

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 : Sciences de la nature et de la vie

Filière : Sciences biologiques

Option : Microbiologie Appliquée

Mémoire présenté pour l'obtention
Du diplôme de Master Académique

Par
MEDDOUR Abdennour
BAKHOUCHE Wail

Intitulé

Mécanismes de résistance à la colistine décrits
chez les entérobactéries en Algérie

Soutenu devant le jury composé de :

Dr. NABTI Larbi Zakaria	Université de M'sila	Promoteur
Dr. BENSLAMA Abderrahim	Université de M'sila	Examinateur
Mr. HARRAR Abdenassar	Université de M'sila	Examinateur

Année universitaire : 2020 /2021

Dédicace

A mes chers parents et ma chère sœur, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études,

A mes chers frères, ABDO, Farouk, Alaa, Soufyan Dilmí, Achraf, Ayoub, Khaled, Le jardinier Badis, Les Conducteurs de bus universitaires, Tous les étudiants de la Faculté des sciences, pour leur appui et leur encouragement,

A toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire,

DR. Gueliel Hamid, Merci d'être toujours là pour moi.

Bakhouche waíl

Dédicace

J'ai l'immense honneur de dédier ce travail à tous ceux qui me sont chers :

À ma très chère maman MEDDOUR Khadidja, pour ta bonté, ta tendresse, tes prières et ta bénédiction qui m'ont été d'un grand secours.

À mon très cher père MEDDOUR Seghir, qui a toujours été pour moi, l'exemple de l'honnêteté, de la persévérance et de la loyauté,

À mes merveilleux frère Mohammed et Hamza qui sont toujours près de mon cœur.

À mon cher professeur MOUMEN Fatima, qui a fait de moi une personne éprise de science, les mots ne peuvent exprimer ma gratitude envers vous.

À tous mes chers amis Waïl, Florica, Mohamed, Adel, Salim, Salah, Oussama, Youcef, Yacine, Khaled, Abdelghani,...

Et à tous ceux à qui ma réussite tient à cœur !

MEDDOUR Abdennour

Remerciement

Nous tenons à remercier toutes les personnes qui ont contribué au succès de notre stage et qui nous ont aidée lors de la rédaction de ce mémoire.

Nous tenons à remercier dans un premier temps, notre directeur de mémoire Dr. Nabti, le professeur de microbiologie à l'université de M'sila, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter ma réflexion.

Nous remercions également toute l'équipe pédagogique de l'université de M'sila et les intervenants professionnels responsables de notre formation

Nous tenons à témoigner toutes nos reconnaissances aux personnes suivantes, pour leur aide dans la réalisation de ce mémoire :

Madame Boubekour Hafsa qui nous a beaucoup appris sur les défis à relever dans le monde de biologie. Elle a partagé ses connaissances et expériences dans ce milieu, tout en nous accordant sa confiance et une large indépendance dans l'exécution de missions valorisantes.

Monsieur Guetouache Mourad et madame Nadia BOUAOUDIA-MADI, pour nous avoir accordé des entretiens et avoir répondu à notre question sur la culture du monde des affaires, ainsi que leurs expériences personnelles. Ils ont été d'un grand soutien dans l'élaboration de ce mémoire.

Liste des figures

Figure 1 : la structure antigénique des ETB.	8
Figure 2 : Structure générale des β -lac.	11
Figure 3 : Structure de gentamycin et streptomycin.	11
Figure 4 : Structure de différentes classe de Quinolone.	12
Figure 5 : Observation de <i>Paenibacillus polymyxa</i> GBR-1 cultivé pendant 2 jours.	15
Figure 6 : Structure chimique de la polymyxine B et de la colistine.	16
Figure 7 : La colistine tue les bactéries en ciblant les LPS.	17
Figure 8 : Représentation de la structure chimique de colistiméthate de sodium.	21
Figure 9 : Représentation de la structure chimique de sulfate de colistine.	22
Figure 10 : Aperçu des voies pharmacocinétiques pour (CMS), la colistine et pour la PxB. .	23
Figure 11 : Pourcentage des ventes de polymyxines destinées aux animaux producteurs d'aliments.	25
Figure 12 : Modifications du lipide A et résistance aux polymyxines.	28
Figure 13 : Représentation schématique de la régulation des gènes impliqués dans la résistance à la polymyxine dans les isolats cliniques de <i>E. coli</i> et <i>K. pneumoniae</i>	30
Figure 14 : Rapports sur les isolats producteurs de MCR-1 chez l'homme et l'animal.	33
Figure 15 : La réaction de transfert du phospho-éthanolamine (PEA) sur le lipide A catalysée par le gène <i>mcr-1</i>	34
Figure 16 : Distribution géographique du gène de résistance à la colistine à médiation plasmidique <i>mcr-1</i> isolé chez l'homme, l'animal et dans l'environnement en Algérie.	38

Liste des tableaux

Tableau 1 : Caractères biochimiques des ETB les plus fréquemment rencontrées.....	6
Tableau 2 : Spectre antimicrobien et concentration minimale inhibitrice (CMI) du peptide purifié (colistines A et B) produit par <i>Paenibacillus polymyxa</i>	20
Tableau 3 : Mécanismes de résistance à la colistine signalés chez les Enterobacteriaceae en Algérie.	39

Liste des abréviations

- ETB** : Entérobactéries.
- BGN** : Bacilles à Gram négatif.
- TDA** : Désamination de tryptophane.
- PDA** : N-diméthyl-paraphénylène-diamine.
- CS** : Citrate de Simmons.
- pH** : potentiel d'Hydrogène.
- CC** : Citrate de Christensen.
- AMC** : Acétyl-méthyl-carbinol.
- ONPG** : Ortho-NitroPhényl β -D-Galactopyranoside.
- VP** : Voges-proskauer.
- Ag** : Antigène.
- LPS** : Lipopolysaccharides.
- Ac** : Anticorps.
- RTX** : Repeats-In-Toxin.
- ADN** : Acide désoxyribonucléique.
- ARN** : Acide ribonucléique.
- β -lac** : Bêtalactamine.
- ATB** : Antibiotique.
- PK** : Pharmacocinétique.
- PD** : Pharmacodynamique.
- CMS** : Colistin methanesulfonate.
- FDA** : Food and Drug Administration.
- PGPR** : Plant Growth Promoting Rhizobacteria.
- Dab** : acide-diaminobutyrique.
- OM** : la membrane externe.
- MDR** : Multiple drug resistance.
- MET** : microscopie électronique à transmission.
- MEB** : Le microscope électronique à balayage.
- PxB** : Polymyxine B.

Résumé

Ce document peut servir de référence à toute personne cherchant des informations sur la résistance à la colistine dans le monde et plus spécialement en Algérie. La colistine, un antibiotique de la famille des polymyxines, est considérée comme une option thérapeutique de dernière ligne pour le traitement des infections sévères causées par les bactéries à Gram négatif multirésistantes, tels que les entérobactéries. Cependant, très récemment, les entérobactéries sont devenues de plus en plus résistantes à l'action de cet antibiotique. L'émergence et la propagation de nouveaux mécanismes de résistance ne cessent de s'accroître. La résistance à la colistine peut être soit chromosomique, à travers des mutations dans les gènes régulant l'ajout des groupements cationiques (*pmrA*, *pmrB*, *phoP*, *phoQ* et *mgrB*) ou plasmidiques, codée par les gènes *mcr* (*mcr-1* à *mcr-10*) récemment décrits. Ces mécanismes de résistance ont été identifiés, partout dans le monde, chez des bactéries isolées d'animaux, d'aliments, d'exploitations agricoles, d'humains et de plantes. L'Algérie, comme les autres pays, est touchée par la résistance des entérobactéries à la colistine. Toutefois, peu de mécanismes ont été décrits ; il s'agit de résistance de type chromosomique (*Pmr A/B*, *mgr B*) et plasmidique (*mcr-1*, *mcr-3* et *mcr-8*).

Les mots clés : Entérobactéries, colistine, résistance bactérienne, *mcr*.

Abstract

This document can serve as a reference for anyone seeking information on colistin resistance in the world and especially in Algeria. Colistin, a polymyxin antibiotic, is considered as a last-line treatment option for severe infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria, such as enterobacteria. However, very recently, enterobacteria have become increasingly resistant to the action of this antibiotic. The emergence and spread of new resistance mechanisms continues to increase. Resistance to colistin can be either chromosomal, through mutations in the genes regulating the addition of cationic groups (*pmrA*, *pmrB*, *phoP*, *phoQ* and *mgrB*) or plasmid, encoded by the recently described *mcr* genes (*mcr-1* to *mcr-10*). These resistance mechanisms have been identified, all over the world, in bacteria isolated from animals, food, farms, humans and plants. Algeria, like other countries, is affected by colistin resistance in enterobacteria. However, few mechanisms have been described; they are chromosomal (*Pmr A/B*, *mgr B*) and plasmid (*mcr-1*, *mcr-3* and *mcr-8*) resistance.

Keywords: *Enterobacteriaceae*, colistin, bacterial resistance, *mcr*.

ملخص

يمكن أن تكون هذه المذكرة مرجعا لأي شخص يسعى للحصول على معلومات حول مقاومة الكوليسيتين في العالم وخاصة في الجزائر. يعتبر الكوليسيتين، وهو مضاد حيوي من نوع البوليميكسين، كخيار علاجي اخير للعدوى الشديدة الناجمة عن البكتيريا سالبة صبغة جرام المقاومة للأدوية المتعددة، مثل البكتيريا المعوية. ومع ذلك، في الآونة الأخيرة، أصبحت البكتيريا المعوية مقاومة بشكل متزايد لعمل هذا المضاد الحيوي. ولا يزال ظهور وانتشار آليات مقاومة جديدة في ازدياد. مقاومة الكوليسيتين يمكن أن تكون إما كروموسومية، من خلال الطفرات في الجينات التي تنظم إضافة مجموعات الكاتيونية (*mcr-1* إلى *mcr-10*). وقد تم تحديد آليات المقاومة هذه، في جميع أنحاء العالم، في البكتيريا المعزولة عن الحيوانات والغذاء والمزارع والبشر والنباتات. الجزائر، مثل غيرها من البلدان، تتأثر بمقاومة الكوليسيتين في البكتيريا المعوية. بين أنه لم يتم وصف سوى آليات قليلة؛ بحيث نتكلم عن مقاومة من النوع الكروموسومي (*Mgr B*، *Pmr A / B*) والبلازميدي (*mcr-1*، *mcr-3* و *mcr-8*).

الكلمات المفتاحية: البكتيريا المعوية، كوليسيتين، البكتيريا المقاومة، *mcr*.

Table des matières

Dédicace

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Résumé

Introduction	1
I. Les entérobactéries.....	2
I.1 Définition	2
I.2 Classification.....	2
I.3 Habitat.....	3
I.4 Caractères cultureux.....	3
I.5 Caractères biochimiques	3
I.5.1 Réaction d'oxydase.....	3
I.5.2 Utilisation du Citrate	4
I.5.3 Recherche de l'uréase.....	4
I.5.4 Recherche de la production d'indole.....	4
I.5.5 Recherche de la lysine décarboxylase et de la lysine désaminases	4
I.5.6 Fermentation des sucres, production du sulfure d'hydrogène et de gaz.....	4
I.5.7 Utilisation du malonate.....	5
I.5.8 Milieu au Citrate de Christensen	5
I.5.9 Recherche de l'acétoïne ou Réaction de Voges-Proskauer (VP)	5
I.5.10 Recherche de la galactosidase	5
I.6 Caractères antigéniques.....	7
I.6.1 Antigène O.....	7
I.6.2 Antigène H.....	7
I.6.3 Antigène K.....	7
I.7 Facteurs de virulence de la famille Enterobacteriaceae	8

I.7.1 Fimbriae.....	8
I.7.2 Autotransporteurs	8
I.7.3 Hémolysine.....	9
I.7.4 Sidérophores	9
I.7.5 Antigènes de surface.....	9
I.7.6 Adhésines	9
I.7.7 Ilot de pathogénicité	10
I.7.8 Éléments d'intégration et de conjugaison	10
I.8 Sensibilité des entérobactéries aux antibiotiques.....	10
I.8.1 Les Bêtalactamines	10
I.8.2 Aminosides	11
I.8.3 Quinolones/ Fluoroquinolones	12
II. Colistine.....	14
II.1 Historique.....	14
II.2 L'origine.....	14
II.3 Structure	16
II.4 Mécanisme d'action	17
II.4.1 Lyse des membranes bactériennes.....	17
II.4.2 Contact vésicule-vésicule	18
II.4.3 Formation de radicaux libres	18
II.4.4 Activité antitoxique	18
II.5 Spectre d'action.....	19
II.6 Utilisation thérapeutique	21
II.6.1 Formulation	21
II.6.2 Pharmacocinétique-pharmacodynamique.....	22
II.7 Utilisation en médecine humaine et vétérinaire	24
II.7.1 Médecine humaine.....	24
II.7.2 Médecine vétérinaire	24

III. La résistance à la colistine chez les entérobactéries.....	27
III.1 Formes de résistance	27
III.1.1 Résistance naturelle.....	27
III.1.2 Résistance acquise.....	28
III.2 Résistance à la colistine chez les entérobactéries en Algérie	36
III.2.1 La résistance chromosomique en Algérie	36
III.2.2 La résistance plasmidique en Algérie.....	37
Conclusion.....	40
Références bibliographique.....	41

Introduction

Introduction

La résistance aux antibiotiques constitue aujourd'hui l'une des plus graves menaces pesant sur la santé mondiale. L'utilisation massive et inappropriée d'antibiotiques, telles que les céphalosporines de troisième génération et les carbapénèmes, dans le traitement des infections causées par les entérobactéries a été rapidement suivie par l'émergence de souches multirésistantes et a compromis en maints cas l'utilisation de ces molécules de choix dans le traitement de ce genre d'infections (Nabti, 2020). De nouvelles formes de résistance émergent continuellement et se propagent rapidement dans le monde entier. La perte d'antibiotiques efficaces compromettra notre capacité à lutter contre les maladies infectieuses et à gérer les complications courantes chez les patients vulnérables subissant une chimiothérapie pour le cancer, la dialyse pour l'insuffisance rénale et la chirurgie, notamment la transplantation d'organes, pour lesquels la capacité à traiter les infections secondaires est cruciale.

La colistine, un antibiotique de la famille des polymyxines, est l'une des molécules de dernier recours potentiellement actives pour traiter les patients infectés par les entérobactéries multirésistantes. Son utilisation est en constante augmentation que ce soit en médecine humaine ou dans l'agriculture et l'élevage des animaux. Cependant, des formes de résistance à cet antibiotique commencent à apparaître ces dernières années. En 2015, Liu et *al.* ont décrit, pour la première fois, un gène mobile codant pour la résistance à la colistine (*mcr-1*) chez des souches d'*E. coli* (Liu et *al.*, 2016). Aujourd'hui, plusieurs autres gènes mobiles conférant une résistance à la colistine (*mcr*), ont été rapportés, dans différents pays du monde, tant chez l'homme que chez l'animal. En Algérie, on assiste à une rareté de recherches sur ce sujet, malgré son importance. Alors, nous avons tracé comme objectif, l'étude du statut de la résistance des entérobactéries à la colistine en Algérie.

Chapitre I
Les entérobactéries

I. Les entérobactéries

La répartition des microorganismes dans le monde est très diverse selon les caractéristiques de l'écosystème. L'être humain est un écosystème qui héberge les germes par excellence grâce à leurs physiologie et l'existence des conditions favorables pour la croissance des microorganismes ; parmi ces derniers, nous distinguons les entérobactéries.

I.1 Définition

Le nom "entérobactérie" (ETB) fait référence à la localisation des microorganismes dans le tube digestif et principalement dans le côlon de l'homme et des animaux (Avril et *al.*, 2000). Ces microorganismes appartiennent à la famille des *Enterobacteriaceae*. Ils sont très hétérogènes pour ce qui est de leurs pouvoirs pathogènes et de leurs écologies. Les ETB sont composées par des espèces soit parasites (*Shigella*, *Yersinia pestis*), soit commensales (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*), soit saprophytes (*Serratia marescens*, *Enterobacter cloacae*) (Joly & Reynaud, 2004).

Les ETB regroupent plusieurs genres qui ont une morphologie de bacilles à Gram négatif (BGN) de 2 à 4 µm de long sur 0,4 à 0,6 µm de large, mobiles grâce à une ciliature péritriche, mais il y a certains germes immobiles comme *Klebsiella*, *Shigella* et *Yersinia pestis* (Drame, 2001). Elles sont des aéro-anaérobies facultatifs. Les germes de cette famille sont dépourvus d'oxydase et ont la possibilité de fermenter le glucose, mais aussi la réduction de nitrate en nitrite.

I.2 Classification

Au cours des dernières années, la taxonomie des ETB a subi des modifications considérables. Dans *la huitième édition du manuel de Bergey*, la division de la famille en des tribus est principalement basées sur des réactions biochimiques (Buchanan & Gibbons, 1974). Les travaux de Brenner dans *le manuel de systématique bactériologique de Bergey* ont reconnu les études de l'ADN et nommé 20 genres et plus de 100 espèces (Brenner, 1984). Dans *la septième édition de diagnostic microbiologique de Bailey et Scott*, le regroupement des membres de la famille des *Enterobacteriaceae* en 24 genres. Ces genres contiennent des membres qui sont des pathogènes connus, dont certains sont des pathogènes opportunistes, d'autres qui peuvent être isolés à partir de cas cliniques et d'autres espèces dont le pouvoir pathogène n'est pas connu (Roberson et *al.*, 1992).

Les études récentes montrent que la famille des *Enterobacteriaceae* est composée d'environ 31 genres et plus de 140 espèces (SOMIPEV, 2017).

I.3 Habitat

Les ETB forment une importante famille de BGN. Généralement elles ont en commun une localisation préférentielle au niveau du tube digestif de l'homme et des animaux (*Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*). On les trouve aussi au niveau des voies aériennes supérieures (*Klebsiella*) et sur les organes génitaux (Isolats d'*E. coli*). Elles peuvent persister en dehors d'organismes vivants, on les rencontre dans le sol, l'eau (*Yersinia enterocolitica*, *E. coli*) et dans certains produits alimentaires (SOMIPEV, 2017).

I.4 Caractères cultureux

Les ETB se développent rapidement *in vitro* sur des milieux ordinaires, en aéro-anaérobiose. La température idéale pour la croissance de ces germes est de 37 °C, mais la culture est possible entre 20 et 40 °C pendant 24 heures (NIANDOU, 2005). Les besoins nutritionnels de cette famille sont généralement réduits, la plupart se multiplient en milieu synthétique avec une source de carbone simple comme les milieux à base du glucose. Le temps de génération des ETB est de 20 à 40 minutes selon chaque espèce (HAYETTE et *al.*, 2010).

Sur les milieux gélosés, les colonies des ETB sont habituellement lisses, brillantes, de structure homogène (type S « Smooth »). Mais la culture successive de ces germes peut donner des colonies à surface sèche, rugueuse (type R « Rough ») (Victonie, 2016).

I.5 Caractères biochimiques

L'identification du genre et d'espèce bactérienne repose d'abord sur l'étude des caractères biochimiques, qui sont le test de l'utilisation du citrate de Simmons (CS) comme seule source de carbone, la production d'uréase, la possibilité et la capacité de fermenter le glucose, la capacité à réduire les nitrates en nitrite, la fermentation du lactose, la production d'indole, la production d'acétoïne, la désamination du tryptophane (TDA) (Avril et *al.*, 2000).

I.5.1 Réaction d'oxydase

La mise en évidence de la production d'enzyme cytochrome C oxydase à partir du test d'oxydase est essentielle pour l'identification des BGN. Il permet de différencier les ETB de celles des *Pseudomonaceae* et des *Vibrionaceae* (Niang, 2003). Le test d'oxydase est souvent réalisé par des disques d'oxydase imprégnés du réactif chlorhydrate ou d'oxalate de N-diméthyl-paraphénylènediamine ou PDA. Si la bactérie possède cette enzyme respiratoire, la

forme oxydée rose violacée du PDA est produite à partir de la forme réduite incolore (Gadou, 2019).

I.5.2 Utilisation du Citrate

L'utilisation du CS comme seule source de carbone par les bactéries se traduit par un changement du potentiel d'hydrogène (pH) vers une alcalinisation du milieu qui correspond au virage de l'indicateur coloré du vert au bleu (Avril *et al.*, 2000).

I.5.3 Recherche de l'uréase

Les bactéries possèdent une enzyme active appelée l'uréase. Cette enzyme scinde l'urée en dioxyde de carbone (CO₂) et en ammoniacque (NH₃). La combinaison de ces deux substances donne du carbonate d'ammonium ((NH₄)₂CO₃). Le carbonate d'ammonium change le pH du milieu et devient alcalin, ce qui se traduit par le virage de l'indicateur coloré de l'orange vers le rose (Avril *et al.*, 2000).

I.5.4 Recherche de la production d'indole

Certaines bactéries dégradent le tryptophane grâce à une tryptophanase. Il se forme de l'indole, de l'acide pyruvique et de l'ammoniac. L'indole est de nature apolaire. Il réagit fortement avec le para-diméthylamino-benzaldéhyde (réactif de Kovacs) en milieu acide en donnant un anneau rouge qui remonte en surface (Drame, 2001).

I.5.5 Recherche de la lysine décarboxylase et de la lysine désaminases

Le milieu lysine de fer est un milieu composé de la lysine, du glucose et du fer. Les réactions biochimiques apparaissent à deux endroits, en anaérobiose (dans le culot) et en aérobie (au niveau de la pente) avec production de désaminases. Ces désaminases sont des enzymes induites qui agissent sur les acides aminés en entraînant la formation des acides cétoniques correspondants. Les acides formés ont la propriété de se lier aux ions de fer et de créer des complexes colorés. Le virage de la pente du violet vers le jaune traduit par la production d'une lysine désaminase sécrétée par la bactérie. Par contre, l'absence de virage du culot traduit par la production d'une lysine décarboxylase bactérienne (BAKHOUM, 2004).

I.5.6 Fermentation des sucres, production du sulfure d'hydrogène et de gaz

Le milieu de culture Kligler-Hajna permettant la recherche de l'activité fermentaire du glucose et du lactose ; la production du sulfure d'hydrogène (H₂S), aussi la production de gaz chez les ETB. La fermentation du glucose par la bactérie est mise en évidence par un virage du culot du rouge vers le jaune tandis que le virage de la pente au jaune indique la décomposition de lactose. Par ailleurs, la mise en évidence de la production de sulfure d'hydrogène est

effectuée par une coloration noire dans le culot avec la présence de bulles d'air ou le décollement du culot indique la production de gaz (Avril et *al.*, 2000).

I.5.7 Utilisation du malonate

Le malonate inhibe les réactions du cycle de Krebs. Sauf les bactéries qui peuvent utiliser le cycle glyoxalique sont capables de se développer sur un milieu au malonate. L'utilisation du malonate s'accompagne d'une libération des ions d'hydroxyle (OH⁻) alcalinisant.

I.5.8 Milieu au Citrate de Christensen

Le milieu Citrate de Christensen (CC) contient une petite quantité de glucose et une source d'azote organique extrait de la levure. Dans ces conditions, certaines bactéries qui n'utilisent pas le CS sont capables d'utiliser le CC. La formation d'ions hydroxyle (OH⁻) alcalinise le milieu (virage du jaune au rose) montre que les bactéries dégradent le CC (Joly & Reynaud, 2004).

I.5.9 Recherche de l'acétoïne ou Réaction de Voges-Proskauer (VP)

La formation de l'acétylméthyl carbinol (AMC) ou acétoïne se fait soit à partir de deux molécules d'acide pyruvique, soit à partir du glucose. En présence d'une base forte, l'acétoïne donne une coloration rouge en milieu très oxygéné (Avril et *al.*, 2000).

I.5.10 Recherche de la galactosidase

Le test à l'Ortho-NitroPhényl β-D-Galactopyranoside (ONPG) permet la recherche de la β-galactosidase. C'est une enzyme qui catalyse la dégradation du lactose. L'utilisation du lactose par la bactérie nécessite deux enzymes, le lactose perméase qui permet la pénétration du lactose dans la bactérie et la β-galactosidase qui catalyse l'hydrolyse du lactose en glucose et galactose. La β-galactosidase est une enzyme inductible, c'est-à-dire qu'elle n'est synthétisée par la bactérie que lorsque celle-ci est en présence de son substrat. L'ONPG est un substrat synthétique, proche du lactose, capable de pénétrer dans la bactérie sans perméase (Avril et *al.*, 2000).

Les caractères biochimiques différentiels de certaines entérobactéries sont illustrés dans le **tableau 1**.

Tableau 1 : Caractères biochimiques des ETB les plus fréquemment rencontrés (AJDAKAR, 2015).

	<i>Escherichia</i>	<i>Citrobacter</i>	<i>Enterobacter</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>Serratia</i>	<i>Salmonella</i>	<i>Shigella</i>	<i>Proteus</i>	<i>Providencia</i>	<i>Yersinia</i>
Glucose	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Lactose	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
Test à l'ONPG	+	+	+	+	+	-	+/-	-	-	+
Indole	+	-	-	+/-	-	-	+/-	+/-	+	+/-
VP (Acétoine)	-	-	+	+	+	-	-	-	-	+
Citrate	-	+	+	+	+	+/-	-	+/-	+	-
Mobilité	+	+	+	-	+	+	-	+	+	+
Uréase	-	-	-	+	-	-	-	+	-	+
TDA	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-
H₂S	-	+/-	-	-	-	+	-	+/-	-	-

ONPG = Ortho NitroPhényl Galactoside ; VP = Voges Proskauer ; TDA = Tryptophane désaminase ; H₂S = Hydrogène sulfureux ; (+) = positif ; (+/-) = variable ; (-) = négatif ; *: à une température de 20°C.

I.6 Caractères antigéniques

L'étude des caractères biochimiques ou antigéniques de chaque genre n'est pas possible, il faut donc spécifier l'étude sur les espèces. Toutes les ETB possèdent des antigènes (Ag) de paroi (somatiques) ou Ag O. Les germes mobiles de la famille *Enterobacteriaceae* possèdent en plus des Ag de flagelle (flagellaires) ou Ag H. Enfin, d'autres possèdent un Ag d'enveloppe ou Ag K (**Figure 1**).

I.6.1 Antigène O

L'Ag O est l'endotoxine des BGN. Il est composé de lipopolysaccharides (LPS) complexes, très toxiques, capables de provoquer, dans l'organisme humain, des fièvres, leucopénie, bradycardie, hypotension et choc, coagulation intravasculaire disséminée et mort. Cet Ag est constitué d'une mosaïque d'antigènes dont certains sont des constituants communs à toutes les ETB et germes apparentés, et d'autres, des constituants spécifiques de chaque espèce. On peut identifier ces Ag par plusieurs techniques dont la plus courante est l'agglutination sur lame avec des sérums spécifiques (Bactériologie, 2003).

Au cours d'une infection par les ETB, il y a une lyse bactérienne et libération d'Ag O. Sa toxicité entraîne un certain nombre d'effets physiopathologiques. Etant antigénique, il entraîne aussi la production d'anticorps (Ac) spécifiques anti O (Bactériologie, 2003).

I.6.2 Antigène H

L'Ag H est de nature protéique, pas toxique. Il est constitué comme l'Ag O d'une mosaïque d'Ag avec des composants communs à toutes les ETB mobiles et des composants spécifiques à chaque espèce. On peut les mettre en évidence par agglutination sur lame avec des sérums spécifiques (Kaper et *al.*, 2004).

Au cours d'une infection par les ETB, il y a formation d'Ac anti H. Ces Ac ne sont pas neutralisants (n'ont pas d'effet protecteur), peuvent être dosés et permettent alors, avec les Ac anti O, de faire le sérodiagnostic des infections à ETB (Bactériologie, 2003).

I.6.3 Antigène K

Ce sont des Ag capsulaires, de nature polysaccharidique. Ils masquent l'agglutination par les Ac anti O qui peut être restituée après chauffage de la souche car ils sont détruits par ébullition. Ce sont des antigènes de surface (Kaper et *al.*, 2004).

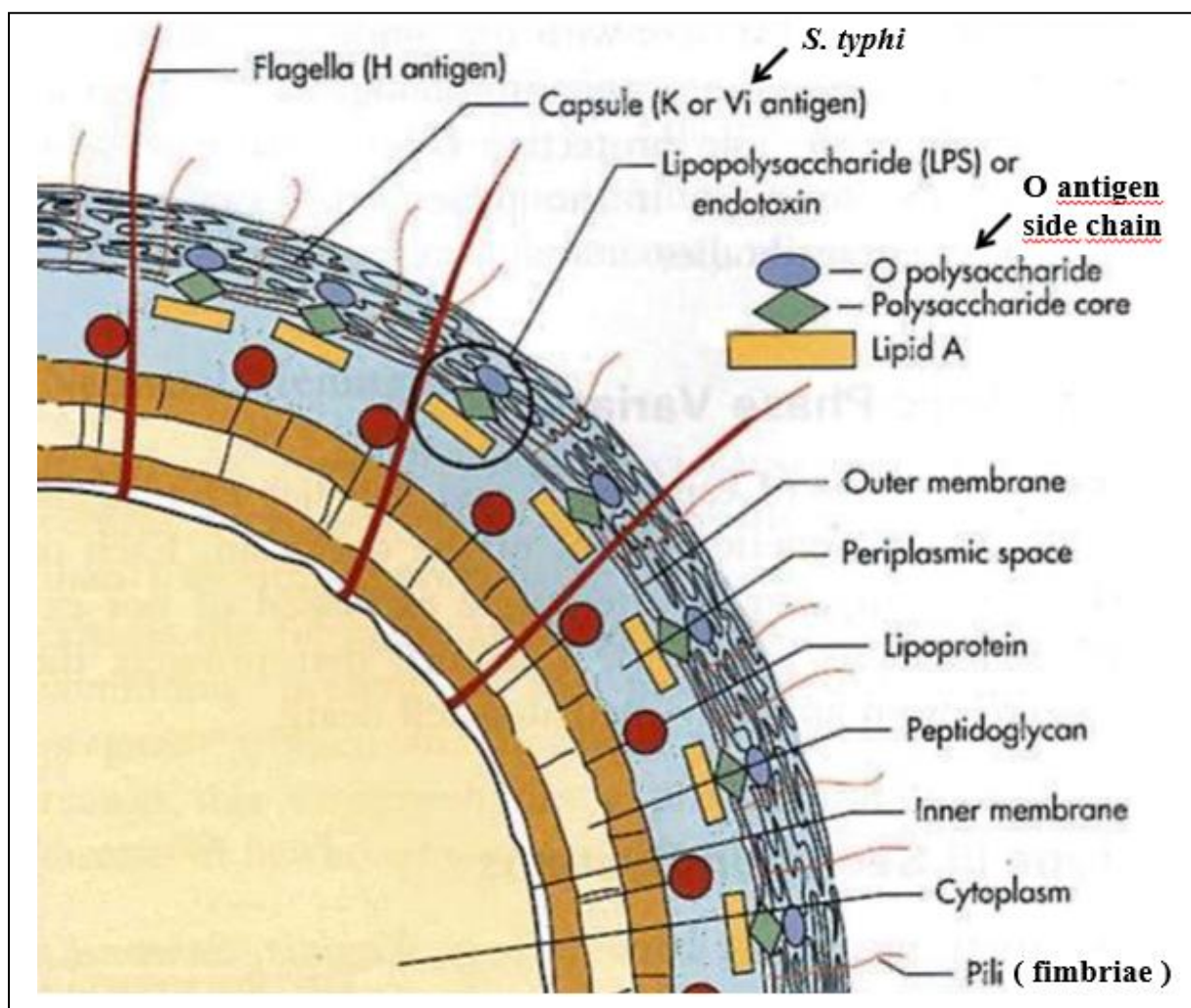


Figure 1 : la structure antigénique des ETB (Chatin, 2016).

I.7 Facteurs de virulence de la famille Enterobacteriaceae

I.7.1 Fimbriae

Les fimbriae ou les pili sont des hétéropolymères d'environ 1 µm de longueur et de 5 à 10 nm de diamètre (Kaper et al., 2004). Ils sont exprimés par les souches UPEC en plusieurs types (type 1, type P, F1C et type S). La bactérie a besoin de ces fimbriae pour coloniser les surfaces. Chaque souche a des propriétés spécifiques pour exprimer ce facteur comme le support génétique et la phase où la bactérie se trouve (High et al., 1988).

I.7.2 Autotransporteurs

Les autotransporteurs sont des protéines capables de s'autosecréter à travers la membrane d'une BGN grâce à un mécanisme appelé sécrétion de type V. Il existe plusieurs autotransporteurs dont des toxines, des hémagglutinines, des cytotoxines et les Serine Protease AutoTransporteurs des *Enterobacteriaceae* (SPATEs) (Restieri et al., 2007).

I.7.3 Hémolysine

L'hémolysine est une toxine "Repeats-In-ToXin" (RTX). La production des RTX s'effectue par des BGN. Elles sont caractérisées par des répétitions dans la séquence protéique même aussi par un système de sécrétion de type 1 (T1SS). Chaque fragment de ces séquences répétées est riche en aspartate et glycine. Les RTX sont composées d'un regroupement de gènes comprenant la toxine RTX, une enzyme appelée acyltransférase permet d'activer la toxine et les protéines du système de sécrétion de type 1. Pratiquement, ces gènes sont localisés sur des îlots de pathogénités (Smith et *al.*, 2015).

I.7.4 Sidérophores

Les sidérophores sont des molécules à faible poids moléculaire (500 à 1500 Daltons) ayant une forte affinité pour le fer oxydé. Ce sont des chélateurs de fer, elles permettent à la bactérie d'obtenir le fer pour ses besoins physiologiques. Généralement, les sidérophores sont des facteurs de virulence essentiels dans la majorité des bactéries pathogènes à Gram négatif. Le fer est un élément essentiel à la bactérie, le fer ferreux (Fe^{2+}) étant toxique et le fer ferrique (Fe^{3+}) insoluble, il y a donc une faible quantité de fer libre disponible chez l'hôte infecté. Les bactéries sont en compétition entre elles pour le gagner, mais aussi il y a une compétition entre les bactéries avec les systèmes de défense de l'hôte tels que la transferrine et la lactoferrine (Holden & Bachman, 2015).

I.7.5 Antigènes de surface

Deux types d'Ags sont identifiés à la surface de *K. pneumoniae*. Le premier est l'Ag O. Le second est l'Ag capsulaire K (Fatma, 2014).

I.7.6 Adhésines

Les adhésines sont des molécules essentiels pour la première étape d'un processus infectieux (Fatma, 2014). Les propriétés d'adhésion des ETB sont généralement médiées par différents types de pili ou fimbriae. Ils sont formés de différentes sous-unités. Les deux types de fimbriae les plus rencontrés chez *K. pneumoniae* sont le type 1 et le type 3 (Gassama Sow, 2004). Les fimbriae de type 1 sont les boucups plus connus et sont présents chez la plupart des ETB. Ils ont une grande capacité d'adhésion et sont impliqués dans la colonisation des tractus respiratoire et urinaire (Struve et *al.*, 2008).

Le type 3 des fimbriae est moins connu. Ils sont impliqués dans la fixation de *K. pneumoniae* à différents types cellulaires, par exemple aux épithéliums urinaires et respiratoires. Leurs propriétés dirigent la formation d'un biofilm et à la participation dans les physiopathologie des infections urinaires sur sonde (Sebghati et *al.*, 1998).

I.7.7 Ilot de pathogénicité

C'est un grand fragment d'ADN chromosomique de 35 à 45 kb. Il possède les gènes de virulence. Ce fragment s'insère au niveau de la terminaison 3' du gène de l'ARN_t. Cet îlot contient de nombreux gènes qui entrent dans le fonctionnement cellulaire et de capter le fer (Carniel, 1999).

I.7.8 Éléments d'intégration et de conjugaison

Le transfert horizontal de gènes intra-espèces et inter-espèces joue un rôle essentiel dans l'évolution et la capacité d'adaptation des bactéries (De la Cruz & Davies, 2000), par exemple le passage des gènes, la réponse rapide aux conditions défavorables. Il est composé de trois mécanismes la transformation, la transduction et la conjugaison (Hacker & Kaper, 2000).

I.8 Sensibilité des entérobactéries aux antibiotiques

Plusieurs classes d'antibiotiques, telles que les Bêtalactamines, les aminosides et les quinolones, sont utilisées dans le traitement des infections causées par des entérobactéries.

I.8.1 Les Bêtalactamines

Les bêtalactamines (β -lac) sont la famille d'antibiotiques la plus importante selon le nombre et la diversité des molécules utilisables dans la lutte contre les infections bactériennes (**Figure 2**). Il y a plusieurs types de β -lac qui se distinguent par leur spectre d'activité et leurs propriétés en pharmacologie (Nauciel & Vildé, 2005).

➤ Mécanisme d'action des β -lac :

- Inhibent la synthèse de la paroi bactérienne (peptidoglycane) par un blocage des protéines de liaison à la pénicilline (PLP).

➤ Les entérobactéries peuvent développer plusieurs mécanismes de résistance aux β -lac, à savoir (Galleni et *al.*, 1995; Lakaye et *al.*, 1999) :

- Modification de la cible de la protéine liant à la pénicilline, donc les bactéries deviennent moins sensibles aux β -lacs tout en gardant une activité physiologique normale ;
- Inactivation des β -lacs par la synthèse d'enzymes (bêtalactamases) ;
- Acquisition ou surproduction des pompes à efflux qui peuvent tirer l'antibiotique hors de la cellule, aussi contre le gradient de concentration ;
- Modification des porines, ce qui ralentit la vitesse de diffusion des β -lacs à travers la membrane externe.

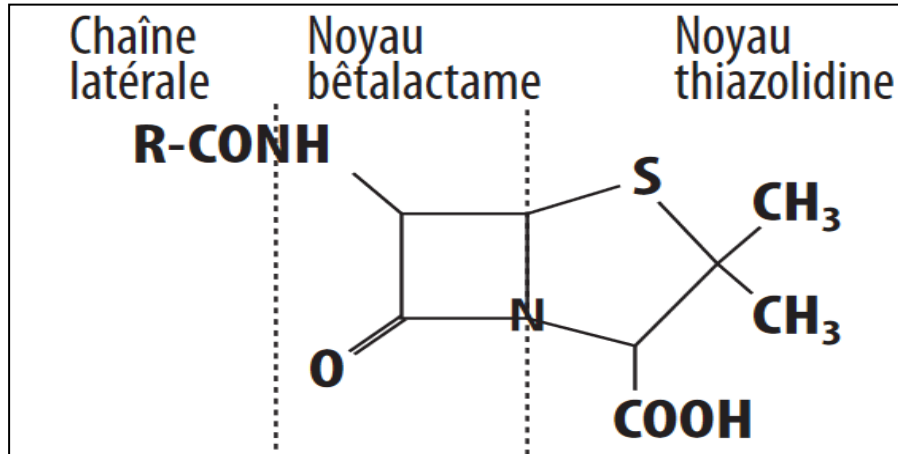


Figure 2 : Structure générale des β -lac (Polard, 2006).

I.8.2 Aminosides

Les aminosides ou aminoglycosides sont des molécules naturelles produites par des actinomycètes ou obtenus par hémisynthèse. La composition de cette famille d'ATB est basée en principe de deux acides aminés ou plus liés à un noyau hexose par une liaison glycosidique (Mingeot-Leclercq et *al.*, 1999) (**Figure 3**). Ce sont des oligosaccharides d'une nature basiques, polaires et hydrophiles.

Les aminosides ont un large spectre antibactérien particulièrement contre les BGN. Elles sont majoritairement bactéricides à cause de leurs action rapide et dose dépendante qui constitue l'un de leurs propriétés thérapeutiques (Vakulenko & Mobashery, 2003).

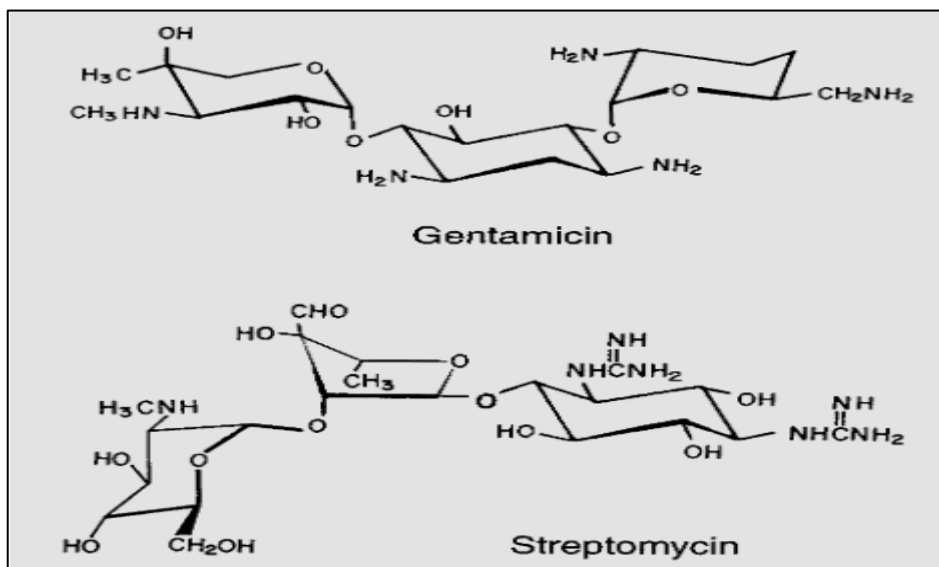


Figure 3 : Structure de gentamicin et streptomycin (Forge & Schacht, 2000).

➤ Mécanisme d'action des aminosides :

Les aminosides se pénètrent dans les BGN en traversant la paroi puis la membrane cytoplasmique. Ils se fixent sur les ARN_r 16S de la sous-unité 30S du ribosome en entraînant une altération de la synthèse protéique (Boussekey & Alfandari, 2007).

➤ Mécanismes de résistance des entérobactéries au aminosides :

- Incapacité à pénétrer dans la cellule (Résistance acquise ou naturelle), imperméabilité de la membrane externe ou altération du transport actif à travers la membrane cellulaire.
- Modification de la cible ribosomale : mutation d'un gène codant pour la protéine ribosomale S12 ou pour l'ADN ribosomal 16S.
- Inactivation de l'antibiotique par la sécrétion d'enzymes.

I.8.3 Quinolones/ Fluoroquinolones

Les quinolones doivent leur découverte à la recherche sur la chloroquine. La 7-chloroquinoléine a été grandement utilisée pour le traitement des infections urinaires. Généralement, le spectre élargi d'activité, une bonne biodisponibilité orale, une bonne pénétration tissulaire caractérisent les quinolones (Larouche, 2001). A propos des fluoroquinolones, ils sont caractérisés par la présence d'un atome de fluor en position 6 et d'un cycle azoté, le plus souvent une pipérazine, en position 7 (Courvalin, 1997) (**Figure 4**).

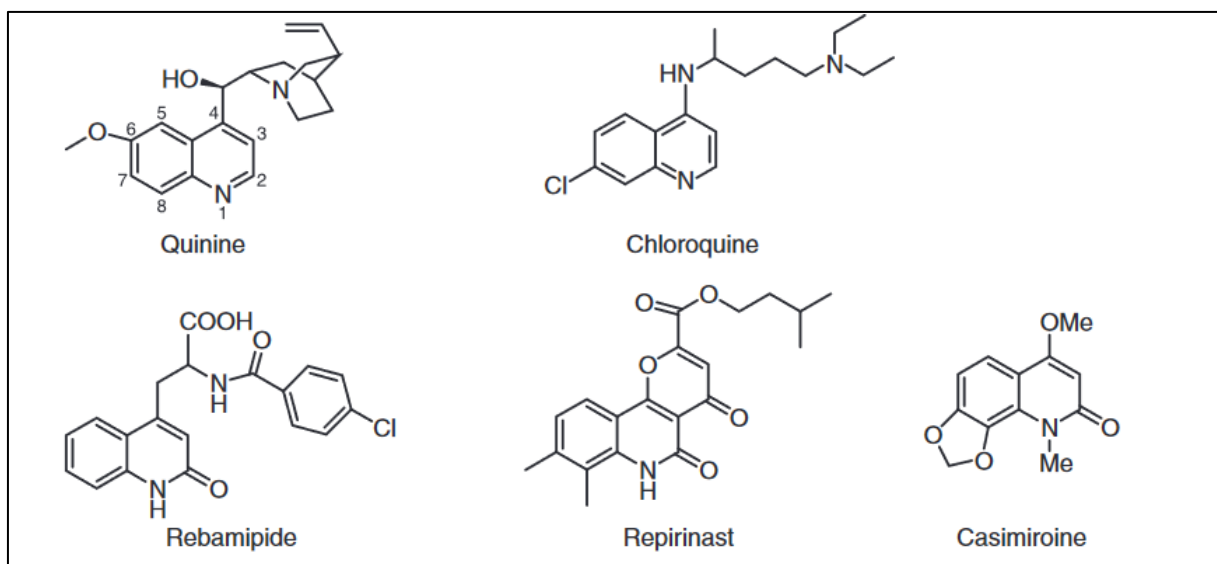


Figure 4 : Structure de différentes classe de Quinolone (Heeb et *al.*, 2011).

➤ Mécanisme d'action des quinolones et les fluoroquinolones :

Les cibles principales des fluoroquinolones sont les enzymes bactériennes ADN gyrase ou topoisomérase II et la topoisomérase IV (Muylaert & Mainil, 2013). Les fluoroquinolones interagissent avec le complexe ADN-enzyme pour créer des modifications de conformation qui aboutissent à l'inhibition de l'activité enzymatique. Le nouveau complexe fluoroquinolone-enzyme-ADN empêche la progression de la fourche de réplication d'ADN bactérienne (Hooper, 2000).

- Mécanismes de résistance des entérobactéries aux quinolones et les fluoroquinolones :
 - L'apparition des mutations ponctuelles peuvent changées les enzymes de réplication pour diminuer l'affinité de l'antibiotique pour sa cible (la résistance chromosomique).
 - Modification sur les porines membranaires et les pompes d'efflux pour bloquer la pénétration de l'antibiotique.
 - la protection de la cible due aux protéines Qnr, l'inactivation enzymatique due à l'acétyltransférase AAC(6')-Ib-cr et l'efflux actif médié par la pompe QepA (la résistance plasmidique) (Cattoir, 2012).

Chapitre II

Colistine

II. Colistine

II.1 Historique

La colistine est un ancien antibiotique découvert en 1940, il a été utilisée pour la première fois en 1950 sous forme de formulation intraveineuse. En 1959, la FDA américaine a approuvé la colistine, comme agent antimicrobien, pour le traitement de divers types d'infections, en raison de son activité bactéricide contre les bactéries à Gram négatif (BGN) (El-Sayed Ahmed et *al.*, 2020). Cependant, l'utilisation clinique de la colistine a été largement abandonnée dans les années 1970, principalement, en raison des effets néphrotoxiques et neurotoxiques sur l'homme (Grégoire et *al.*, 2017) dus à l'utilisation de doses élevées (Mitra et *al.*, 2020). Au cours des deux dernières décennies, l'intérêt clinique pour les polymyxines a augmenté en raison de l'émergence de bactéries Gram-négatives extrêmement résistantes aux médicaments (Nation et *al.*, 2015). La colistine est actuellement considérée comme une défense de dernière ligne contre les "super-bactéries" à Gram négatif problématiques, notamment les *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*, qui sont classées dans la catégorie "Urgent" ou "Sérieux" (Tran et *al.*, 2016). Bien que la colistine soit un médicament de réserve pour les infections à GNB, elle est désormais de plus en plus utilisée comme antibiotique autonome pour le traitement des infections MDR-GNB résistantes aux antibiotiques de première ligne, à la fois dans les infections systémiques et oculaires (Mitra et *al.*, 2020).

II.2 L'origine

La colistine, également appelée polymyxine E, appartient au groupe des antibiotiques polymyxines (Ordooei Javan et *al.*, 2015). Les polymyxines sont des antibiotiques naturellement produits par différentes espèces de *Paenibacillus polymyxa* (**Figure 5**). Cinq classes chimiques (A, B, C, D et E) sont décrites, mais seuls deux composés sont utilisés en thérapeutique : la polymyxine B et la polymyxine E (Dortet et *al.*, 2016). *Paenibacillus polymyxa* (anciennement connu sous le nom de *Bacillus polymyxa*) est une rhizobactérie qui favorise la croissance des plantes (PGPR). C'est une bactérie à Gram positif, aérobie, en forme de bâtonnets et formant des endospores (Kim et *al.*, 2016).

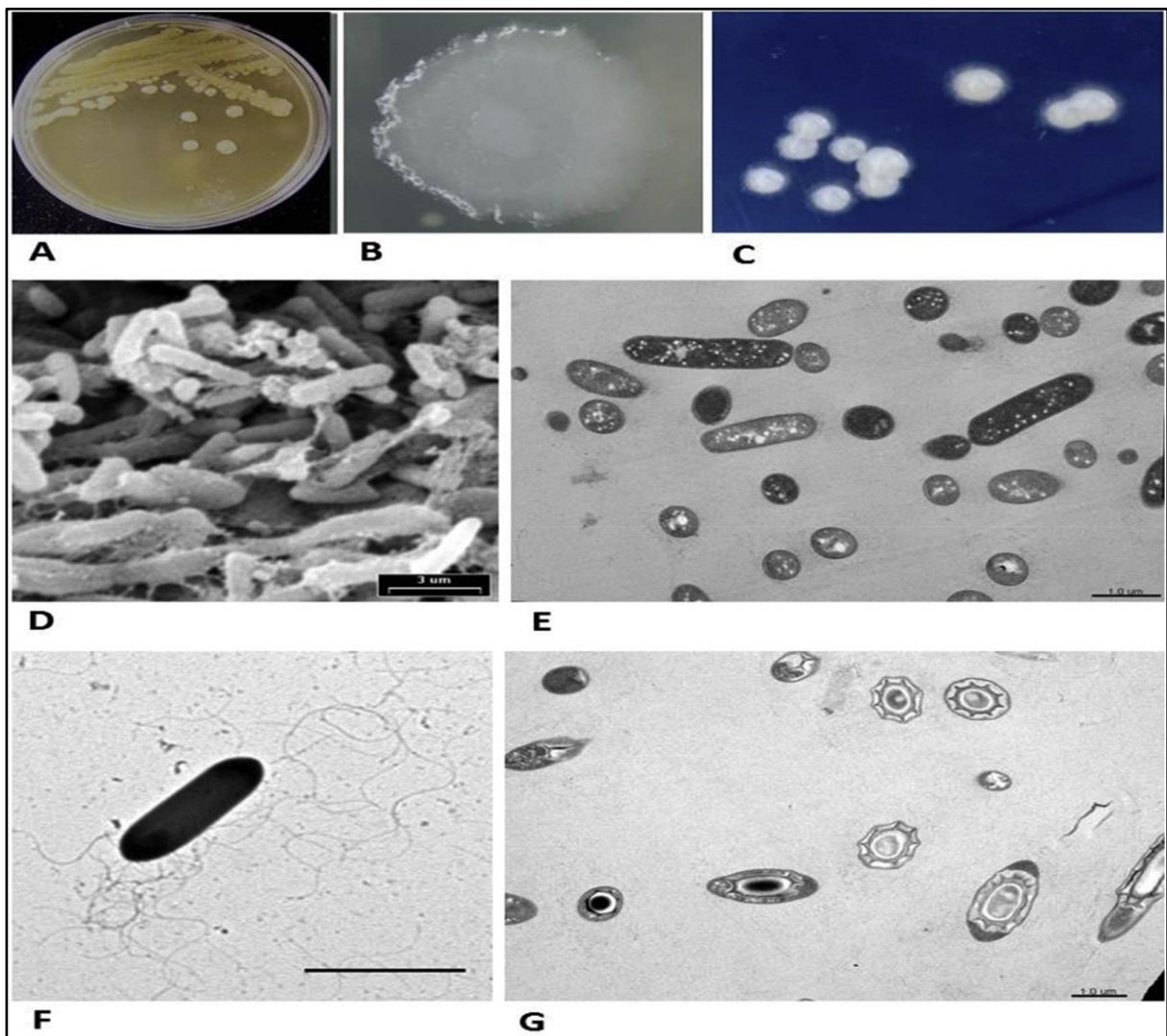


Figure 5 : Observation de *Paenibacillus polymyxa* GBR-1 cultivé pendant 2 jours (Kim et al., 2016).

(A) Gélase à l'infusion de cerveau et de cœur (B) gélase à l'amidon modifié (C) gélase au dextrose de pomme de terre (PDA) (D) Le microscope électronique à balayage (MEB) montre des bactéries en forme de bâtonnets. (E) Cellules végétatives, dont certaines sont en cours de division cellulaire (F) Cellules bactériennes en forme de bacille avec des flagelles. (G) Les cellules bactériennes observées par microscopie électronique à transmission (MET) sont principalement des cellules portant des endospores.

II.3 Structure

La colistine est un antibiotique polypeptidique de la famille des polymyxines, contenant, plus de 30 composants (Fan et *al.*, 2021), synthétisés de manière non ribosomique. La colistine a un poids moléculaire de 1750 Da, elle est constituée d'un heptapeptide (des polypeptides cationiques) cyclique avec une chaîne latérale tripeptidique acylée à l'extrémité N par une queue d'acide gras (**Figure 6**). Il est à noter que l'hydrophobicité du segment N-terminal d'acide gras est responsable de la toxicité inhérente et influe grandement sur l'activité antimicrobienne de la molécule (Bialvaei et Samadi Kafil, 2015). La structure chimique est dotée, donc de deux propriétés, l'une, hydrophile (grâce aux groupements amines libres des acides L-2, 4-diaminobutyriques) et l'autre, lipophile (grâce à leur acide gras et aux acides aminés en position 6 et 7 du cycle heptapeptidique). Ses deux propriétés permettent l'interaction avec la cible pour initier l'activité antibiotique (Dortet et *al.*, 2016). La colistine et la polymyxine B ont le même cycle heptapeptidique à l'exception d'un acide aminé, qui est la leucine pour la colistine et la phénylalanine pour la PxB (Jayol, 2018).

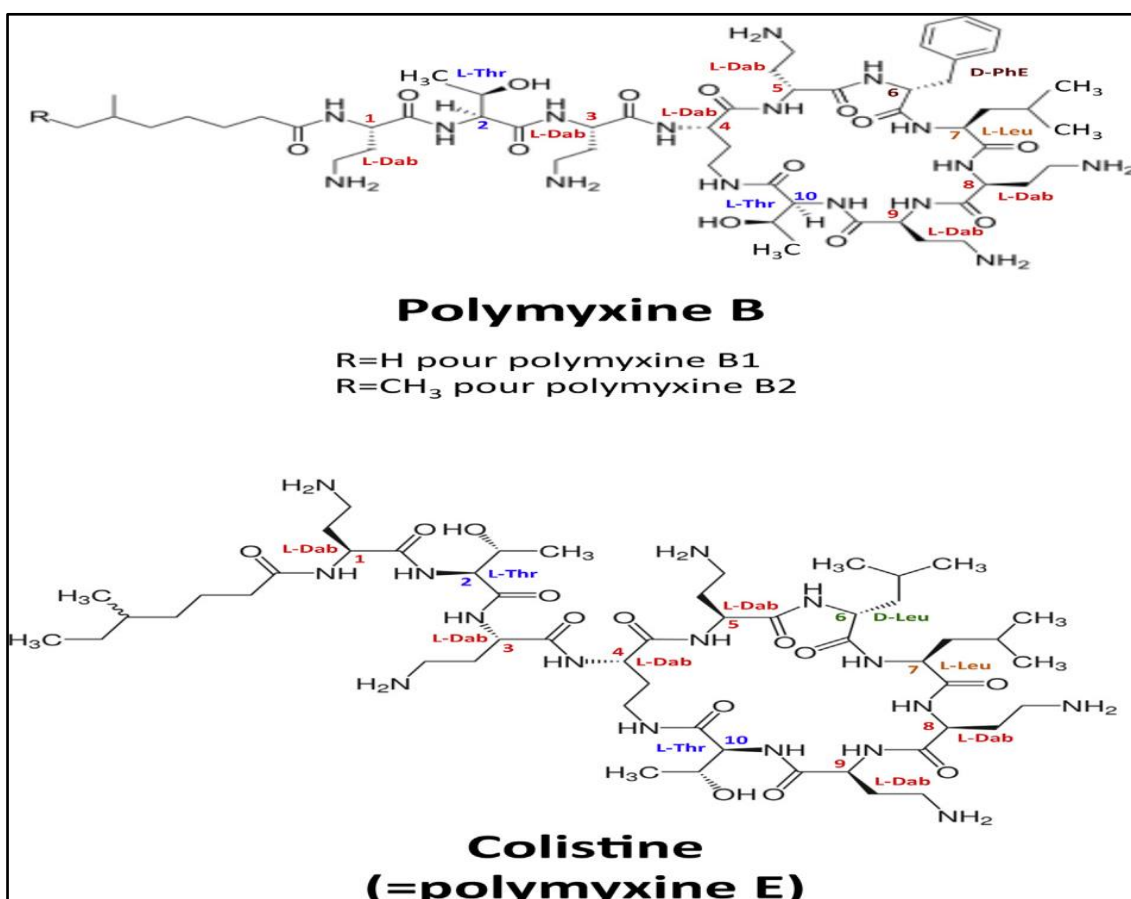


Figure 6 : Structure chimique de la polymyxine B et de la colistine (Dortet et *al.*, 2016).

II.4 Mécanisme d'action

La colistine est un antibiotique bactéricide (Mass, 2018). Les lipopolysaccharide (LPS) situés au niveau de la membrane externe des bactéries à Gram négatif constituent la cible principale de la colistine (Newton-Foot et *al.*, 2017). La plupart des recherches sur les mécanismes d'action des polymyxines ont été réalisées avec la polymyxine B, mais les similitudes entre les structures chimiques de la polymyxine B et de la colistine laissent penser que leurs mécanismes d'action sont identiques (Grégoire et *al.*, 2017). Cependant, les mécanismes d'action des polymyxines ne sont pas totalement clairs, la plupart des recherches évoquent trois mécanismes, qui se terminent tous par la mort de la bactérie (Dortet et *al.*, 2016) :

- Lyse des membranes bactériennes (voie principale).
- Contact vésicule-vésicule.
- Formation de radicaux libres.

II.4.1 Lyse des membranes bactériennes

On parle d'une interaction électrostatique entre le résidu acide-diaminobutyrique (Dab) de la polymyxine chargée positivement d'un côté et les groupes phosphates de la membrane lipidique A du LPS chargée négativement (Poirel et *al.*, 2017). De manière compétitive, le calcium (Ca^{2+}) et le magnésium (Mg^{2+}) des groupes phosphates des LPS sont déplacés et la colistine interagit de manière électrostatique avec la membrane externe des BGN (Grégoire et *al.*, 2017). La colistine peut alors s'insérer dans la membrane externe, Les LPS sont donc déstabilisés, ce qui augmente la perméabilité de la membrane bactérienne, la fuite de constituants cellulaires, et ainsi la lyse de la bactérie (**Figure 7**) (Poirel et *al.*, 2017).

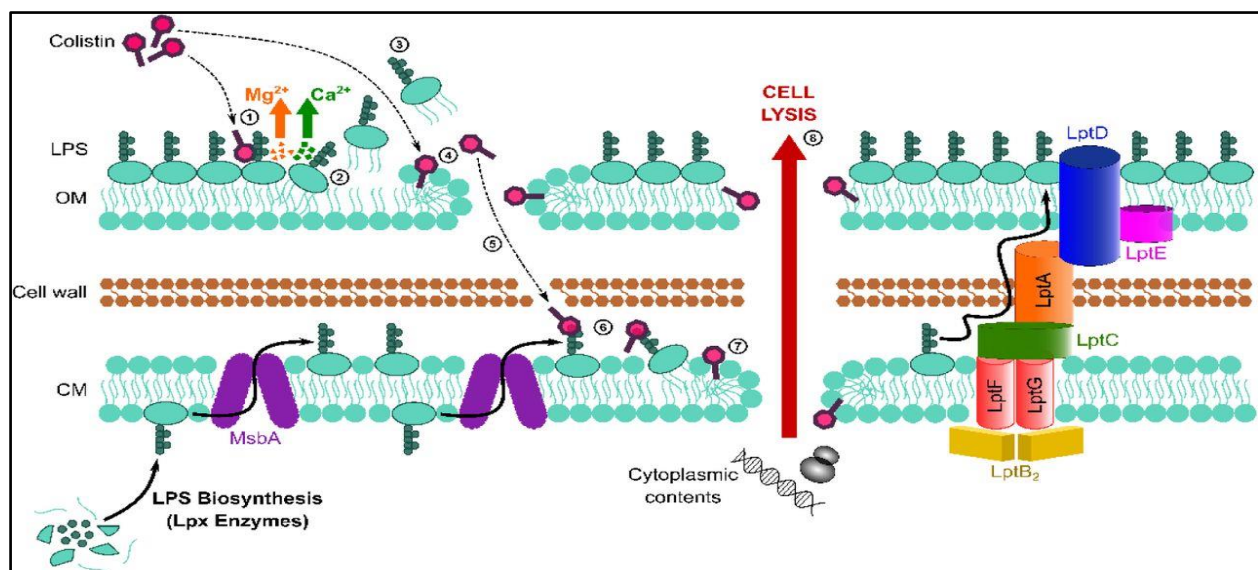


Figure 7 : La colistine tue les bactéries en ciblant les LPS (Sabnis et *al.*, 2020).

II.4.2 Contact vésicule-vésicule

La spécificité structurale de l'échange direct vésicule-vésicule de phospholipides par des contacts moléculaires stables formés par l'antibiotique PxB est caractérisé par des méthodes cinétiques et spectroscopiques (Cajal et *al.*, 1996). La structure de la membrane externe qui est composée d'une couche interne uniquement phospholipidique et d'une autre externe contenant essentiellement les LPS, donne une chance aux polymyxines pour se lier aux phospholipides anioniques composant à la fois le feuillet interne de la membrane externe et le feuillet externe de la membrane interne de la bactérie (Dortet et *al.*, 2016). Les contacts moléculaires inter membranaires entre les vésicules anioniques sont formées par un petit nombre de molécules PxB. [Molécules PxB : La PxB est un décapeptide amphipathique cyclique avec cinq chaînes latérales chargées positivement et une chaîne acyle à l'extrémité N-terminale.].

Des amas plus grands contenant plusieurs vésicules sont formés où chaque vésicule peut établir des contacts multiples si les conditions le permettent (Cajal et *al.*, 1996). Ce contact de lipides entre les deux membranes (externe et interne) induit une perte de spécificité dans la composition des membranes. Ceci aboutirait à un déséquilibre osmotique responsable de la lyse de la bactérie (Clausell et *al.*, 2007).

II.4.3 Formation de radicaux libres

En raison de l'accumulation des radicaux hydroxydes, la polymyxine peut induire la mort de la bactérie (Dortet et *al.*, 2016). Dans certains cas les polymyxines peuvent induire un stress oxydatif, entraînant la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) telles que des ions super-oxydes (O_2^-), du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et des radicaux hydroxydes (OH) (Imlay, 2013). En fin de compte, la concentration de radicaux hydroxydes atteint des niveaux qui ne peuvent pas être contrôlés, et les conséquences qui s'ensuivent sont la mort de la cellule (les dommages oxydatifs ultérieurs à l'ADN, aux lipides et aux protéines).

II.4.4 Activité antitoxique

Les activités des polymyxines ne sont pas seulement limitées à l'action antibiotique, mais elles agissent, aussi, comme anti-endotoxine (Magréault, 2019). En effet, en se fixant au LPS, les polymyxines neutralisent également le lipide A, composé toxique permettant l'ancrage du LPS dans la membrane externe (Dortet et *al.*, 2016).

II.5 Spectre d'action

L'activité de la colistine est observée chez la majorité des espèces d'entérobactéries (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Citrobacter spp*, *Salmonella spp*, *Shigella spp* et *Yersinia pseudotuberculosis*) (**Tableau 2**) (Jayol, 2018), et la plupart des BGN aérobies (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*). Il est connu pour sa propriété bactéricide concentration dépendante (Mass, 2018). La colistine a également été signalée comme potentiellement active contre plusieurs espèces de mycobactéries, notamment, *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium phlei* et *Mycobacterium smegmatis* (Falagas et Kasiakou, 2005). En général, les polymyxines présentent une activité réduite contre les bactéries à Gram positif, car elles ne se fixent pas favorablement à l'acide lipoteichoïque présent dans la paroi cellulaire (El-Sayed Ahmed et al., 2020). Elles sont, aussi, inefficaces sur les Cocci à Gram négatif (Mass, 2018).

Certaines espèces comme *Hafnia spp*, *Proteus spp*, *Providencia spp.*, *Morganella spp.* et *Serratia spp* sont naturellement résistantes à la colistine (Jayol et al., 2017).

Tableau 2 : Spectre antimicrobien et concentration minimale inhibitrice (CMI) du peptide purifié (colistines A et B) produit par *Paenibacillus polymyxa* (Naghmouchi et al., 2012).

<i>Les souches indicatrices</i>	<i>sources</i>	<i>Les milieux de culture utilisés</i>	<i>Zone d'inhibition attribuée au peptide purifié (colistine A et B) à (5 g/ml)</i>	<i>CMI (g/ml)</i>
<i>Listeria ivanovii</i>	HPB28	TSB	-	2.5-5
<i>L. monocytogenes</i>	LSD530	TSB	-	5-10
<i>Escherichia coli</i>	MC 4100	TSB	++	0.13-0.26
<i>E. coli O157:H7</i>	ATCC 35150	TSB	++	0.13
<i>E. coli</i>	ATCC 25922	TSB	++	0.13
<i>E. coli</i>	RR1	TSB	+++	0,13
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 19442	TSB	+++	0.52
<i>P. xuorescens</i>	LRC R73	TSB	+++	0,162
<i>Lactococcus lactis</i>	UL719	MRS.	-	-
<i>Paenibacillus polymyxa</i>	ATCC 43865	MRS	-	-
<i>Pediococcus acidilactici</i>	UL5	MRS.	-	-
<i>Salmonella enterica</i>	UL	TSB	+	0.04-2.08
<i>Staphylococcus aureus</i>	Scott A3	TSB	-	-

-: Aucune inhibition à des concentrations allant jusqu'à 5 µg/ml ; + : Diamètre de la zone d'inhibition 10 ±2 mm ; ++ : Diamètre de la zone d'inhibition 16 ±2 mm ; +++ : Diamètre de la zone d'inhibition 28 ±2 mm.

II.6 Utilisation thérapeutique

II.6.1 Formulation

Le monde est confronté à la menace croissante de l'émergence de bactéries Gram négatif multi résistantes, en particulier *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, dont certains isolats sont résistants à presque tous les antibiotiques actuellement disponibles (Li, 2005), à l'exception de la colistine qui est considéré comme la polymyxine la plus utilisée en pratique clinique, sous la forme de son prodrogue inactive et moins toxique (Ortwine et *al.*, 2015), il existe deux formes de colistine disponible dans le commerce, à savoir le sulfate de colistine (**Figure 9**) pour un usage topique, et le méthanesulfonate de colistine de sodium (CMS) connu aussi sous le terme colistiméthate de sodium (**Figure 8**) pour l'inhalation et l'utilisation parentérale (Zabidi et *al.*, 2020). Le colistiméthate de sodium est moins puissant et moins toxique que le sulfate de colistine. Il est produit par la réaction de colistine avec du formaldéhyde et du bisulfite de sodium (Falagas & Kasiakou, 2005).

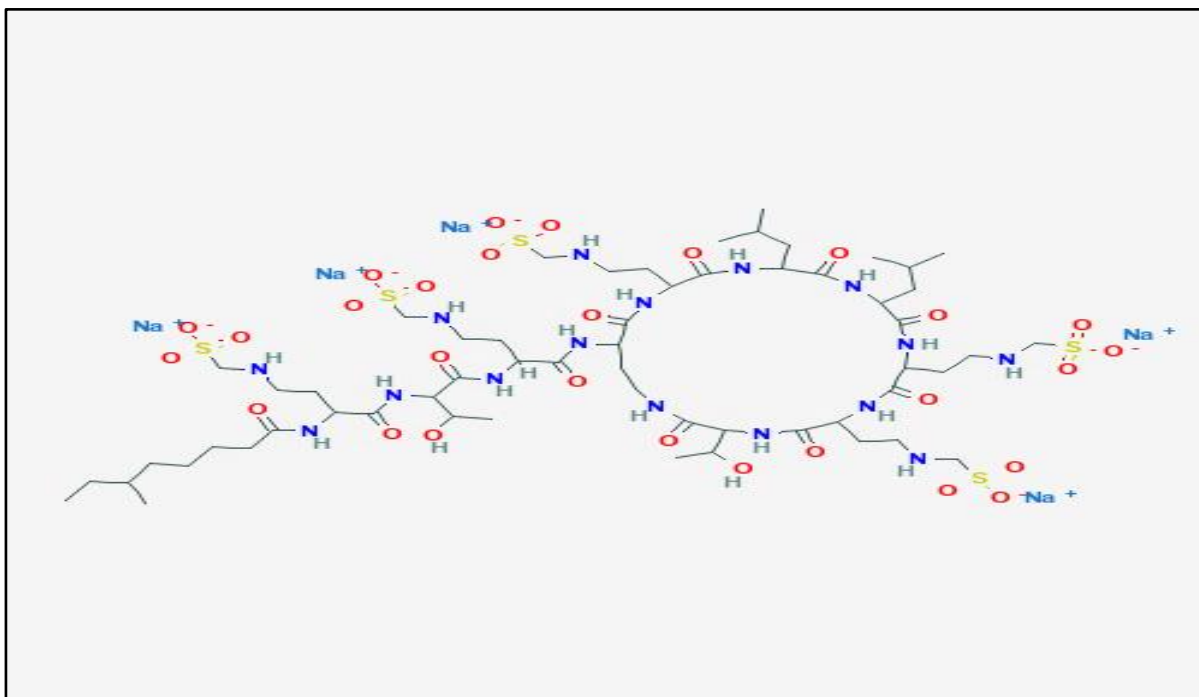


Figure 8 : Représentation de la structure chimique de colistiméthate de sodium (*Colistimethate Sodium* / $C_{58}H_{105}N_{16}Na_5O_{28}S_5$ - PubChem, 2021).

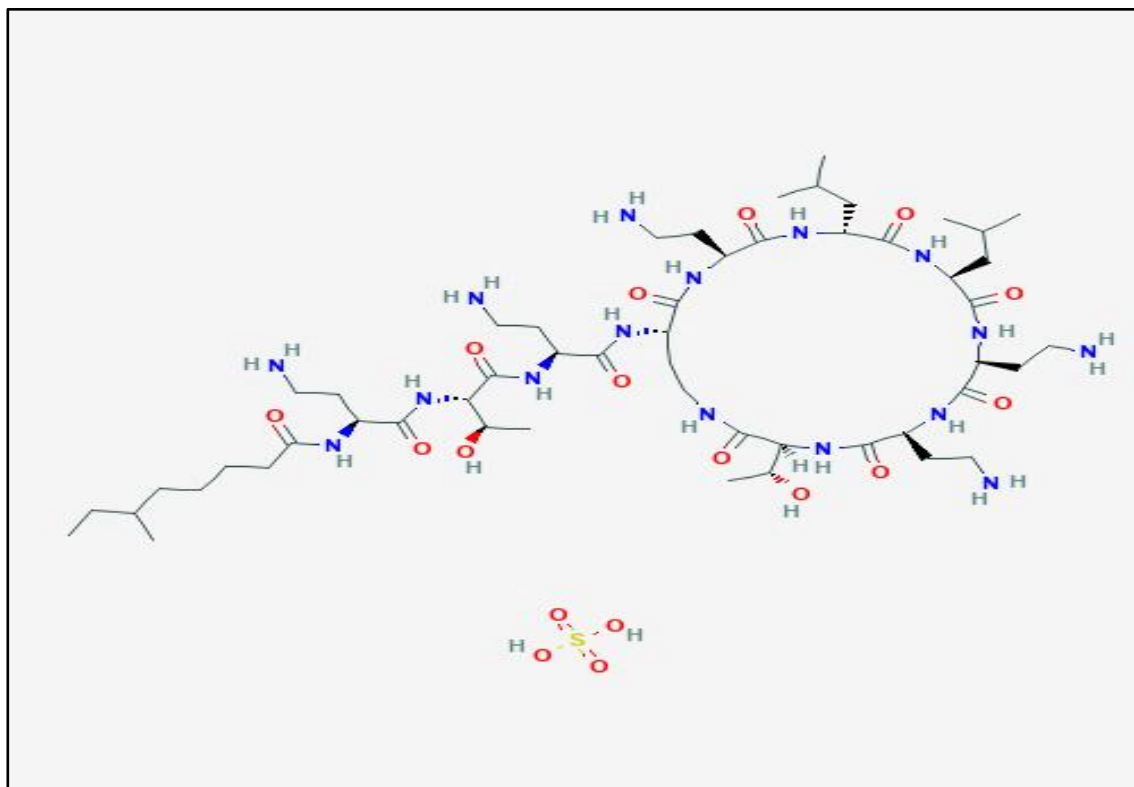


Figure 9 : Représentation de la structure chimique de sulfate de colistine (*Coly-Mycin S* / $C_{53}H_{102}N_{16}O_{17}S$ - PubChem, 2021).

II.6.2 Pharmacocinétique-pharmacodynamique

Il existe un manque d'informations fiables concernant les données pharmacocinétiques (PK) et pharmacodynamiques (PD) disponibles pour guider la posologie chez l'homme, pharmacocinétique de la colistine a été obtenue il y a au moins deux décennies lorsque des tests microbiologiques non spécifiques ont été utilisés pour mesurer les concentrations de colistine dans les fluides biologiques (Bialvaei & Samadi Kafil, 2015). La colistine chargée positivement présente un profil PK nettement différent de celui du dérivé sulfométhylé (Tran *et al.*, 2016). La CMS est éliminée principalement par les reins, alors que la colistine est principalement éliminée par une voie autre que l'excrétion rénale, car elle subit une réabsorption tubulaire, mais les taux élevés de colistine urinaire s'expliquent par la conversion du CMS en colistine au niveau du tractus urinaire (Mass, 2018). Dans ce cas la colistine doit être adaptée à la fonction rénale du patient (**Figure 10**).

La résistance des bactéries à la colistine augmente dans le monde entier (L. Z. Nabti et *al.*, 2019) parallèlement à son utilisation clinique et vétérinaire (Rhouma, 2017). In vitro, lorsqu'elles sont exposées à la colistine, les bactéries développent rapidement des mécanismes de résistance (Osei Sekyere et *al.*, 2016). Dans ces cas, des modèles pharmacocinétiques/pharmacodynamiques peuvent être utilisés pour quantifier la perte d'efficacité de la colistine et pour déterminer les schémas posologiques optimaux. L'utilisation d'une dose de charge pourrait réduire l'émergence de la résistance, mais l'utilisation de la colistine en association semble également nécessaire. Certains sites études pharmacocinétiques/pharmacodynamiques de la colistine en combinaison ont déjà été menées, mais des études supplémentaires d'autres investigations sont nécessaires (Grégoire et *al.*, 2017).

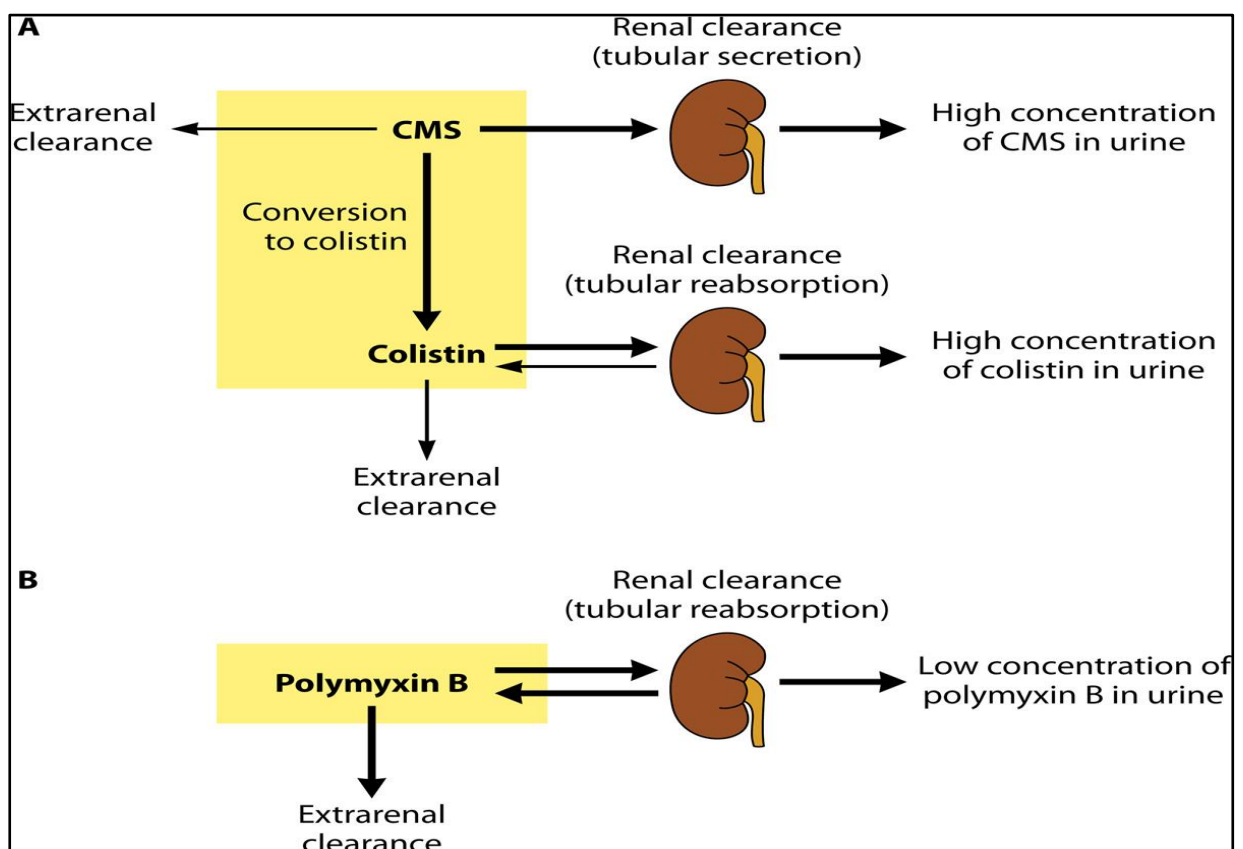


Figure 10 : Aperçu des voies pharmacocinétiques pour (CMS), la colistine et pour la PxB (Poirel et *al.*, 2017).

L'épaisseur des flèches indique l'importance relative des voies de clairance respectives lorsque la fonction rénale est normale. La CMS comprend tous les dérivés entièrement et partiellement méthane sulfoné de la colistine. Après l'administration de la CMS, une excrétion rénale importante du pro médicament se produit, et une partie de la CMS excrétée est convertie en colistine dans les voies urinaires.

II.7 Utilisation en médecine humaine et vétérinaire

II.7.1 Médecine humaine

Depuis son introduction dans les années 1950, la colistine a été utilisée principalement comme traitement topique en médecine humaine en raison de sa toxicité lorsqu'elle est administrée par voie systémique. Soixante ans plus tard, la colistine est utilisée comme médicament de dernier recours pour traiter les infections causées par *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* et *Enterobacteriaceae* (Catry et al., 2015). Compte tenu de la rareté des nouveaux antibiotiques, la colistine est actuellement souvent le seul agent antibiotique efficace contre les organismes MDR (Poirel et al., 2017). La colistine, en association avec d'autres antibiotiques tels que l'astigecycline ou les carbapénèmes, est utilisée comme traitement privilégié, en particulier pour les entérobactéries productrices de carbapénémase et les autres bactéries à Gram négatif résistantes aux carbapénèmes (Daikos et al., 2012).

II.7.2 Médecine vétérinaire

Contrairement à ce qui se passe en médecine humaine, la colistine est largement utilisée en médecine vétérinaire depuis des décennies pour le traitement et la prévention des maladies infectieuses (Kieffer et al., 2015). Le site majorité de la consommation de polymyxine correspond à des formes administrées par voie orale, avec différentes formulations (pré mélange, poudre ou solutions orales) (**Figure 11**). L'utilisation principale est liée aux infections à entérobactéries, et en particulier aux infections gastro-intestinales (Poirel et al., 2017). Cependant, les données concernant la résistance à la colistine chez les bactéries provenant d'animaux et d'aliments d'origine animale sont relativement rares, en partie parce que des difficultés méthodologiques entravent l'analyse de la sensibilité à la colistine. La plupart des données concernant les isolats cliniques sont liées à *Escherichia coli* entéropathogène et *Salmonella* (Kempf et al., 2016). Les pourcentages de résistance sont parfois élevés pour les souches pathogènes et le gène *mcr-1* a été détecté dans des isolats d'*E. coli* pathogènes. (Liu et al., 2016).

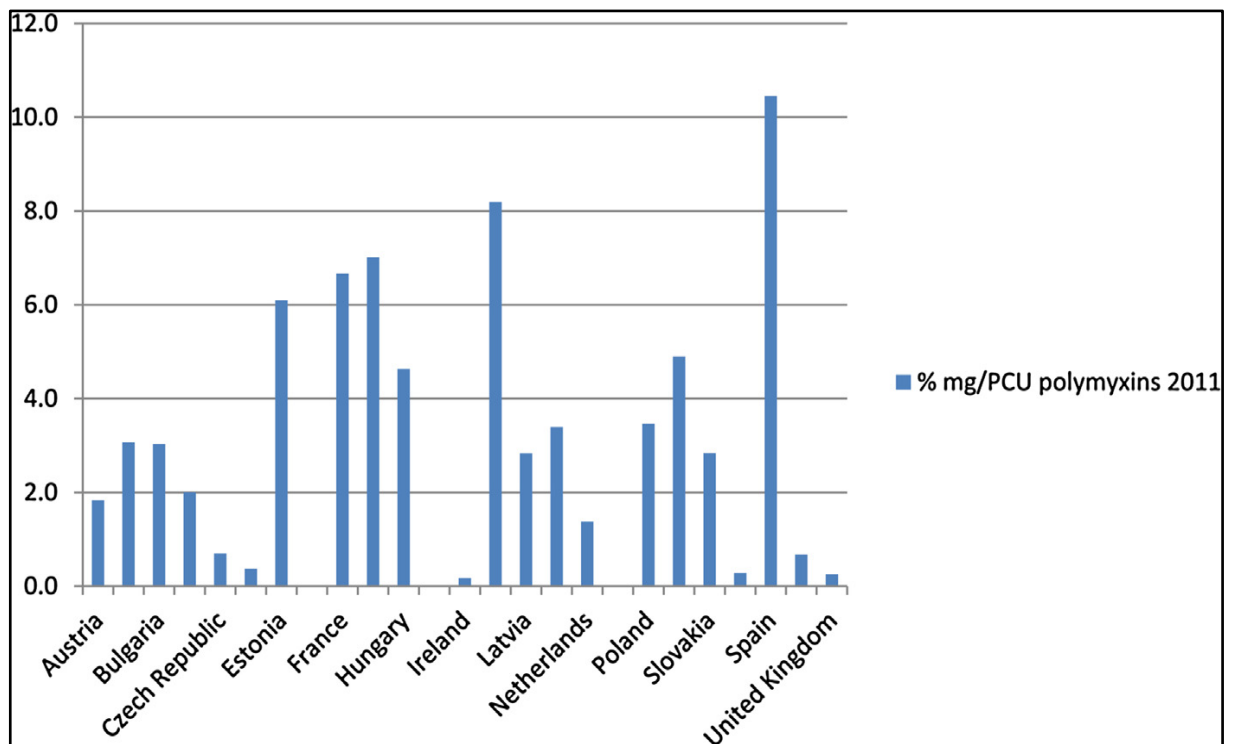


Figure 11 : Pourcentage des ventes de polymyxines destinées aux animaux producteurs d'aliments (Catry *et al.*, 2015).

Chapitre III

La résistance à la colistine chez les entérobactéries

III. La résistance à la colistine chez les entérobactéries

III.1 Formes de résistance

III.1.1 Résistance naturelle

Plusieurs espèces d'entérobactéries sont naturellement résistantes à la colistine, à savoir :

➤ **Bacillus polymyxa sous-espèce colistinus**

À ce jour, le seul mécanisme de résistance enzymatique est décrit chez *Bacillus polymyxa* (Jayol, 2018). Cette espèce productrice des polymyxines est naturellement résistante à la colistine grâce à la production d'une enzyme qui hydrolyse la colistine, **la colistinase** (Dixon & Chopra, 1986).

➤ **Proteus, Providencia, Morganella et Serratia marcescens**

La résistance naturelle de *Proteus mirabilis* et de *Serratia marcescens* est due à l'ajout de groupes cationiques (groupes phosphoéthanolamine et/ou 4— amino -4 — désoxy-L-arabinose) sur le lipide A, ce qui augmente la charge positive du LPS bactérien, en diminuant ainsi, l'affinité des polymyxines, qui sont elles-mêmes cationiques. Cette addition de groupes est liée à l'activation constitutive de l'opéron *pmrHFIJKLM* et du gène *eptB* (Jayol, 2018).

➤ **Enterobacter spp. Hétérorésistants**

Il y a plusieurs études concernant le mode de résistance naturel chez la souche de *E. cloacae* qui est réparti en 13 clusters (I à XIII). Les sous-populations (I, II, IV, VII, IX, X, XI et XII) présentent un phénotype d'hétérorésistance à la colistine (Guérin et al., 2016). Une étude a montré que cette sous-population résistante est génétiquement identique à la sous-population sensible, avec toutefois, des différences dans l'expression des gènes et la modification du lipide A. En outre, la présence de cette sous-population résistante est dépendante de l'histidine kinase *PhoQ*, on parle donc, de l'expression de l'opéron *pmrHFIJKLM* qui est sous régulation du système à deux composantes *PhoP/PhoQ (PhoPQ)* (Band et al., 2016).

III.1.2 Résistance acquise

Les entérobactéries peuvent acquérir de la résistance à la colistine par le biais de plusieurs mécanismes :

- **Résistance chromosomique**
- **Modifications du LPS**

La résistance aux polymyxines chez les BGN est principalement due à une modification post-traditionnelle du LPS. Cette modification tend à empêcher les polymyxines de se lier à la surface de la bactérie et à pénétrer à l'intérieur de la cellule pour exercer leur activité bactéricide (**Figure 12**). L'expression de la plupart des gènes de la voie de modification des LPS est contrôlée par divers systèmes (Jeannot *et al.*, 2017).

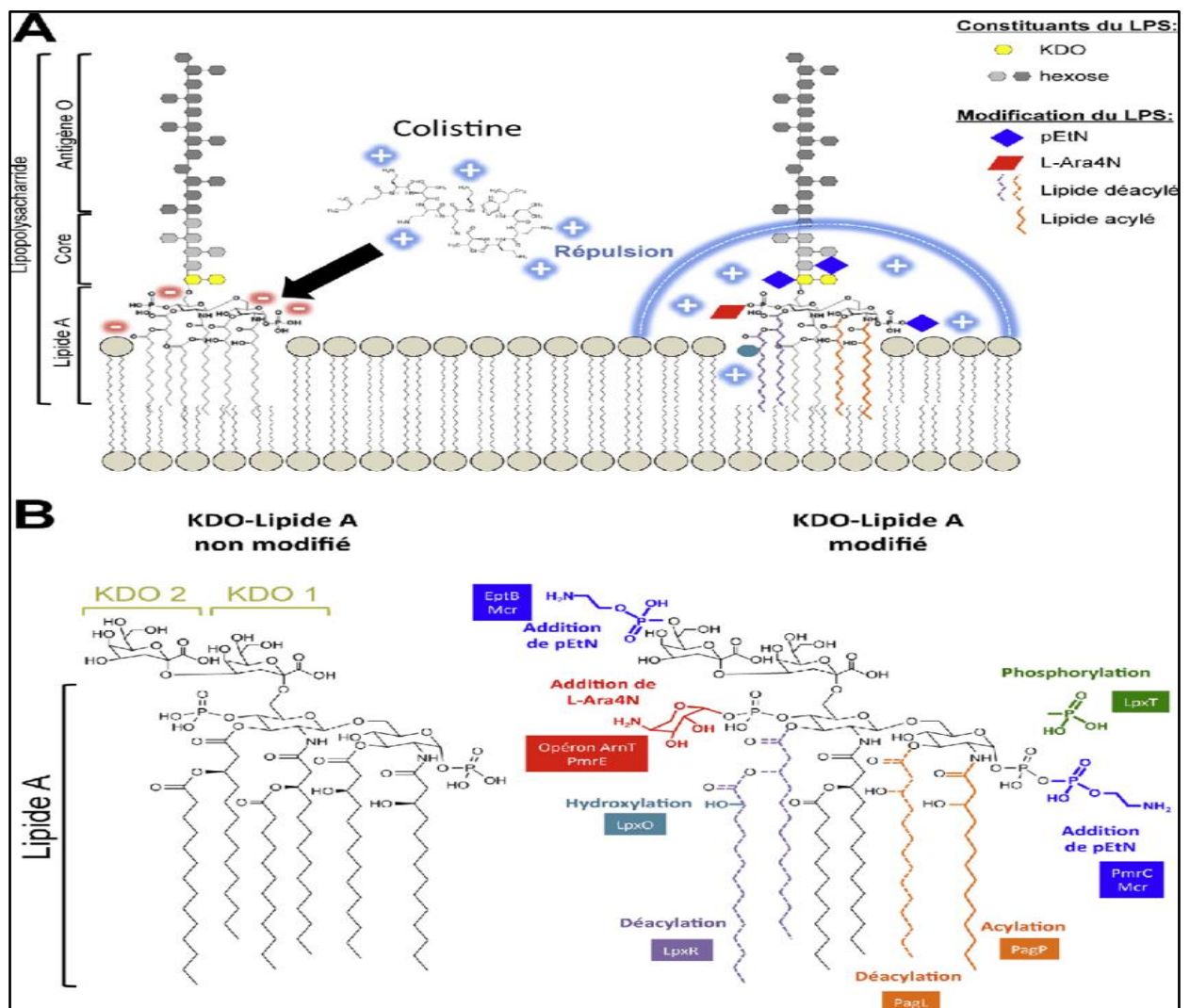


Figure 12 : Modifications du lipide A et résistance aux polymyxines (Dortet *et al.*, 2016).

A. Modifications du lipide A responsables de la diminution de l'électronégativité de la membrane externe et de la répulsion des polymyxines. KDO : 2-céto-3-désoxyoctonate ; pEtN : phosphoéthanolamine ; L-Ara4N : 4-amino-4-désoxy-L-arabinose.

B. Structures chimiques du lipide A natif et du lipide A modifié. Les enzymes responsables des modifications du lipide A sont indiquées dans les rectangles colorés. Le type de modification est écrit de la couleur correspondant à la structure chimique modifiée. KDO : 2-céto-3-désoxyoctonate ; pEtN : phosphoéthanolamine ; L-Ara4N : 4-amino-4-désoxy-L-arabinose.

- *Ajout de groupements cationiques à la surface du LPS*

Plusieurs gènes et opérons sont impliqués dans la modification qualitative du LPS (**Figure 13**) :

- Des gènes codant pour des enzymes qui sont directement impliquées dans la modification du LPS (synthèse et/ou ajout de groupements cationiques sur le LPS) : le gène *pmrC*, le gène *naxD*, le gène *pmrE* et l'opéron *pmrHFIJKLM*.
- Des gènes régulant l'expression des gènes impliqués dans la modification du LPS : les systèmes à deux composantes *PmrA/PmrB* (*PmrAB*), *PhoP/PhoQ* (*PhoPQ*), *CrrA/CrrB* (*CrrAB*), *ParR/ParS* (*ParRS*), *CprR/CprS* (*CprRS*), et *ColR/ColS* (*ColRS*).
- Un gène régulateur du système à deux composants **PhoPQ** : le gène *mgrB*.
- Des gènes connecteurs des systèmes à deux composantes : le gène *pmrD* qui connecte les systèmes *PmrAB* et *PhoPQ*, et le gène *crrC* qui connecte les systèmes *CrrAB* et *PmrAB* (Jayol, 2018).

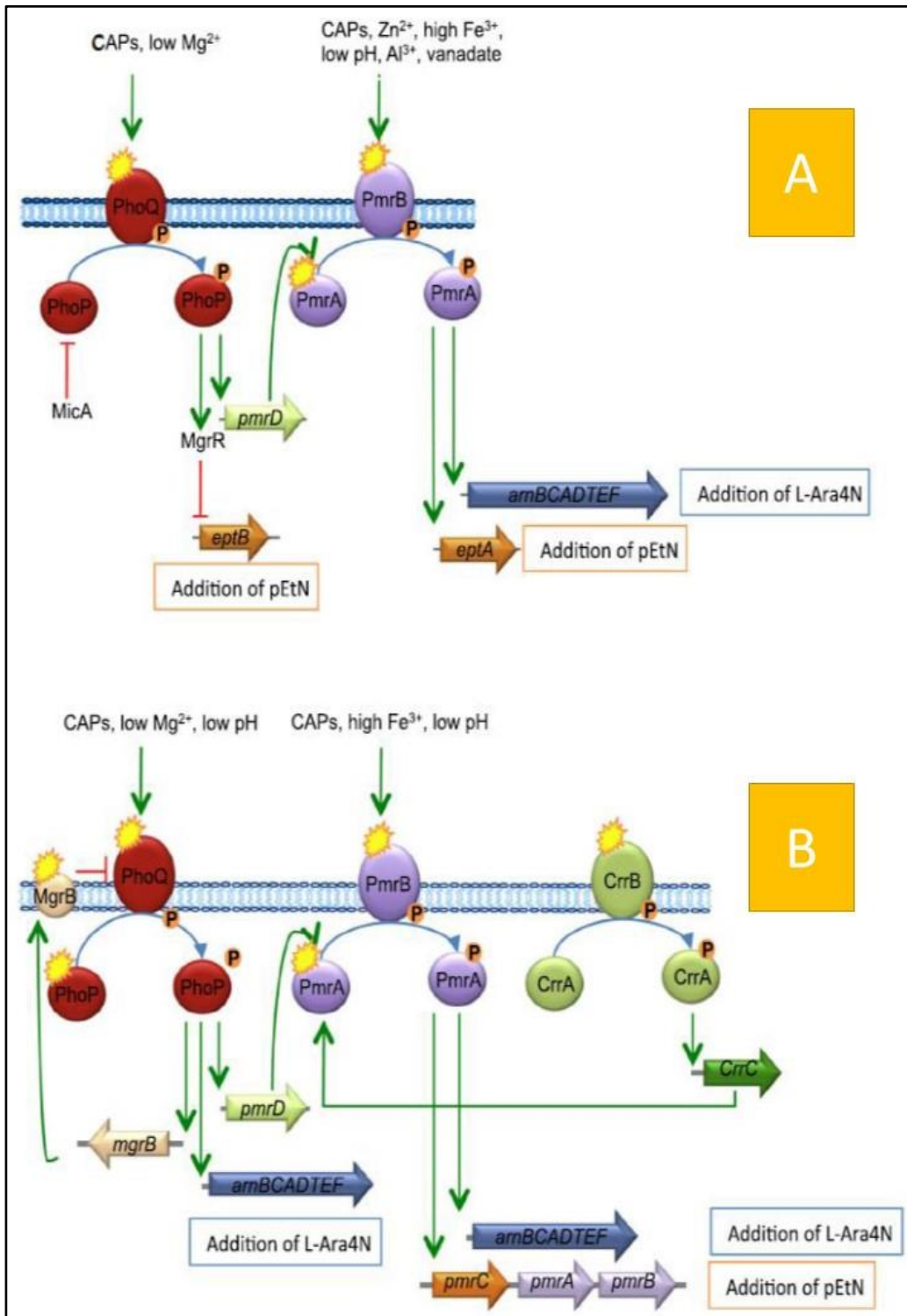


Figure 13 : Représentation schématique de la régulation des gènes impliqués dans la résistance à la polymyxine dans les isolats cliniques de *E. coli* (A) et *K. pneumoniae* (B) (Jeannot et al., 2017).

- *Modification de l'acétylation du LPS (chez K. pneumoniae)*

Il est possible que la mutation dans *lpxM* modifie l'acétylation du lipide A, rendant ainsi la souche plus résistante à la colistine. Actuellement, nous ne pouvons pas expliquer génétiquement pourquoi les allèles mutés de *yciM* et *lpxM* sont dominants par rapport à l'allèle de type sauvage. Il est probable que cette résistance à la colistine soit due à la modification de l'acétylation du LPS (Halaby et al., 2016).

- *Augmentation de production du LPS*

La mutation de l'*yciM* chez *K. pneumoniae* peut augmenter la production de LPS, ce qui entraînerait des niveaux plus élevés de LPS dans la membrane externe, ce qui pourrait compenser l'effet déstabilisant de la liaison de la colistine au LPS (Halaby et al., 2016).

- **Modifications de la capsule polysaccharidique (CPS)**

- *Superproduction de la CPS*

Le genre *Klebsiella* comprend des espèces qui causent des infections nosocomiales et communautaires (Profeta et al., 2021). Chez *K. pneumoniae*, la CPS agit comme une barrière protectrice (Jayol, 2018), ainsi, la bactérie augmente l'expression pour produire plus de CPS en réponse à des agents nocifs tels que les antibiotiques. Les CPS joueraient un rôle direct dans la résistance aux agents antibactériens, en modifiant l'architecture de la membrane externe en limitant ainsi leur interaction avec les antibiotiques (Campos et al., 2004).

- *Libération de la CPS (phénomène de trapping)*

Chez *K. pneumoniae* et *Pseudomonas aeruginosa*, les bactéries libèrent du CPS anionique et provoquent des infections bactériennes. Les peptides antimicrobiens cationiques (comme les polymyxines) sont donc, capturés (phénomène de trapping « capture »), en réduisant ainsi la quantité qui peut atteindre la surface des bactéries (Llobet et al., 2008).

- **Implication des porines**

Chez *K. pneumoniae* et *Enterobacter asburiae*, le changement d'assortiment de protéines dans la membrane externe peut contribuer à la stabilité et à l'intégrité de la paroi cellulaire, et ainsi développer et maintenir la résistance à la colistine. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour explorer le système de régulation potentiellement élaboré et les rôles exacts des différentes protéines (Kádár et al., 2017). Mais, l'importance des porines dans l'acquisition de la résistance à la colistine reste à élucider (Jayol, 2018).

- **Implication des pompes d'efflux**

Un nouveau mécanisme de résistance aux polymyxines a été caractérisé chez *Yersinia*. Ce mécanisme dépend d'un système de pompe d'efflux/anti porteur de potassium formé par les protéines **RosA** et **RosB**. Le système **RosA/RosB** est activé par un changement de température à 37 °C, mais il est également induit par la présence des peptides cationiques antimicrobiens, tels que **la PxB** (Bengoechea & Skurnik, 2000). Des études supplémentaires sont nécessaires pour spécifier l'implication des pompes d'efflux dans l'acquisition de la résistance à la colistine (Jayol, 2018).

- **Résistance plasmidique**

L'émergence et la dissémination rapide des neuf gènes de résistance à la colistine mobile à médiation plasmidique (*mcr-1* à *mcr-10*) ont fait craindre des infections résistantes à la colistine dans le monde entier. Il est également clair qu'il existe de multiples variantes de *mcr* (*mcr-1* à *mcr-10*) qui se sont répandues dans le monde entier chez les humains, les animaux de compagnie et les animaux destinés à l'alimentation tels que la volaille, les porcs et les bovins (Ngbede et al., 2020). Dans les souches bactériennes provenant de l'homme, la résistance transférable à la colistine a été principalement identifiée dans les isolats de patients qui n'ont pas été traités par la colistine, et l'on a supposé que cette acquisition de ses souches résistantes pouvait résulter de l'ingestion de viande contaminée, entraînant une colonisation gastro-intestinale asymptomatique (Caniaux et al., 2017).

- **Gène de résistance plasmidique *mcr-1***

Le gène *mcr-1*, à médiation plasmidique, responsable du transfert horizontal de la résistance à la colistine (**Figure 14**) a été décrit chez des souches d'*E. coli* et de *K. pneumoniae*, isolées en Chine entre 2011 et 2014 (Liu et al., 2016). La protéine MCR-1 est une enzyme membre de la famille des phosphoéthanolamine transférases. Elle catalyse la réaction de l'ajout de phosphoéthanolamine au lipide A (**Figure 15**), et par conséquent les LPS deviennent plus cationiques (Poirel et al., 2017).

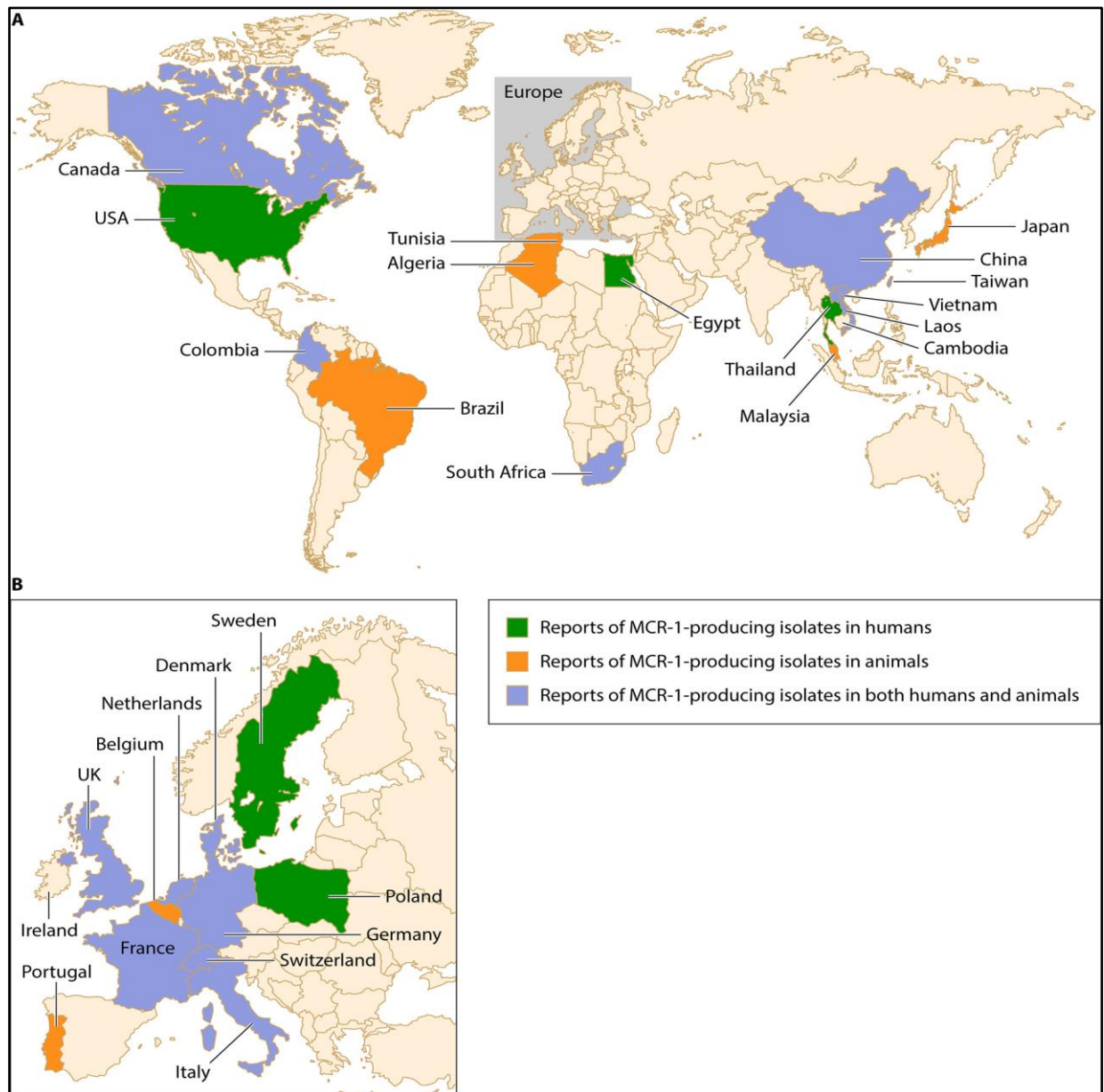


Figure 14 : Rapports sur les isolats producteurs de MCR-1 chez l'homme et l'animal (Poirel et al., 2017).

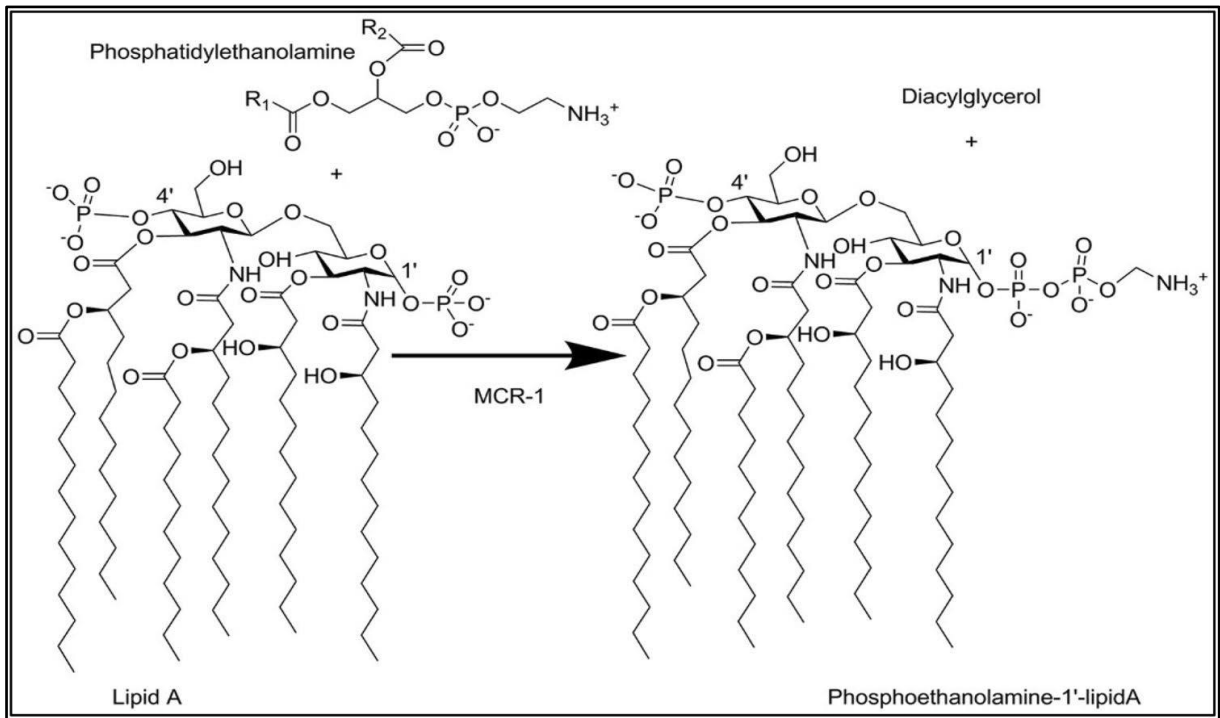


Figure 15 : La réaction de transfert du phospho-éthanolamine (PEA) sur le lipide A catalysée par le gène *mcr-1* (Liu et al., 2016).

- **Gène de résistance plasmidique *mcr-2***

La protéine MCR-2 appartient aussi à la famille des phosphoéthanolamine (PEA) transférases. Ses enzymes catalysent l'addition de PEA sur la partie lipidique de la membrane externe bactérienne en neutralisant sa charge négative. Ce qui conduit à la réduction de la liaison avec la colistine (chargée positivement) (Wang et al., 2018). En juin 2016, le gène *mcr-2* a été découvert pour la première fois chez une souche d'*E. coli* en Belgique (Xavier et al., 2016).

- **Gène de résistance plasmidique *mcr-3***

Ce nouveau gène mobile de résistance à la colistine, *mcr-3*, a été découvert pour la première fois, chez une souche d'*E. coli* d'origine porcine (Kempf et al., 2013). Ce gène a été identifié comme un gène de résistance à la colistine en raison de sa ressemblance avec diverses autres phosphoéthanolamine transférases chez les *Enterobacteriaceae* et les *Aeromonas*, identifiés principalement en Asie du Sud-Est et en Amérique du Nord.

- **Gène de résistance plasmidique *mcr-4***

Dans une étude réalisée par Carattoli et ses collaborateurs, sur 125 souches, 32 étaient positifs pour le gène *mcr-1* et 3 pour *mcr-2* ; tandis que 11 souches de *Salmonella* portaient un nouveau gène, nommé *mcr-4*.

Par la suite, le gène *mcr-4* a été détecté chez des souches d'origine clinique et animale (porcine) de *S. enterica* sérovar *typhimurium* et d'*E. coli*, isolés, en Italie, en Espagne et en Belgique (Carretto et al., 2018).

- **Gène de résistance plasmidique *mcr-5***

Récemment, Borowiak et al., ont décrit un nouveau gène, *mcr-5*, chez *S. enterica* sérovar *Paratyphi B*, d'origine animale (volaille), isolée en Allemagne. Ce nouveau gène code pour une protéine de 547 acides aminés et il est porté sur un transposon (Borowiak et al., 2017).

- **Gène de résistance plasmidique *mcr-6***

AbuOun et al ont découvert le gène *mcr-6* sur le chromosome de *Moraxella pluranimalium*. Ce gène présentait 87,9 % d'identité avec le gène *mcr-2* d'*E. coli*. *M. pluranimalium*, isolée en Europe à partir d'une source animale, était le seul isolat hébergeant le gène *mcr-6* (AbuOun et al., 2017).

- **Gène de résistance plasmidique *mcr-7***

Un nouveau gène de résistance à la colistine à médiation plasmidique, *mcr-7.1*, partageant 70 % d'identité d'acides aminés avec le gène *mcr-3*, a été identifié dans trois souches de *K. pneumoniae* isolées chez des poulets en Chine. Le gène *mcr-7.1* a été trouvé avec le gène *bla_{CTX-M-55}* sur un seul plasmide de type IncI2 (pSC20141012) (Yang et al., 2018).

- **Gène de résistance plasmidique *mcr-8***

En 2018, un nouveau variant des gènes *mcr*, nommé *mcr-8*, a été décrit en Chine dans une souche de *K. pneumoniae* d'origine animale (Nabti et al., 2020). La séquence d'acides aminés du MCR-8 a montré 31,08 %, 30,26 %, 39,96 %, 37,85 %, 33,51 %, 30,43 %, et 37,46 % d'identité avec MCR-1, MCR-2, MCR-3, MCR-4, MCR-5, MCR-6, et MCR-7, respectivement. Le clonage fonctionnel montrait que l'acquisition du gène unique *mcr-8* chez *E. coli* et *K. pneumoniae* augmentait de manière significative la résistance à la colistine chez ces deux espèces (Wang et al., 2018).

- **Gène de résistance plasmidique *mcr-9***

Carroll et al ont décrit un nouveau gène *mcr*, nommé *mcr-9*, identifié lors de la vérification de routine des séquences du génome de *Salmonella* pour les études des gènes de résistance aux antimicrobiens.

La séquence d'acides aminés du *mcr-9*, a été détectée chez une souche clinique multirésistante de *Salmonella enterica* sérotype *typhimurium*, isolée d'un patient dans l'État de Washington en 2010. Cette séquence ressemblait le plus à l'*mcr-3*, avec 64,5 % d'identité d'acides aminés et 99,5 % de couverture (Carroll et al., 2019).

- **Gène de résistance plasmidique *mcr-10***

Wang et al décrivent un nouveau gène *mcr*, *mcr-10*, sur un plasmide IncFIA d'une souche clinique d'*Enterobacter roggenkampii*. Le gène *mcr-10* présente la plus grande identité nucléotidique (79,69 %) avec *mcr-9* et code pour 82,93 % d'acides aminés identiques au MCR-9. Le gène *mcr-10* a été trouvé dans de nombreuses espèces d'*Enterobacteriaceae* dans de nombreux pays, ce qui suggère qu'il a déjà atteint une large distribution (C. Wang et al., 2020).

III.2 Résistance à la colistine chez les entérobactéries en Algérie

La description récente de gènes de résistance à la colistine portés sur des plasmides a suscité l'inquiétude des scientifiques du monde entier surtout avec le manque de nouveaux antibiotiques pour traiter les infections causées par des bactéries multi résistants. Ainsi, il est nécessaire aujourd'hui, de mettre en œuvre des protocoles adaptés pour détecter efficacement les souches résistantes à la colistine dans les laboratoires de microbiologie clinique (Bardet & Rolain, 2018).

En Algérie, le premier rapport d'un isolat résistant à la colistine a été publié en 2015, où une souche d'*Acinetobacter baumannii* a été isolée chez des patients du centre hospitalier universitaire de Beni-Messous à Alger (Yousfi et al., 2019). C'était le début de plusieurs découvertes sur la résistance bactérienne à colistine en Algérie.

III.2.1 La résistance chromosomique en Algérie

Récemment, la colistine s'est avérée être le seul antibiotique efficace pour traiter certaines infections nosocomiales causées par des bactéries multirésistantes (Bakour et al., 2015). En Algérie, deux publications ont décrit la présence de formes de résistance chromosomique chez les entérobactéries. Bebel et al (2017) ont isolé des souches de *K. pneumoniae* résistantes à la colistine chez des patients hospitalisés dans trois différents services de l'hôpital Ibn Rochd (Annaba, Algérie), la recherche de mutations chromosomiques dans *mgrB*, *pmrA/B* et *phoP/Q* a été effectuée par PCR et séquençage standard où ils ont conclu que Le mécanisme de résistance à la colistine de les souche était due à une substitution nucléotidique dans le gène *pmrB* entraînant une modification d'un acide aminé pour certains et il est due à l'inactivation du gène *mgrB* pour d'autre (Belbel et al., 2018).

Une deuxième étude menée par Yousfi et *al.* (2019) sur trois patients qui ont été admis dans le service des maladies infectieuses, hôpital universitaire d'Annaba pour une infection urinaire récurrente, a révélé que ces souches étaient résistantes à la colistine. Les souches présentaient des substitutions d'acides aminés dans *PmrA/B* et un gène *mgrB* tronqué (**Tableau 3**) (Yousfi et *al.*, 2019).

III.2.2 La résistance plasmidique en Algérie

la résistance acquise aux polymyxines est de plus en plus signalée, en Algérie, chez les *Enterobacteriaceae* (L. Z. Nabti et *al.*, 2020). Les gènes *mcr-1*, *mcr-3* et *mcr-8* sont les seuls gènes à médiation plasmidique qui ont été décrit jusqu'à présent en Algérie.

➤ Le gène *mcr-1*

Ce gène a déjà été décrit à l'Ouest de l'Algérie chez deux souches cliniques d'*E. coli*, une à Sidi Bel Abbes (Berrazeget *al.*, 2016) et l'autre à Oran (Yanat et *al.*, 2016). Il a été détecté aussi dans des échantillons provenant d'animaux (Bachiri et *al.*, 2018; Chabou *al.*, 2019), de l'eau de mer (Drali et *al.*, 2018) et du fumier (Touati et *al.*, 2019) (**Tableau 3 et Figure 16**). Très récemment, des analyses moléculaires réalisées sur 215 souches d'*E. coli* ont révélé qu'une seule souche (*E. coli* 115) hébergeait le gène *mcr-1* conférant ainsi la résistance à la colistine. Cette souche a été isolée à partir d'un échantillon d'urine d'un homme âgé de 69 ans et porteur d'une sonde urinaire (L.-Z. Nabti, 2020).

➤ Le gène *mcr-3*

Touati et *al.* (2020) ont décrit pour la première, en Algérie, la présence du gène de résistance à la colistine *mcr-3* chez des souches d'*E. coli* isolées à partir du fumier des animaux dans les fermes situées dans la région d'Oran et comme hypothèse, ce l'équipe de recherche a conclu que Le transfert du fumier des animaux vers le sol et l'eau d'irrigation pourrait disséminer un mélange de résistances multiples, constituant une menace inquiétante pour la santé humaine. (**Tableau 3**) (Touati et *al.*, 2020).

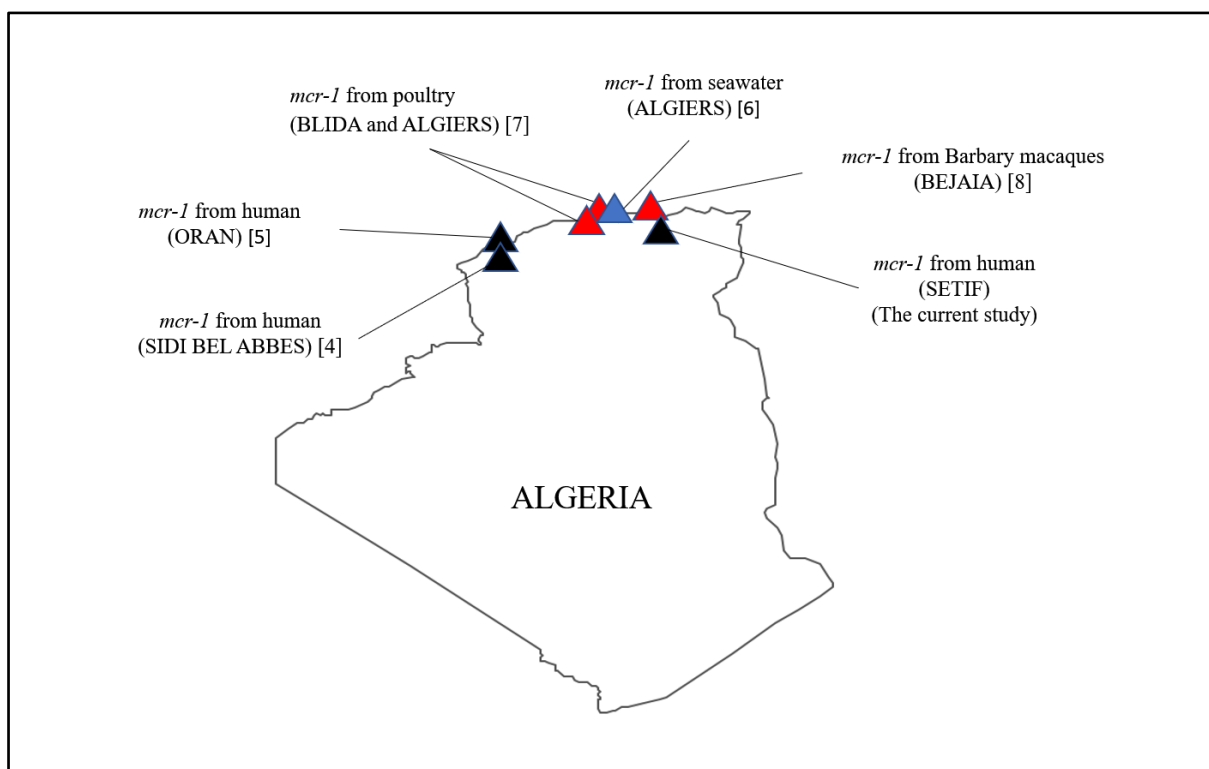


Figure 16 : Distribution géographique du gène de résistance à la colistine à médiation plasmidique *mcr-1* isolé chez l'homme, l'animal et dans l'environnement en Algérie (L. Z. Nabti et al., 2020).

➤ **Le gène *mcr-8***

En 2018, un nouveau type d'enzyme phosphoéthanolamine (PEtN) transférase, appelé MCR-8, conférant une résistance à la colistine, a été identifié chez une souche de *K. pneumoniae* isolée en Chine, à partir de la matière fécale de porc (Wang et al., 2018). En Algérie, Nabti et al. (2020) ont développé un test qPCR (PCR en temps réel) ciblant ce nouveau gène. Appliquée sur une collection de BGN isolées au CHU de Sétif, la nouvelle qPCR a permis de décrire la première souche clinique de *K. pneumoniae* portant le gène *mcr-8* (L. Z. Nabti et al., 2020).

Tableau 3: Mécanismes de résistance à la colistine signalés chez les Enterobacteriaceae en Algérie.

Souches/échantillons	Année d'isolement	Ville d'isolement	Hôte	Mécanisme de résistance	Référence
<i>K. pneumoniae</i>	2016	Annaba	Humain	<i>S903B et pmrA et pmrB ; pmrA et pmrB ; pmrB</i>	(Yousfi et al., 2019)
<i>K. pneumoniae</i>	2017	Annaba	Humain	<i>IS10R, pmrB et mgrB</i>	(Belbel et al., 2018)
<i>E. coli</i>	2011	Oran	Humain	<i>mcr-1</i>	(Yanat et al., 2016)
<i>E. coli</i>	2011	Sidi Belabess	Humain	<i>mcr-1</i>	(Berrazeg et al., 2016)
<i>E. coli</i>	2016	Béjaia	Animal (macaques de Barbarie)	<i>mcr-1</i>	(Bachiri et al., 2018)
<i>E. coli</i>	2016	Alger, Blida	Animal (excréments de poulet)	<i>mcr-1</i>	(Chabou et al., 2019)
<i>E. coli</i>	2016	Alger	Environnement (eau de mer)	<i>mcr-1</i>	(Drali et al., 2018)
<i>E. coli</i>	2016 jusqu'à 2018	Oran	Animaux	<i>mcr-3</i>	(Touati et al., 2020)
<i>K. pneumoniae</i>	2020	Sétif	Humain	<i>mcr-8</i>	(L. Z. Nabti et al., 2020)

Conclusion

Conclusion

Dans ces dernières années, la résistance des ETB aux ATB est devenue un problème de santé au niveau mondiale. L'émergence et la dissémination de différents mécanismes de résistance acquise au sein de cette classe de bactérie ont entraîné l'apparition des souches multirésistantes, conduisant parfois à des impasses thérapeutiques.

L'émergence de la résistance aux carbapénèmes est l'une des principales causes de la réintroduction de la colistine pour le traitement des infections causées par des bactéries à Gram-négatif multirésistantes. Toutefois, l'utilisation massive de la colistine en médecine humaine et vétérinaire a favorisé l'apparition et l'émergence de bactéries résistantes à cet antibiotique.

La résistance acquise à la colistine a été identifiée dans différents pays chez plusieurs genres d'ETB, comme *Klebsiella*, *Escherichia*, *Enterobacter* et *Salmonella*. Cette résistance peut être de nature chromosomique ou plasmidique. L'ajout de groupes cationiques au LPS est responsable de l'acquisition de la résistance chez les ETB. Un large panel de gènes et d'opérons sont impliqués dans la modification qualitative du LPS, comme les gènes *pmrC*, *pmrE* et l'opéron *pmrHFIJKLM* et le gène *mgrB*. De plus, dix gènes mobiles conférant une résistance à la colistine (*mcr*), ont été rapportés (*mcr-1* à *mcr-10*) à ce jour.

En Algérie, certaines études ont décrit la résistance des ETB à la colistine. Trois types de gènes mobiles conférant la résistance à la colistine ont été rapportés, il s'agit des gènes *mcr-1*, *mcr-3* et *mcr-8*. De plus, des mécanismes chromosomiques ont été décrit, il s'agit essentiellement des mutations dans des gènes régulant l'ajout des groupements cationiques (*pmrA/B* et *mgrB*).

Enfin, cette étude souligne l'augmentation de la résistance à la colistine en Algérie. Il est indispensable aujourd'hui de prendre certaines mesures strictes comme l'utilisation rationnelle de la colistine et des autres antibiotiques disponibles (dans la santé humaine ou animale), le renforcement des mesures d'hygiène hospitalière et la mise en place des réseaux locaux et nationaux de surveillance de la résistance aux antibiotiques afin de limiter la dissémination des souches multirésistantes.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- AbuOun, M., Stubberfield, E. J., Duggett, N. A., Kirchner, M., Dormer, L., Nunez-Garcia, J., Randall, L. P., Lemma, F., Crook, D. W., Teale, C., Smith, R. P., & Anjum, M. F. (2017). mcr-1 and mcr-2 variant genes identified in *Moraxella* species isolated from pigs in Great Britain from 2014 to 2015. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 72(10), 2745–2749. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx286>
- AJDAKAR, S. (2015). Les entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre élargi (BLSE): Profil épidémiologique actuel et conséquences thérapeutiques. *Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marrakech*.
- Avril, J.-L., Dabernat, H., Denis, F., & Monteil, H. (2000). *Bactériologie clinique*. Ellipses Edition Marketing SA.
- Bachiri, T., Lalaoui, R., Bakour, S., Allouache, M., Belkebla, N., Rolain, J. M., & Touati, A. (2018). First report of the plasmid-mediated colistin resistance gene mcr-1 in *Escherichia coli* ST405 Isolated from Wildlife in Bejaia, Algeria. *Microbial Drug Resistance*, 24(7), 890–895. <https://doi.org/10.1089/mdr.2017.0026>
- Bactériologie, S. de. (2003). *FMPMC-PS - Bactériologie - Niveau DCEM1*. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/bacterio/bacterio/POLY.Chp.7.html>
- BAKHOUM, I. (2004). Contrôle de qualité et validation de différentes méthodes d'identification bactérienne. *Université Cheikh Anta Diop de Dakar. Faculté de Médecine, de Pharmacie. Et d'odontostomatologie*.
- Bakour, S., Olaitan, A. O., Ammari, H., Touati, A., Saoudi, S., Saoudi, K., & Rolain, J.-M. (2015). Emergence of Colistin- and Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* ST2 Clinical Isolate in Algeria: First Case Report. *Microbial Drug Resistance (Larchmont, N.Y.)*, 21(3), 279–285. <https://doi.org/10.1089/mdr.2014.0214>
- Band, V. I., Crispell, E. K., Napier, B. A., Herrera, C. M., Tharp, G. K., Vavikolanu, K., Pohl, J., Read, T. D., Bosinger, S. E., Trent, M. S., Burd, E. M., & Weiss, D. S. (2016). Antibiotic failure mediated by a resistant subpopulation in *Enterobacter cloacae*. *Nature Microbiology*, 1(6), 16053. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.53>
- Bardet, L., & Rolain, J.-M. (2018). Development of New Tools to Detect Colistin-Resistance among Enterobacteriaceae Strains. *The Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology = Journal Canadien Des Maladies Infectieuses et de La Microbiologie Medicale*, 2018, 3095249. <https://doi.org/10.1155/2018/3095249>
- Belbel, Z., Lalaoui, R., Bakour, S., Nedjai, S., Djahmi, N., & Rolain, J.-M. (2018). First report of colistin resistance in an OXA-48- and a CTX-M-15 producing *Klebsiella pneumoniae* clinical isolate in Algeria due to PmrB protein modification and mgrB inactivation. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 14, 158–160. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2018.06.014>
- Bengoechea, J. A., & Skurnik, M. (2000). Temperature-regulated efflux pump/potassium antiporter system mediates resistance to cationic antimicrobial peptides in *Yersinia*. *Molecular Microbiology*, 37(1), 67–80. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2000.01956.x>
- Berrazeg, M., Hadjadj, L., Ayad, A., Drissi, M., & Rolain, J.-M. (2016). First detected human case in Algeria of mcr-1 plasmid-mediated colistin resistance in a 2011 *Escherichia coli* isolate. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 60(11), 6996–6997.
- Bialvaei, A. Z., & Samadi Kafil, H. (2015). Colistin, mechanisms and prevalence of resistance. *Current Medical Research and Opinion*, 31(4), 707–721. <https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1018989>

- Borowiak, M., Fischer, J., Hammerl, J. A., Hendriksen, R. S., Szabo, I., & Malorny, B. (2017). Identification of a novel transposon-associated phosphoethanolamine transferase gene, *mcr-5*, conferring colistin resistance in d-tartrate fermenting *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Paratyphi B. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *72*(12), 3317–3324. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx327>
- Boussekey, N., & Alfandari, S. (2007). Aminoglucósidos. *EMC-Tratado de Medicina*, *11*(1), 1–4.
- Brenner, D. J. (1984). Family I. Enterobacteriaceae. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, *1*, 408–516.
- Buchanan, R. E., & Gibbons, N. E. (1974). *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*.
- Cajal, Y., Ghanta, J., Easwaran, K., Surolia, A., & Kumar, M. (1996). Specificity for the exchange of phospholipids through polymyxin B mediated intermembrane molecular contacts. *Biochemistry*, *35*(18), 5684–5695. <https://doi.org/10.1021/bi952703c>
- Campos, M. A., Vargas, M. A., Regueiro, V., Llompарт, C. M., Albertí, S., & Bengoechea, J. A. (2004). Capsule polysaccharide mediates bacterial resistance to antimicrobial peptides. *Infection and Immunity*, *72*(12), 7107–7114. <https://doi.org/10.1128/IAI.72.12.7107-7114.2004>
- Caniaux, I., van Belkum, A., Zambardi, G., Poirel, L., & Gros, M. F. (2017). MCR: modern colistin resistance. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, *36*(3), 415–420. <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2846-y>
- Carniel, E. (1999). The *Yersinia* high-pathogenicity island. *International Microbiology*, *2*(3), 161–167.
- Carretto, E., Brovarone, F., Nardini, P., Russello, G., Barbarini, D., Pongolini, S., Gagliotti, C., Carattoli, A., & Sarti, M. (2018). Detection of *mcr-4* positive *Salmonella enterica* serovar Typhimurium in clinical isolates of human origin, Italy, October to November 2016. *Euro Surveillance : Bulletin Europeen Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*, *23*(2). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.2.17-00821>
- Carroll, L. M., Gaballa, A., Guldimann, C., Sullivan, G., Henderson, L. O., & Wiedmann, M. (2019). Identification of Novel Mobilized Colistin Resistance Gene *mcr-9* in a Multidrug-Resistant, Colistin-Susceptible *Salmonella enterica* Serotype Typhimurium Isolate. *MBio*, *10*(3). <https://doi.org/10.1128/mBio.00853-19>
- Catry, B., Cavaleri, M., Baptiste, K., Grave, K., Grein, K., Holm, A., Jukes, H., Liebana, E., Lopez Navas, A., Mackay, D., Magiorakos, A.-P., Moreno Romo, M. A., Moulin, G., Muñoz Madero, C., Matias Ferreira Pomba, M. C., Powell, M., Pyörälä, S., Rantala, M., Ružauskas, M., ... Torren Edo, J. (2015). Use of colistin-containing products within the European Union and European Economic Area (EU/EEA): development of resistance in animals and possible impact on human and animal health. *International Journal of Antimicrobial Agents*, *46*(3), 297–306. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.06.005>
- Cattoir, V. (2012). Quinolones: de l'antibiogramme aux phénotypes de résistance. *Revue Francophone Des Laboratoires*, *2012*(445), 79–87.
- Chabou, S., Leulmi, H., & Rolain, J.-M. (2019). Emergence of *mcr-1*-mediated colistin resistance in *Escherichia coli* isolates from poultry in Algeria. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, *16*, 115–116. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jgar.2018.12.012>
- Chatin. (2016). *Gram-Negative rods Introduction to Enterobacteriaceae*. https://cden.tu.edu.iq/images/lectures/جنتين/Lecture_5_Oral_Microbiol._Gram_negative__Rods_.Entero.pdf
- Clausell, A., Garcia-Subirats, M., Pujol, M., Busquets, M. A., Rabanal, F., & Cajal, Y. (2007). Gram-negative outer and inner membrane models: insertion of cyclic cationic lipopeptides. *The Journal of Physical Chemistry. B*, *111*(3), 551–563. <https://doi.org/10.1021/jp064757+>

- Colistimethate sodium* / C58H105N16Na5O28S5 - PubChem. (2021).
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/216258>
- Coly-Mycin S* / C53H102N16O17S - PubChem. (2021).
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/73090#section=2D-Structure>
- Courvalin, P. (1997). *Evolution de la résistance aux antibiotiques*.
- Daikos, G. L., Markogiannakis, A., Souli, M., & Tzouveleakis, L. S. (2012). Bloodstream infections caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: a clinical perspective. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 10(12), 1393–1404. <https://doi.org/10.1586/eri.12.138>
- De la Cruz, F., & Davies, J. (2000). Horizontal gene transfer and the origin of species: lessons from bacteria. *Trends in Microbiology*, 8(3), 128–133.
- Dixon, R. A., & Chopra, I. (1986). Leakage of periplasmic proteins from *Escherichia coli* mediated by polymyxin B nonapeptide. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 29(5), 781–788.
<https://doi.org/10.1128/aac.29.5.781>
- Dortet, L., Bonnin, R., Jousset, A., Gauthier, L., & Naas, T. (2016). Émergence de la résistance à la colistine chez les entérobactéries : une brèche dans le dernier rempart contre la pan-résistance ! *Journal Des Anti-Infectieux*, 18(4), 139–159.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.antinf.2016.09.003>
- Drali, R., Berrazeg, M., Zidouni, L. L., Hamitouche, F., Abbas, A. A., Deriet, A., & Mouffok, F. (2018). Emergence of mcr-1 plasmid-mediated colistin-resistant *Escherichia coli* isolates from seawater. *Science of The Total Environment*, 642, 90–94.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.05.387>
- Drame, B. (2001). *Microméthode d'identification et l'étude de la sensibilité des entérobactéries: intérêts thérapeutique*. Thèse pharm. Université Dakar.
- El-Sayed Ahmed, M. A. E.-G., Zhong, L.-L., Shen, C., Yang, Y., Doi, Y., & Tian, G.-B. (2020). Colistin and its role in the Era of antibiotic resistance: an extended review (2000-2019). *Emerging Microbes & Infections*, 9(1), 868–885.
<https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1754133>
- Falagas, M. E., & Kasiakou, S. K. (2005). Colistin: The revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clinical Infectious Diseases*, 40(9), 1333–1341. <https://doi.org/10.1086/429323>
- Fan, Y.-X., Chen, Y.-C., Li, Y., Yu, J.-C., Bian, X.-C., Li, X., Li, W.-Z., Guo, B.-N., Wu, H.-L., Liu, X.-F., Wang, Y., Xu, X.-Y., Hu, J.-L., Wang, J.-J., Wu, X.-J., Cao, G.-Y., Wu, J.-F., Xue, C.-J., Feng, J., ... Zhang, J. (2021). Effects of Different Component Contents of Colistin Methanesulfonate on the Pharmacokinetics of Prodrug and Formed Colistin in Human. *Pharmaceutical Research*, 38(1), 79–87. <https://doi.org/10.1007/s11095-021-02991-4>
- Fatma, Z. C. (2014). *Etude bactériologique et résistance aux antibiotiques de Klebsiella pneumoniae. Mémoire Présenté En Vue l'obtention Du Diplôme Master, Univ. Des Frères Mentouri Constantine, La Fac. Des Sci. La Nat. La Vie Algérie*.
- Forge, A., & Schacht, J. (2000). Aminoglycoside antibiotics. *Audiology and Neurotology*, 5(1), 3–22.
- Gadou, V. (2019). *EPIDEMIOLOGIE MOLECULAIRE DES ENTEROBACTERIES PRODUCTRICES DE β-LACTAMASES A SPECTRE ELARGI RESISTANTES AUX AMINOSIDES ET AUX FLUOROQUINOLONES DANS LE DISTRICT D'ABIDJAN, CÔTE D'IVOIRE*. Université Félix Houphouët-Boigny (Abidjan, Côte d'Ivoire); N° ORDRE 2186/2019.
- Galleni, M., Lamotte-Brasseur, J., Raquet, X., Dubus, A., Monnaie, D., Knox, J. R., & Frère, J.-M. (1995). The enigmatic catalytic mechanism of active-site serine β-lactamases. *Biochemical Pharmacology*, 49(9), 1171–1178.

- Gassama Sow, A. (2004). *Etude du rôle des intégrons dans la multirésistance aux antibiotiques des bactéries entéropathogènes isolées en Afrique sub-saharienne*. Limoges.
- Grégoire, N., Aranzana-Climent, V., Magréault, S., Marchand, S., & Couet, W. (2017). Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Colistin. *Clinical Pharmacokinetics*, 56(12), 1441–1460. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0561-1>
- Guérin, F., Isnard, C., Sinel, C., Morand, P., Dhalluin, A., Cattoir, V., & Giard, J.-C. (2016). Cluster-dependent colistin hetero-resistance in Enterobacter cloacae complex. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 71(11), 3058–3061. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw260>
- Hacker, J., & Kaper, J. B. (2000). Pathogenicity islands and the evolution of microbes. *Annual Reviews in Microbiology*, 54(1), 641–679.
- Halaby, T., Kucukkose, E., Janssen, A. B., Rogers, M. R. C., Doorduyn, D. J., van der Zanden, A. G. M., Al Naiemi, N., Vandenbroucke-Grauls, C. M. J. E., & van Schaik, W. (2016). Genomic Characterization of Colistin Heteroresistance in Klebsiella pneumoniae during a Nosocomial Outbreak. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 60(11), 6837–6843. <https://doi.org/10.1128/AAC.01344-16>
- HAYETTE, M.-P., HUYNEN, P., & MEEUX, C. (2010). *Travaux pratiques de microbiologie générale*.
- Heeb, S., Fletcher, M. P., Chhabra, S. R., Diggle, S. P., Williams, P., & Cámara, M. (2011). Quinolones: from antibiotics to autoinducers. *FEMS Microbiology Reviews*, 35(2), 247–274. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2010.00247.x>
- High, N. J., Hales, B. A., Jann, K., & Boulnois, G. J. (1988). A block of urovirulence genes encoding multiple fimbriae and hemolysin in Escherichia coli O4: K12: H-. *Infection and Immunity*, 56(2), 513.
- Holden, V. I., & Bachman, M. A. (2015). Diverging roles of bacterial siderophores during infection. *Metallomics*, 7(6), 986–995.
- Hooper, D. C. (2000). Mechanisms of action and resistance of older and newer fluoroquinolones. *Clinical Infectious Diseases*, 31(Supplement_2), S24–S28.
- Imlay, J. A. (2013). The molecular mechanisms and physiological consequences of oxidative stress: lessons from a model bacterium. *Nature Reviews. Microbiology*, 11(7), 443–454. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3032>
- Jayol, A. (2018). *Résistance à la colistine chez les bacilles Gram négatif*. Bordeaux.
- Jayol, A., Saly, M., Nordmann, P., Ménard, A., Poirel, L., & Dubois, V. (2017). Hafnia, an enterobacterial genus naturally resistant to colistin revealed by three susceptibility testing methods. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 72(9), 2507–2511. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx154>
- Jeannot, K., Bolard, A., & Plésiat, P. (2017). Resistance to polymyxins in Gram-negative organisms. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 49(5), 526–535. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.11.029>
- Joly, B., & Reynaud, A. (2004). Entérobactéries: systématique et méthodes de diagnostic. *FEUILLETS DE BIOLOGIE*, 69.
- Kádár, B., Kocsis, B., Tóth, Á., Kristóf, K., Felső, P., Kocsis, B., Böddi, K., & Szabó, D. (2017). Colistin resistance associated with outer membrane protein change in Klebsiella pneumoniae and Enterobacter asburiae. *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica*, 64(2), 217–227. <https://doi.org/10.1556/030.64.2017.017>
- Kaper, J. B., Nataro, J. P., & Mobley, H. L. T. (2004). Pathogenic escherichia coli. *Nature Reviews Microbiology*, 2(2), 123–140.

- Kempf, I., Fleury, M. A., Drider, D., Bruneau, M., Sanders, P., Chauvin, C., Madec, J.-Y., & Jouy, E. (2013). What do we know about resistance to colistin in Enterobacteriaceae in avian and pig production in Europe? *International Journal of Antimicrobial Agents*, 42(5), 379–383. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2013.06.012>
- Kempf, I., Jouy, E., & Chauvin, C. (2016). Colistin use and colistin resistance in bacteria from animals. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 48(6), 598–606. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.09.016>
- Kieffer, N., Poirel, L., Nordmann, P., Madec, J.-Y., & Haenni, M. (2015). Emergence of colistin resistance in *Klebsiella pneumoniae* from veterinary medicine. In *The Journal of antimicrobial chemotherapy* (Vol. 70, Issue 4, pp. 1265–1267). <https://doi.org/10.1093/jac/dku485>
- Kim, Y. S., Kotnala, B., Kim, Y. H., & Jeon, Y. (2016). Biological characteristics of *paenibacillus polymyxa* GBR-1 involved in root rot of stored Korean ginseng. *Journal of Ginseng Research*, 40(4), 453–461. <https://doi.org/10.1016/j.jgr.2015.09.003>
- Lakaye, B., Dubus, A., Lepage, S., Gros Lambert, S., & Frère, J. (1999). When drug inactivation renders the target irrelevant to antibiotic resistance: a case story with β -lactams. *Molecular Microbiology*, 31(1), 89–101.
- Larouche, G. (2001). Les quinolones: des années soixante à aujourd’hui. *Pharmactuel*, 34(2).
- Li, J. (2005). Difficulty in assaying colistin methanesulphonate. In *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (Vol. 11, Issue 9, pp. 773–774). <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2005.01218.x>
- Liu, Y.-Y., Wang, Y., Walsh, T. R., Yi, L.-X., Zhang, R., Spencer, J., Doi, Y., Tian, G., Dong, B., Huang, X., Yu, L.-F., Gu, D., Ren, H., Chen, X., Lv, L., He, D., Zhou, H., Liang, Z., Liu, J.-H., & Shen, J. (2016). Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *The Lancet. Infectious Diseases*, 16(2), 161–168. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00424-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00424-7)
- Llobet, E., Tomás, J. M., & Bengoechea, J. A. (2008). Capsule polysaccharide is a bacterial decoy for antimicrobial peptides. *Microbiology (Reading, England)*, 154(Pt 12), 3877–3886. <https://doi.org/10.1099/mic.0.2008/022301-0>
- Magréault, S. (2019). *Pharmacocinétique et suivi thérapeutique pharmacologique de la colistine*. <http://www.theses.fr/2019POIT1801/document>
- Mass, C. (2018). *Etude de la résistance à la colistine chez Escherichia coli, à partir d’une collection de souches cliniques isolées au CHU de Bordeaux*. Université Toulouse III-Paul Sabatier.
- Mingeot-Leclercq, M.-P., Glupczynski, Y., & Tulkens, P. M. (1999). Aminoglycosides: activity and resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 43(4), 727.
- Mitra, S., Basu, S., Rath, S., & Sahu, S. K. (2020). Colistin resistance in Gram-negative ocular infections: prevalence, clinical outcome and antibiotic susceptibility patterns. *International Ophthalmology*, 40(5), 1307–1317. <https://doi.org/10.1007/s10792-020-01298-4>
- Muylaert, A., & Mainil, J. (2013). Résistances aux fluoroquinolones: la situation actuelle. *Annales de Médecine Vétérinaire*, 157, 15–26.
- Nabti, L.-Z. (2020). *Sensibilité aux antibiotiques et aux huiles essentielles d’origanum glandulosum Desf.: des souches d’Escherichia coli isolées d’infection urinaire au CHU de Sétif*.
- Nabti, L. Z., Sahli, F., Hadjadj, L., Ngaiganam, E. P., Lupande-Mwenebitu, D., Rolain, J.-M., & Diene, S. M. (2019). Autochthonous case of mobile colistin resistance gene *mcr-1* from a uropathogenic *Escherichia coli* isolate in Sétif Hospital, Algeria. In *Journal of global antimicrobial resistance* (Vol. 19, pp. 356–357). <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.10.006>

- Nabti, L. Z., Sahli, F., Ngaiganam, E. P., Radji, N., Mezaghcha, W., Lupande-Mwenebitu, D., Baron, S. A., Rolain, J.-M., & Diene, S. M. (2020). Development of real-time PCR assay allowed describing the first clinical *Klebsiella pneumoniae* isolate harboring plasmid-mediated colistin resistance *mcr-8* gene in Algeria. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 20, 266–271. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.08.018>
- Naghmouchi, K., Hammami, R., Fliss, I., Teather, R., Baah, J., & Drider, D. (2012). Colistin A and colistin B among inhibitory substances of *Paenibacillus polymyxa* JB05-01-1. *Archives of Microbiology*, 194(5), 363–370. <https://doi.org/10.1007/s00203-011-0764-z>
- Nation, R. L., Li, J., Cars, O., Couet, W., Dudley, M. N., Kaye, K. S., Mouton, J. W., Paterson, D. L., Tam, V. H., Theuretzbacher, U., Tsuji, B. T., & Turnidge, J. D. (2015). Framework for optimisation of the clinical use of colistin and polymyxin B: the Prato polymyxin consensus. In *The Lancet. Infectious diseases* (Vol. 15, Issue 2, pp. 225–234). [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70850-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70850-3)
- Nauciel, C., & Vildé, J.-L. (2005). *Bactériologie médicale*. Elsevier Masson.
- Newton-Foot, M., Snyman, Y., Maloba, M. R. B., & Whitelaw, A. C. (2017). Plasmid-mediated *mcr-1* colistin resistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. clinical isolates from the Western Cape region of South Africa. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 6(1), 78. <https://doi.org/10.1186/s13756-017-0234-8>
- Ngbede, E. O., Poudel, A., Kalalah, A., Yang, Y., Adekanmbi, F., Adikwu, A. A., Adamu, A. M., Mamfe, L. M., Daniel, S. T., Useh, N. M., Kwaga, J. K. P., Adah, M. I., Kelly, P., Butaye, P., & Wang, C. (2020). Identification of mobile colistin resistance genes (*mcr-1.1*, *mcr-5* and *mcr-8.1*) in Enterobacteriaceae and *Alcaligenes faecalis* of human and animal origin, Nigeria. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 56(3), 106108. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106108>
- NIANDOU, M. T. (2005). *Sensibilité et évolution de la résistance des entérobactéries aux antibiotiques, 2005, Université de BAMAKO, faculté de médecine, de pharmacie et d'odontostomatologie*. thèse, 158p.
- Niang, O. (2003). *Validation d'une microméthode d'identification des bacilles à Gram négatif non fermentaires*. Thèse Pharm., Dakar.
- Ordooei Javan, A., Shokouhi, S., & Sahraei, Z. (2015). A review on colistin nephrotoxicity. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 71(7), 801–810. <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1865-4>
- Ortwine, J. K., Kaye, K. S., Li, J., & Pogue, J. M. (2015). Colistin: Understanding and Applying Recent Pharmacokinetic Advances. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 35(1), 11–16. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/phar.1484>
- Osei Sekyere, J., Govinden, U., Bester, L. A., & Essack, S. Y. (2016). Colistin and tigecycline resistance in carbapenemase-producing Gram-negative bacteria: emerging resistance mechanisms and detection methods. *Journal of Applied Microbiology*, 121(3), 601–617. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/jam.13169>
- Poirel, L., Jayol, A., & Nordmann, P. (2017). Polymyxins: Antibacterial Activity, Susceptibility Testing, and Resistance Mechanisms Encoded by Plasmids or Chromosomes. *Clinical Microbiology Reviews*, 30(2), 557 LP – 596. <https://doi.org/10.1128/CMR.00064-16>
- Polard, E. (2006). La pharmacovigilance des antibiotiques [Exemples de quelques effets indésirables rapportés avec les bêtalactamines, les fluoroquinolones, les macrolides et les cyclines]. *La Lettre Du Pneumologue*, 9(4).
- Profeta, R., Seyffert, N., Tiwari, S., Viana, M. V. C., Jaiswal, A. K., Caetano, A. C., Bücker, D. H., de Oliveira, L. T., Santos, R., Gala-Garcia, A., Kato, R. B., Padilha, F. F., Lima-Verde, I. B., Ghosh, P., Barh, D., Góes-Neto, A., Figueiredo, H. C. P., Soares, S. C., Meyer, R., ... Castro, T. L. P. (2021). Characterization of a new multidrug-resistant Brazilian *K. pneumoniae* isolate and

- 172 *Klebsiella* spp. sequenced strains: Genomic island, multilocus sequence typing and capsule locus dataset. *Data in Brief*, 34, 106746.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.dib.2021.106746>
- Restieri, C., Garriss, G., Locas, M.-C., & Dozois, C. M. (2007). Autotransporter-encoding sequences are phylogenetically distributed among *Escherichia coli* clinical isolates and reference strains. *Applied and Environmental Microbiology*, 73(5), 1553.
- Rhouma, M. (2017). *Évaluation in vivo de l'efficacité thérapeutique, de la résistance et la pharmacocinétique de la colistine sulfate lors du traitement de la diarrhée colibacillaire post sevrage chez le porc.*
- Roberson, J. R., Fox, L. K., Hancock, D. D., & Besser, T. E. (1992). Evaluation of methods for differentiation of coagulase-positive staphylococci. *Journal of Clinical Microbiology*, 30(12), 3217.
- Sabnis, A., Klöckner, A., Becce, M., Hagart, K. L. H., Evans, L. E., Furniss, R. C. D., Mavridou, D. A. I., Larrouy-Maumus, G. J., Stevens, M. M., & Edwards, A. M. (2020). Colistin kills bacteria by targeting lipopolysaccharide in the cytoplasmic membrane. *BioRxiv*, 479618.
<https://doi.org/10.1101/479618>
- Sebghati, T. A. S., Korhonen, T. K., Hornick, D. B., & Clegg, S. (1998). Characterization of the type 3 fimbrial adhesins of *Klebsiella* strains. *Infection and Immunity*, 66(6), 2887.
- Smith, M. A., Weingarten, R. A., Russo, L. M., Ventura, C. L., & O'Brien, A. D. (2015). Antibodies against hemolysin and cytotoxic necrotizing factor type 1 (CNF1) reduce bladder inflammation in a mouse model of urinary tract infection with toxigenic uropathogenic *Escherichia coli*. *Infection and Immunity*, 83(4), 1661.
- SOMIPEV. (2017). *Guide pratique des bactéries pathogènes*. <https://pharmacie.ma/uploads/pdfs/Le-guide-pratique-des-bacteries-pathogenes.pdf>
- Struve, C., Bojer, M., & Krogfelt, K. A. (2008). Characterization of *Klebsiella pneumoniae* type 1 fimbriae by detection of phase variation during colonization and infection and impact on virulence. *Infection and Immunity*, 76(9), 4055.
- Touati, M., Hadjadj, L., Berrazeg, M., Baron, S. A., & Rolain, J. M. (2020). Emergence of *Escherichia coli* harbouring *mcr-1* and *mcr-3* genes in North West Algerian farmlands. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 21, 132–137. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.10.001>
- Tran, T. B., Velkov, T., Nation, R. L., Forrest, A., Tsuji, B. T., Bergen, P. J., & Li, J. (2016). Pharmacokinetics/pharmacodynamics of colistin and polymyxin B: are we there yet? *International Journal of Antimicrobial Agents*, 48(6), 592–597.
<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.09.010>
- Vakulenko, S. B., & Mobashery, S. (2003). Versatility of aminoglycosides and prospects for their future. *Clinical Microbiology Reviews*, 16(3), 430.
- Victonie, A. (2016). *Nécessité d'utiliser les tests biochimiques pour identifier les entérobactéries*. 18.
- Wang, C., Feng, Y., Liu, L., Wei, L., Kang, M., & Zong, Z. (2020). Identification of novel mobile colistin resistance gene *mcr-10*. *Emerging Microbes & Infections*, 9(1), 508–516.
- Wang, Xiaoming, Wang, Y., Zhou, Y., Li, J., Yin, W., Wang, S., Zhang, S., Shen, J., Shen, Z., & Wang, Y. (2018). Emergence of a novel mobile colistin resistance gene, *mcr-8*, in NDM-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Emerging Microbes & Infections*, 7(1), 122.
<https://doi.org/10.1038/s41426-018-0124-z>
- Wang, Xudong, Lu, Q., Qi, J., Chai, Y., Wang, Y., & Gao, G. F. (2018). Structural and functional insights into MCR-2 mediated colistin resistance. *Science China Life Sciences*, 61(11), 1432–1436. <https://doi.org/10.1007/s11427-018-9363-4>

- Xavier, B. B., Lammens, C., Ruhai, R., Kumar-Singh, S., Butaye, P., Goossens, H., & Malhotra-Kumar, S. (2016). Identification of a novel plasmid-mediated colistin-resistance gene, mcr-2, in *Escherichia coli*, Belgium, June 2016. *Eurosurveillance*, *21*(27), 30280.
- Yanat, B., Machuca, J., Yahia, R. D., Touati, A., Pascual, Á., & Rodríguez-Martínez, J. M. (2016). First report of the plasmid-mediated colistin resistance gene mcr-1 in a clinical *Escherichia coli* isolate in Algeria. In *International Journal of Antimicrobial Agents* (Vol. 48, Issue 6, pp. 760–761). <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.09.003>
- Yang, Y.-Q., Li, Y.-X., Lei, C.-W., Zhang, A.-Y., & Wang, H.-N. (2018). Novel plasmid-mediated colistin resistance gene mcr-7.1 in *Klebsiella pneumoniae*. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *73*(7), 1791–1795. <https://doi.org/10.1093/jac/dky111>
- Yousfi, H., Hadjadj, L., Dandachi, I., Lalaoui, R., Merah, A., Amoura, K., Dahi, A., Dekhil, M., Messalhi, N., & Diene, S. M. (2019). Colistin-and carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates: Algeria. *Microbial Drug Resistance*, *25*(2), 258–263.
- Zabidi, M. S., Abu Bakar, R., Musa, N., & Wan Yusuf, W. N. (2020). Analytical methodologies for measuring colistin levels in pharmacokinetic studies. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, *43*(15–16), 671–686. <https://doi.org/10.1080/10826076.2020.1783291>

Résumé

Ce document peut servir de référence à toute personne cherchant des informations sur la résistance à la colistine dans le monde et plus spécialement en Algérie. La colistine, un antibiotique de la famille des polymyxines, est considérée comme une option thérapeutique de dernière ligne pour le traitement des infections sévères causées par les bactéries à Gram négatif multirésistantes, tels que les entérobactéries. Cependant, très récemment, les entérobactéries sont devenues de plus en plus résistantes à l'action de cet antibiotique. L'émergence et la propagation de nouveaux mécanismes de résistance ne cessent de s'accroître. La résistance à la colistine peut être soit chromosomique, à travers des mutations dans les gènes régulant l'ajout des groupements cationiques (*pmrA*, *pmrB*, *phoP*, *phoQ* et *mgrB*) ou plasmidiques, codée par les gènes *mcr* (*mcr-1* à *mcr-10*) récemment décrits. Ces mécanismes de résistance ont été identifiés, partout dans le monde, chez des bactéries isolées d'animaux, d'aliments, d'exploitations agricoles, d'humains et de plantes. L'Algérie, comme les autres pays, est touchée par la résistance des entérobactéries à la colistine. Toutefois, peu de mécanismes ont été décrits ; il s'agit de résistance de type chromosomique (*Pmr A/B*, *mgr B*) et plasmidique (*mcr-1*, *mcr-3* et *mcr-8*).

Les mots clés : Entérobactéries, colistine, résistance bactérienne, *mcr*.

Abstract

This document can serve as a reference for anyone seeking information on colistin resistance in the world and especially in Algeria. Colistin, a polymyxin antibiotic, is considered as a last-line treatment option for severe infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria, such as enterobacteria. However, very recently, enterobacteria have become increasingly resistant to the action of this antibiotic. The emergence and spread of new resistance mechanisms continues to increase. Resistance to colistin can be either chromosomal, through mutations in the genes regulating the addition of cationic groups (*pmrA*, *pmrB*, *phoP*, *phoQ* and *mgrB*) or plasmid, encoded by the recently described *mcr* genes (*mcr-1* to *mcr-10*). These resistance mechanisms have been identified, all over the world, in bacteria isolated from animals, food, farms, humans and plants. Algeria, like other countries, is affected by colistin resistance in enterobacteria. However, few mechanisms have been described; they are chromosomal (*Pmr A/B*, *mgr B*) and plasmid (*mcr-1*, *mcr-3* and *mcr-8*) resistance.

Keywords: *Enterobacteriaceae*, colistin, bacterial resistance, *mcr*.

ملخص

يمكن أن تكون هذه المذكرة مرجعا لأي شخص يسعى للحصول على معلومات حول مقاومة الكوليسيتين في العالم وخاصة في الجزائر. يعتبر الكوليسيتين، وهو مضاد حيوي من نوع البوليبيكسين، كخيار علاج اخير للعدوى الشديدة الناجمة عن البكتيريا السلبية للجرام المقاومة للأدوية المتعددة، مثل البكتيريا المعوية. ومع ذلك، في الأونة الأخيرة، أصبحت البكتيريا المعوية مقاومة بشكل متزايد لعمل هذا المضاد الحيوي. ولا يزال ظهور وانتشار آليات مقاومة جديدة في ازدياد. مقاومة الكوليسيتين يمكن أن تكون إما كروموسومية، من خلال الطفرات في الجينات التي تنظم إضافة مجموعات الكاتيونية (*pmrA*)، *pmrB*، *phoP*، *phoQ* و *mgrB* أو البلازميدية، المشفرة من قبل الجينات *mcr* التي تم وصفها مؤخرا (*mcr-1*) إلى *mcr-10*). وقد تم تحديد آليات المقاومة هذه، في جميع أنحاء العالم، في البكتيريا المعزولة عن الحيوانات والغذاء والمزارع والبشر والنباتات. الجزائر، مثل غيرها من البلدان، تتأثر بمقاومة الكوليسيتين في البكتيريا المعوية. بين أنه لم يتم وصف سوى آليات قليلة؛ بحيث نتكلم عن مقاومة من النوع الكروموسومي (*Mgr B*، *Pmr A / B*) والبلازميدي (*mcr-1* و *mcr-3* و *mcr-8*).

الكلمات المفتاحية: البكتيريا المعوية، كوليسيتين، البكتيريا المقاومة، *mcr*.