(2012)**, De l'antibiogramme à la prescription. Marcy-L'étoile: Bio Mérieux.

- **Maillard,(2002)** , Usages vétérinaire des antibiotiques , résistance bactérienne et conséquences pour la santé humaine P 16 .

- **Mckellar,(2001)** . Usages vétérinaire des antibiotiques , résistance bactérienne et conséquences pour la santé humaine P 15 .

- **Mehdi. S .(2008)**. La fréquence des bactéries multi résistante a l'hôpital Hassan ii de Settat .THESE.[en ligne] .Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie. RABAT : UNIVERSITE MOHAMMED VFACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE, 48-51p.

- **Mérens A, Delacour H, Plésiat P, Cavallo J-D, Jeannot K,(2011)**, Pseudomonas aeruginosa et résistance aux antibiotiques. Rev Francoph Lab .(435):PP49–62.

- **Munita , J.M , and Arias ,C.A (2016)** .Mechanisms of antibiotic Resistance . In Virulence Mechanisms of bacterial pathogens , Firth Edition ,I.T . Kudva .N.A. Cornick , P.J. Plummer ,Q.Zhang , T.L.Nicholson , J.P. Bannantine , and B.H .Bellaire ,eds .( American Society of Microbiology) , PP. 481 – 511 .

- **Muylaert A , Mainil J.G .( 2015 )**Résistances bactériennes aux antibiotiques : les mécanismes et leurs «Contagiosité » , Available from : <http://www.facmv.ulg.ac.be/amv/articles /2012 -156 -2-04 .PDF>

- **Nathan C, Cars O.(2014)**, Antibiotic Resistance Problems, Progress, and Prospects. N Engl J Med;371(19):1761–3.

- **Nikaido , H ,(2003)** .Molecular basis of bacterial outer membrane permeability revisited. Microbiol.Mol.Bio.Rev .67 , 593 – 656 .

- **P.G . Guilfoile ,( 2007)** , Antibiotic – resistant bacteria , Chelsea house .

## Références bibliographiques

---

- **Ramirez ,M.S , and Tolmasky, M.E (2010 )** , Aminoglycoside Modifying enzymes . Drug Resistance Updates 13 , 151 -171.
- **Rapport Carlet – (Juin 2015)** - [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport\\_antibiotique.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_antibiotique.pdf)
- **RAPPORT DE L'ATELIER NATIONAL DE CONSENSUS ALGERIE , ( 1998 )** . Lutte contre les méningites bactériennes purulentes .
- **Savard. P. ( 12- 2008 )** . Caractérisation structurale et dynamique de la Bêta-lactamase TEM-1 de la bactérie Escherichia coli par RMN liquide .thèse Doctorat en biochimie . Université Laval.
- **Schwarz et al .( 2001 a , 2001 b )** Usages vétérinaire des antibiotiques , résistance bactérienne et conséquences pour la santé humaine P 15 et 16.
- **Stephanie.F. (2009)**. Transfert d'un gene de resistance aux bêta-lactamines blaCTX-M-9 entre Salmonella et les entérobactéries de la ore intestinale humaine : inuence d'un traitement antibiotique. Medication.Universite Rennes 1.French.
- **Toh , S.M , Xiong , L Arias , C.A , Villegas M.V , Lolans , K , Quinn , J , and Mankin , A.S (2007)**. Acquisition of natural resistance gene renders a clinical strain of méthicilline-resistant Staphylococcus aureus resistant to the synthetic antibiotic Linézotide : Linézotide resistance through ribosome modification . Molecular Microbiology 64, 1506 -15 14
- **V . CAVERIVIERE** docteur en pharmacie , les antibiotiques ESI 2 éme année UE 2 .11S 3.
- **VIDAL**. (Consulté le **6 mars 2018**). Eureka Santé *Les critères de choix d'un antibiotique* [en ligne]. Disponible sur :<https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/antibiotiques/prescription.html>.
- **WHO , (2015)**. Global action plan on antimicrobial resistance – [http://www.who.int/ drug resistance/global\\_action\\_plan/en/](http://www.who.int/drug-resistance/global_action_plan/en/).
- **World Health Organization (WHO) . (2014)** , Antimicrobial resistance: global report on surveillance. [En ligne]. WHO. [Consulté le 2016 Sep 27] ; Disponible à partir de l'URL : <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>.
- **Yoann Cazaubon . (2018)** . Evaluation par méthode in Silico du risque d'émergence de la résistance bactérienne des antibiotiques ; exemple des fluoroquinolones et des glycopeptides en gériatrie .Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier .