

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF - M'SILA

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE & BIOCHIMIE

N°:



DOMAINE : SCINCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

FILIERE : SCIENCE BIOLOGIQUE

OPTION : MICROBIOLOGIE APPLIQUEE

Mémoire présenté pour l'obtention

Du diplôme de Master Académique

Par : DAIMI Nariman

OUALI Fatima Ezzahra

DJERARDA Sara

Intitulé

**Les entérobactéries et résistance aux
 β -Lactamine**

Soutenu devant le jury composé de :

Mme. RABAH Noura

Université Mohamed Boudiaf M'sila

Promotrice

Mme. BNE CHEIKH Dalila

Université Mohamed Boudiaf M'sila

Présidente

Mme. BOUBAKEUR Hafsa

Université Mohamed Boudiaf M'sila

Examinatrice

Année universitaire 2022 / 2023

DEDICACE

**Je dédie ce modeste travail à mes chers parents, source de vie,
d'amour et d'affinité.**

A mes chères sœurs et leurs enfants, source de joie et de bonheur.

A mon chère frère ma force et ma source d'espoir.

A mon cher mari Mouhsen qui était toujours à mes côtés.

A mes partenaires de ce travail, Fatima et Sara.

- DAIMI Nariman-

**Je dédie ce modeste travail avec grand amour, sincérité et fierté à
mes chers parents, dont le mérite, les sacrifices et les qualités
humaines m'ont permis de vivre ce jour.**

A mes sœurs Chaima et Nour el Houda ma source de joie.

A mes frères Abd el Kader et Moussa.

-OUALI Fatima EZ

Zahra-

Je tiens c'est avec grande plaisir que je dédie ce modeste travail :

À l'être la plus chère de ma vie, ma mère

À celui m'affait de moi une femme, mon père

À Mon chère homme Abdel Moumen

À mes chers frères

À mes chères sœurs et mes amis

**À tous les membres de ma famille et toute personne et toute
personne qui porte le nom DJERARDA, je dédie ce travail à tous ceux
qui ont participé réussir.**

-DJERARDA Sara-

REMERCIEMENTS

On remercie Dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans l'aide et l'encadrement de Madame RABAH Noura, on la remercie pour la qualité de son encadrement exceptionnel durant notre préparation de ce mémoire.

Nous remercions aussi les membres de jury :

Madame BNE CHEIKH Dalila, qui a accepté de présider le jury,

Madame BOUBAKEUR Hafsa pour avoir accepté d'examiner notre travail.

Nos remerciements s'adressent aussi à Monsieur HARRAR NACER pour son aide à tous les étudiants pour faire un mémoire professionnel.

Nous remercions également tous les professeurs qui nous ont enseigné tout au long de la période universitaire.

Sommaire

Contents

Résumé	i
Liste des abréviations	ii
Liste des figures	iii
Listes des tableaux	iv
Introduction	1
Chapitre I. Les entérobactéries :	2
I.1. Définition	2
I.2. Taxonomie :	4
I.3. Habitat :	7
I.4. Caractères bactériologies des entérobactéries :	7
I.4.1. Les caractères morphologiques :	7
.....	8
I.4.2. Les caractères cultureux :	8
I.4.3. Les caractères biochimiques :	9

I.4.4. Les caractères antigéniques :.....	10
I.5. Pouvoir pathogène :	10
I.6. Etudes des principaux genres :	11
I.6.1. <i>Escherichia</i> :	11
I.6.2. <i>Shigella</i> :	11
I.6.3. <i>Klebsiella</i> :	11
I.6.4. <i>Proteus-Providencia</i> :	11
I.6.5. <i>Salmonella</i> :.....	11
Chapitre II. L'antibiotique du β -lactamine.....	12
II.1. Le β -lactamine :.....	12
II.2. Structure chimique :.....	12
II.3. Classification et spectre d'activité :.....	13
II.3.1. Pénicillines :.....	14
II.3.2. Céphalosporines :	15
II.3.3. Monobactames :	16
II.3.4. Carbapénèmes :	16
II.3.5. β -lactamines associées aux inhibiteurs de la β -lactamase :.....	17
II.4. Mécanisme d'action :.....	18
Chapitre III. Résistance des entérobactéries aux β -lactamine :.....	20
III.1. Définition :	20
III.2. Mécanismes de résistance aux antibiotiques :	20
III.2.1. Résistance naturelle :.....	21
III.2.2. Résistance acquise :.....	22
III.3. Résistance aux β -lactamine :.....	22
III.3.1. Définition des β -lactamase :	22
III.3.2. Mécanismes de résistance aux β -lactamine :.....	22
III.4. Moyens de lutte contre la résistance aux antibiotiques :.....	24

Conclusion.....	27
Références bibliographiques	28

ملخص

يعود الاستخدام الواسع والمتكرر للمضادات الحيوية في علاج الإنسان والحيوان إلى فعاليتها الاستثنائية. نتيجة لذلك ، ظهرت أنواع مقاومة من البكتيريا بسبب عملية الانتقاء التي تستهدف الجماعات الإحيائية البكتيرية. لقد نمت هذه المقاومات بشكل كبير وهي مقلقة اليوم، وبعض السلالات صنفت انها متعددة المقاومة. ان الأطباء حاليا في طريق علاجي مسدود ويفتقرون إلى الأدوات اللازمة لعلاج العدوى. وعليه فإن منظمة الصحة العالمية قلقة بشأن التهديد الذي تتعرض له فعالية المضادات الحيوية، مشيرة إلى أنه "في المستقبل، قد لا تكون المضادات الحيوية متاحة لعلاج العدوى البكتيرية الشائعة." ومن أبرز البكتيريا المقاومة للمضادات الحيوية البكتيريا المعوية التي تفرز β -lactamases كاستجابة دفاعية لتقليل فعالية المضاد الحيوي بيتا لاكتام بعدة آليات: تعديل PLP والتثبيط الإنزيمي للمضاد الحيوي وآليات أخرى. يعتمد بحثنا على دراسة أنواع البكتيريا المعوية المقاومة ل β -lactamases وآليات مقاومتها ، ووضع بعض الحلول البسيطة لمنع حدوث وانتشار هذه الظاهرة.

الكلمات المفتاحية : البكتيريا المعوية، البكتيريا المقاومة للمضادات الحيوية، بيتا لاكتام.

Abstract

The broad and frequent use of antibiotics in treatment of human and animal is driven by their exceptional efficacy. As a result, resistant types of bacteria emerged due to selection pressure placed on bacterial populations. These resistances have grown significantly and are concerning today, some strains are multi-resistant. Currently, doctors find themselves in a therapeutic impasse and they lack the tools to treat infections as a result. In this regard, the World Health Organization is concerned about the threat to antibiotic efficacy, stating that "in the future, antibiotics may no longer be available to treat common bacterial infections." Among the most prominent bacteria that are resistant to antibiotics are the enterobacteria that secrete β -lactamases as a defensive response to reduce the effectiveness of the β -lactam antibiotic by several mechanisms: PLP modification and enzymatic inactivation of the antibiotic and other mechanisms. Our research is based on studying the types of enterobacteria that are resistant to β -lactamine and their mechanisms of resistance, and developing some simple solutions to prevent the occurrence and spread of this phenomenon.

keywords : enterobacteria, bacteria resistance to antibiotics, β -lactam.

Résumé

L'utilisation large et fréquente des antibiotiques en traitement humaine et animale est motivée par leur efficacité exceptionnelle. En conséquence, des types de bactéries résistantes sont apparus en raison de la pression de sélection exercée sur les populations bactériennes. Ces résistances se sont considérablement développées et sont aujourd'hui préoccupantes. Certaines souches sont multi-résistantes. Les médecins se trouvent aujourd'hui dans une impasse thérapeutique et manquent d'outils pour traiter les infections. A ce titre, l'Organisation mondiale de la santé s'inquiète de la menace qui pèse sur l'efficacité des ATB, affirmant que "dans l'avenir, les ATB pourraient ne plus être disponibles pour traiter les infections bactériennes courantes". Parmi les principales bactéries résistantes aux ATB, on trouve les entérobactéries qui sécrètent des β -lactamases comme réponse défensive pour réduire l'efficacité de l'ATB β -lactame par plusieurs mécanismes : modification du PLP et inactivation enzymatique de l'ATB et autres mécanismes. Nos recherches sont basées sur l'étude des types d'entérobactéries résistantes à la β -lactamine et de leurs mécanismes de résistance, et sur le développement de solutions simples pour prévenir l'apparition et la propagation de ce phénomène.

Les mots clés : Entérobactéries, bactéries résistantes aux ATB, β -lactamine.

Liste des abréviations

-**APA** : Aminopénicillanique.

-**ATB** : antibiotiques.

-**CMI** : Concentration Minimale Inhibitrice.

-**DBO** : Diazabicyclooctane.

-**VP** : Réaction de Voges-Proskauer.

-**KPC** : *Klebsiella pneumoniae carbapenemase*.

-**KES** : Groupe des bactéries *Klebsiella, Enterobacter et Serratia*.

-**LPS** : Lipopolysaccharides.

-**MRSA** : Staphylocoque Résistants à la Méthicilline.

-**PLP** : Protéine de liaison à la pénicilline.

-**PLP2a** : Protéine de liaison à la pénicilline hyper produite chez les souches de *Staphylococcus aureus*.

Liste des figures

Figure I-1. Structure et aspect microscopique des <i>Enterobacteriaceae</i>	3
Figure I-2. Structure de la paroi Gram négatif.	8
Figure II-1. Les structures centrale des B-lactamase. (a) le pénème (b) le carbapénème, (c) le monobactame, (d) le céphème, (e) l'oxapénème, (f) le carbacéphème	13
Figure II-2. . Molécule d'acide 6-aminopénicillanique. Cercle : groupe amino en position 6.....	14
Figure II-3 Structure chimique de Céphalosporines.	15
Figure II-4 Molécule d'aztréonam	16
Figure II-5 Structure centrale du carbapénème. Cercle : groupe 6-trans-hydroxyéthyle.....	17
Figure II-6 Mode d'action d'ATB	19
Figure III-1 Mécanismes de résistance.....	20
Figure III-2 Les β -lactamines traversent la membrane externe à travers les porines pour atteindre leurs cibles: les PLP (PLP) (A), la résistance survient suite à une modification de la cible (B) ..	23

Listes des tableaux

Tableau I-1. Caractéristiques des genres les plus souvent rencontrés pour l'identification biochimique.....	4
Tableau I-2. La classification des espèces d'entérobactéries les plus fréquemment rencontrées en clinique humain.....	6
Tableau I-3. Réaction biochimiques utilisées pour l'identification des entérobactéries	9
Tableau III-1. Mécanismes de résistance acquise des bactéries aux β -lactamine.....	22

Introduction

Introduction

Les entérobactéries forment une classe importante de bactéries Gram-négative spécialité médicinal car elles interviennent dans la plupart des maladies infectieuses humains et c'est la cause de maladies plus ou moins graves. Ces micro-organismes sont souvent impliqués dans des infections nosocomiales.

La diversité des espèces d'entérobactéries telles que *E.coli*, *K.pneumoniae* ou *E.cloacae* s'accompagne d'une diversité de réponses aux ATB, reflétant principalement la difficulté de leur gestion.(Aweille, 2017 ; Khennouchi, 2016 ; Patrice, 2010 ; Soukaina, 2019).

Il existe plusieurs types d'antibiotique, qui peuvent être divisés en plusieurs catégories en fonction de leurs effets. Parmi eux, les β -lactamines (pénèmes, céphalosporines, Les monobactames et les oxapénèmes qui inhibent la synthèse de la paroi bactérienne, les quinolones (quinolones et fluoroquinolones) empêchent la réplication de l'ADN bactérien en bloquant l'ADN gyrase, et les aminoglycosides perturbent également la synthèse des protéines. (Lozniewski et al 2010).

La résistance aux β -lactamines est la non susceptibilité des bactéries à l'action des ATB β -lactame. Les mécanismes responsables de la résistance β -lactame peuvent être la dégradation des ATB par les β -lactamases, l'échec de la pénétration de l'ATB, ou une affinité basse de la liaison de l'ATB à ses cibles.

Ce travail a pour objectif de décrire la famille des entérobactéries, leur résistance aux β -lactamines et préventive de cette résistance provoquée par ce groupe des bactéries.

Chapitre I

Les entérobactéries .

Chapitre I. Les entérobactéries :

I.1. Définition

Il existe un grand nombre d'espèces dans la famille des entérobactéries. Ces bactéries sont mobiles ou immobiles via les flagelles périnataux pour les bacilles à Gram négatif au niveau phénotypique (Figure I-1) ; ne forment pas de spores ; facultativement aérobies, la capacité de production de l'acide à base du glucose ; n'a pas besoin de sodium ; catalase positive ; L'oxydase est négative ; réduit le nitrate en nitrite (et non en N₂) (Cristian *et al* 2008), (Madigan et Martinko 2007).

Les entérobactéries possèdent une composition typique de bases qui constitue leur ADN (GC % est habituellement inclus entre 50 % et 60 %), ce qui les rend susceptibles d'être comparables à *Pseudomonas* et à *Vibrionaceae* (Murray *et al.*, 1999 ; Bouteleux, 2005).

Les différences entre les différents genres et espèces sont basées sur des critères plus précis (Tableau I-1), comme la fermentation de plusieurs sucres, la production de sulfures, la production d'uréase, la production d'indole, la présence ou non d'enzymes métaboliques (désaminase, décarboxylase). (Meziani et Hamidechi 2012).

La famille des entérobactéries regroupe de nombreuses espèces qui sont des hôtes du tube digestif de l'homme et de nombreux animaux où ils sont retrouvés soit à l'état de colonisateurs normaux de ce tube digestif soit à l'état de pathogènes. Mais ce caractère écologique n'est pas exclusif. Les entérobactéries sont très répandues dans la nature, on les retrouve également dans le sol et les eaux en raison de la contamination de l'environnement par l'intermédiaire des matières fécales animales et humaines et des eaux d'égouts (Avril *et al.*, 2000).

Toutes les *Enterobacteriaceae* possèdent des antigènes de paroi (somatiques) ou antigène O, qui correspondent à des polysaccharides attachés à des lipopolysaccharides (LPS), qui constituent l'endotoxine des bactéries à Gram négatif. Les espèces mobiles ont également un antigène flagelline ou un antigène H protéique, constitué de flagelline. Certaines souches possèdent également un antigène K qui masque l'antigène O, qui correspond à l'enveloppe polysaccharidique qui constitue une véritable capsule et à un aspect mucoïde. (Meziani et Hamidechi 2012).

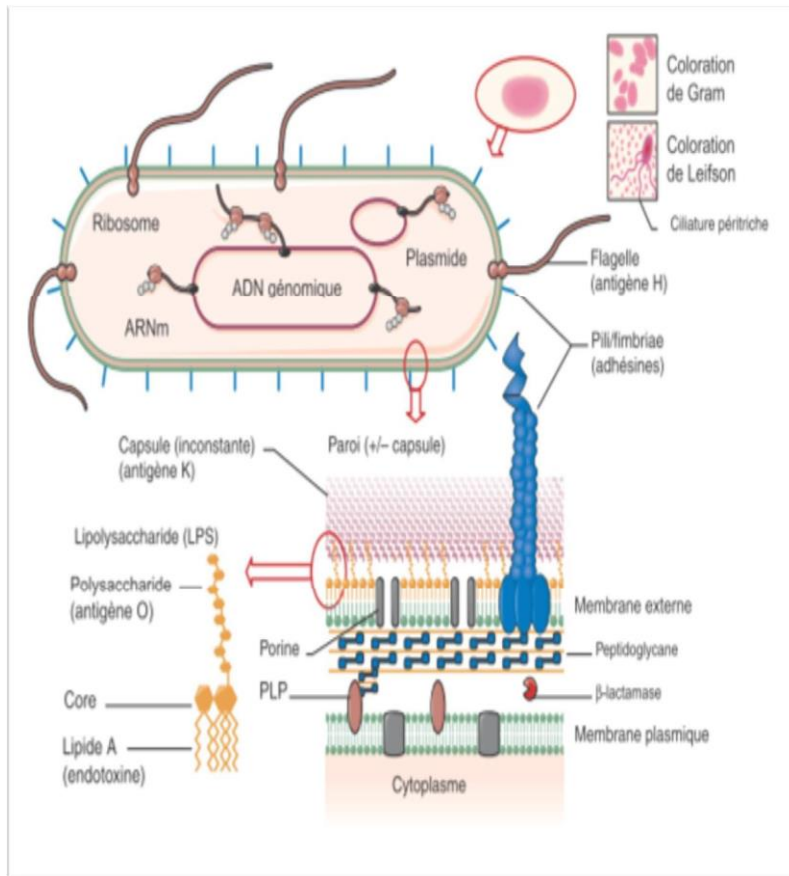


Figure I-1. Structure et aspect microscopique des *Enterobacteriaceae*

Tableau I-1. Caractéristiques des genres les plus souvent rencontrés pour l'identification biochimique.

	<i>Salmonella</i>	<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Levinea</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Shigella</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Hafnia alvei</i>	<i>Serratia marcescens</i>	<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Proteus morgani</i>	<i>Proteus raffneri</i>	<i>Providencia</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i>	<i>Yersinia</i>	<i>Pseudomonas</i>
Mobilité	+	+	+	+	-	-	+	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Lactose	-	+ ou (+)	-	+ ou (+)	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ONPG	-	+	+	+	d	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	+
H ₂ S	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-
LDC	+	-	-	d	-	+	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-
ODC	+	-	+	d	d	-	+	+	+	-	+	+	-	-	+	-	-
ADH	-	-	d	d	d	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Uréase	-	-	-	-	-	**	-	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+
TDA, FDA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-
Indole	-	-	+	+	d	-	-	-	-	+	+	+	+	+	D	-	-
Citrate de Simmons	+	+	+	-	-	+	+	d*	+	D	d	-	+	+	-	-	-
Malonate	-	-	d	-	-	+	+	d	-	-	-	-	-	-	-	-	-
VP	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-	d	-	-	-	d*	-	-
Gélatinase	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
Gaz/glucose	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	d	d	-	-	-
Mannitol	+	+	+	d	d	+	-	+	+	-	-	-	-	d	+	+	+
Rhamnose	+	+	+	d	d	+	+	+	-	-	-	-	d	-	-	-	+
Saccharose	-	d	d	d	-	+	+	-	+	+	d	d	-	d	+	-	-
Arabinose	+	+	+	+	d	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	d	-
Inositol	d	-	-	-	-	+	d	-	d	-	-	-	-	d	-	-	-
Aldonitol	-	-	d	-	-	+	d	-	d	-	-	-	+	d	-	-	-
Galacturonate	-	+	+	+	d	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	d	-

+ : Résultat positif

- : Résultat négatif

+* et d* : positif à 22°C, négatif à 37°C

d : différents types biochimiques

+* : positif lent (uréase+ en 18-24 heures)

(+) : positif en 3 à 7 jours

I.2. Taxonomie :

La taxonomie est l'ensemble des principes et des théories qui fournit la classification et la nomenclature possibles, vérifier la classification de l'organisation. Celui-ci étudie la diversité

microbienne et un possible lien de parenté entre eux. Les micro-organismes sont classés en taxons en fonction de leur phénotype et/ou de leur relation phylogénétique.

Règne : *Bacteria*

Embranchement : *Protéobacteria*

Classe : *Gamma-protéobacteria*

Ordre : *Enterobacteriale*

Famille : *Enterobacteriaceae*

Plus de 40 genres et plus de 1700 espèces distinctes composent la famille des *Enterobacteriaceae* et les caractères phénotypiques servent de base à leur classification. (Fermentation de différents sucres, production ou absence de sulfures, présence ou absence de certaines enzymes métaboliques) et/ou génotypage (ribotypage, hybridation ADN/ADN).

La famille des *Enterobacteriaceae* compte actuellement 12 genres bactériens reconnus. La microbiologie clinique isole le plus souvent 100 espèces (Pilet *et al.*, 1975).

Selon leurs propriétés fermentatives, Les genres de cette famille sont regroupés en cinq tribus (Tableau I-2) :

- Groupe 1 : *Edwardsiella, Salmonella.*
- Groupe 2 : *Escherichia, Shigella, Levinea.*
- Groupe 3 : *Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Erwinia.*
- Groupe 4 : *Proteus, Providencia.*
- Groupe 5 : *Yersinia.*

Tableau I-2. La classification des espèces d'entérobactéries les plus fréquemment rencontrées en clinique humain.

	Genre		Espèces
GROUPE I	<i>Edwardsiellae</i> <i>Salmonelleae</i>	<i>Edwardsiella</i> <i>salmonella</i>	<i>Salmonella typhi</i> <i>Salmonella paratyphi</i> <i>Salmonella enteritidis</i>
GROUPE II	<i>Escherichieae</i> <i>Levineae</i>	<i>Escherichia</i> <i>Shigella</i> <i>Levinea</i>	<i>Escherichia coli</i> <i>Shigella dysenteriae</i> <i>Shigella flexneri</i> <i>Shigella boydii</i> <i>Shigella sonnei</i>
GROUPE III	<i>Klebsielleae</i>	<i>Klebsiella</i> <i>Enterobacter</i> <i>Serratia</i> <i>Erwinia</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Serratia marcescens</i>
GROUPE IV	<i>Proteae</i>	<i>Proteus</i> <i>Providencia</i>	<i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Proteus rettgerii</i>
GROUPE V	<i>Yersinieae</i>	<i>Yersinia</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Yersinia</i> <i>pseudotuberculosis</i>

I.3. Habitat :

Le nom de famille *Enterobacteriaceae* a été donné à ces bactéries parce qu'elles sont des hôtes pathogènes ou normaux dans le tube digestif de l'homme et de l'animal. L'existence d'entérobactéries dans le milieu extérieur entraîne pour quelques-unes espèces bactériennes une contamination fécale (importante pour l'hygiène alimentaire) et d'autres une contamination saprophyte.

Par conséquent, ils sont présents en abondance dans le tube digestif, les carcasses d'animaux, le fumier et les eaux usées. Ils peuvent également être trouvés sous terre, mais en quantités bien moindres dans la poussière ou l'air et dans la contamination des réserves d'eau. Il peut également être trouvé sur les surfaces du corps et des muqueuses (Frenay et Croze 2007).

I.4. Caractères bactériologiques des entérobactéries :

I.4.1. Les caractères morphologiques :

L'ensemble des entérobactéries ont la forme typique des bacilles à Gram négatif, 2–3 μ de long et 0,6 μ de large, souvent polymorphes.

Le plus grand nombre d'espèces mobiles le font en raison des cils péritonéaux. Certaines sont immobiles (*Klebsiella*, *Shigella*, *Yersinia pestis*). Les *Klebsiella* ont souvent des capsules visibles au microscope. La plupart des espèces pathogènes pour l'homme ont des pili, qui sont des facteurs d'adhésion (Bossert et Young, 1986).

La paroi cellulaire des bactéries gram négatif est différente de celle des bactéries gram positives. Elle est composée d'une fine couche de peptidoglycane entourée d'une membrane externe qui contient des lipopolysaccharides (LPS). Cette différence de structure a des implications importantes pour la coloration de Gram et la susceptibilité aux antibiotiques.

L'une des principales discriminations sur la paroi des bactéries gram négatif est que la membrane externe contenant les LPS confère une résistance accrue aux antibiotiques hydrophiles tels que la pénicilline et la vancomycine. De plus, les LPS peuvent provoquer une réaction inflammatoire importante chez l'hôte en activant le système immunitaire. Cette réaction inflammatoire peut contribuer à la pathogénicité de certaines bactéries gram négatif (Figure I-2).

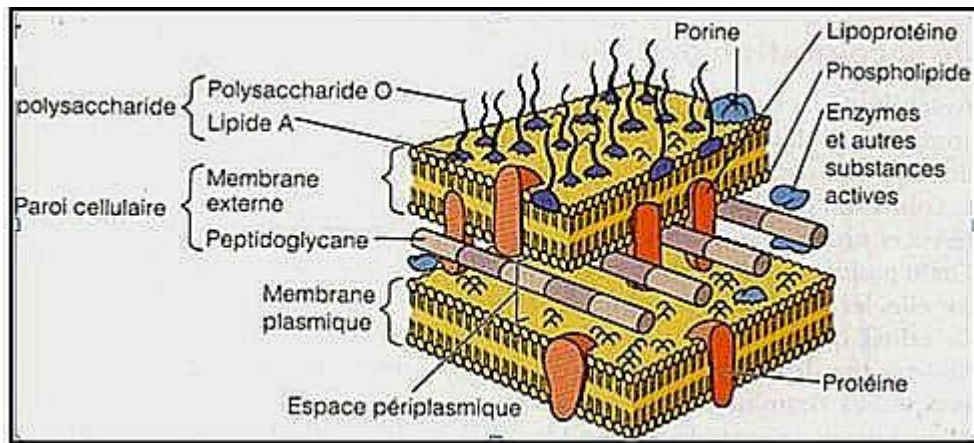


Figure I-2. Structure de la paroi Gram négatif.

I.4.2. Les caractères cultureux :

Les entérobactéries sont des bactéries aérobies-anaérobies facultatives qui se développent facilement en 18 heures sur des milieux ordinaires. La température optimale de croissance est de 37°C, mais elle peut également être cultivée entre 20° et 40°C. Ils sont mésophiles et neutrophiles (pH optimum proche de 5,5 - 8) et ils sont très tolérants aux changements de pression osmotique (Pilet et al., 1979). Leurs besoins en nutriments sont généralement réduits et la plupart sont cultivés sur des milieux synthétiques contenant de simples sources de carbone telles que le glucose. Sur milieu gélosé, les colonies d'*Enterobacteriaceae* sont généralement rondes, lisses, brillantes, de contour régulier et de 2 à 3 mm de diamètre après incubation à 35 - 37°C pendant 18 heures. En milieu liquide, les *Enterobacteriaceae* provoquent une turbidité uniforme (Carbonnelle *et al.*, 1987).

I.4.3. Les caractères biochimiques :

L'identification des espèces de la famille d'*Enterobacteriaceae* fait par l'étude des caractères biochimiques (Avril *et al.*, 2000) (Tableau I-3).

Tableau I-3. Réaction biochimiques utilisées pour l'identification des entérobactéries

Test	Résultat positif	Exceptions
Production d'acide à partir du glucose	Tous	/
Production du gaz à partir du glucose	La plupart	Shigelles, <i>Yersinia pestis</i> , <i>Salmonella typhi</i>
Fermentation du glucose	Seulement <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i>	Salmonelles, shigelles, <i>Yersinia pestis</i>
Catalase positive	Tous	/
Réductions des nitrates	Tous	/
Oxydase négative	Tous	/
Production d'H ₂ S	Seulement salmonelles, <i>Proteus et Yersinia pestis</i>	Bactéries du groupe KES, toujours négatives
Uréase	<i>Proteus</i> , <i>Morganella</i> , <i>Yersinia sp.</i> , fortement positive	Bactéries du groupe KES, toujours négatives
Production d'indole	<i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus sp.</i> , fortement positifs	<i>Proteus mirabilis</i> , salmonelles Groupe KES
Utilisation des citrates	La plupart	<i>Escherichia coli</i> , shigelles,
Liquéfaction de la gélatine	La plupart	Salmonelles, shigelles
VP	Groupe KES	La plupart négative

I.4.4. Les caractères antigéniques :

La majorité des espèces d'*Enterobacteriaceae* partagent un antigène commun connu sous le nom d'antigène Kunin ou ECA (*Enterobacter* common antigen). Ces antigènes se divisent en trois catégories.

- **Antigènes O** : Ce sont des antigènes de paroi structuré de lipopolysaccharide (LPS), thermostables et résistants à l'alcool ou aux acides.

L'agglutination se produit doucement et consiste en des agglutinats granuleux difficiles à dissocier par agitation.

- **Antigènes H** : Ce sont des antigènes flagellaires et ne sont donc présents que dans les souches mobiles. Ils sont constitués d'une protéine appelée flagelline, sont thermolabiles et sont inactivés par l'alcool.

L'agglutination se produit rapidement et consiste en des agglutinats pelucheux qui sont facilement dissociés par agitation.

-**Antigènes K** : Ces antigènes capsulaires sont fréquemment constitués d'une couche extérieure de polysaccharides. Parmi les antigènes K figurent les antigènes L, A et B d'*Escherichia coli*. Antigène Vi de certaines espèces de *Salmonella* ou *Citrobacter*. Ces antigènes peuvent empêcher les souches qui les portent d'être agglutinées par l'antisérum de type O, et peuvent être détruits par ébullition pendant deux heures.

Les antigènes d'adhésion protéique ou d'adhésine associés à la présence de pili sont classés comme antigènes K (K88, K99).

I.5. Pouvoir pathogène :

Proteus mirabilis provoque en raison de son uréase très puissants qui alcalinise l'urine. les pierres formées agissant comme un corps étranger, rendant l'infection chronique et conduit à la destruction progressive du parenchyme rénal.

Proteus mirabilis peut provoquer aussi des infections locales, en particulier des infections cutanées, des infections des voies respiratoires, une septicémie et une bactériémie. (Sougakoff *et al.*, 2003 ; Archambaud *et al.*, 2004)

I.6. Etudes des principaux genres :

I.6.1. Escherichia :

L'hôte normal se trouve dans le tractus intestinal des humains et des animaux, C'est la bactérie la plus représentative du tube digestif. (Minor et Véron. 1989).

I.6.2. Shigella :

Les *Shigella* sont des bactéries strictement humaines. Ils ne font pas partie de la flore intestinale normale. On ne les trouve que chez les personnes malades, les personnes guéries et les rares porteurs sains. Ils sont responsables de la "dysenterie bacillaire" qui a historiquement tué des troupes sur le champ de bataille. (Minor et Véron. 1989).

I.6.3. Klebsiella :

Dans la famille des *Enterobacteriaceae*, les bactéries du genre *Klebsiella* se distinguent par leur immobilité constante, leur regroupement dans les bifidobactéries généralement enveloppées. Cependant, plusieurs espèces sont distinguées, mais *Klebsiella pneumoniae* est la plus fréquente dans les hôpitaux (Carbonnelle *et al.*, 1987).

I.6.4. Proteus-Providencia :

Parmi les *Enterobacteriaceae*, le groupe *Proteus-Providencia* se distingue principalement par les deux caractéristiques suivantes :

Présence de tryptophane désaminase ;

Capacité à envahir la gélose nutritive. Ce sont des hôtes normaux du tube digestif de l'homme et de l'animal, et dans certains cas ils peuvent être pathogènes et provoquer une grande variété d'infections : entérite, cystite, otite moyenne, méningite. Ces infections sont de plus en plus fréquentes. (Carbonnelle *et al.*, 1987 ; Pilet, 1979.).

I.6.5. Salmonella :

Salmonella se trouve dans l'eau et dans une variété d'aliments, est pathogène et est soit spécifique aux humains (*S. typhi*) soit aux animaux (*S. abortus*). Chez l'homme, ils sont responsables de la typhoïde et de la gastro-entérite. La forme est *Enterobacteriaceae*. Certaines souches normalement mobiles peuvent exister seules sous une forme immobile.

Les colonies mesurent généralement 1,5 à 3 mm après 24 heures à 37°C et apparaissent en S lorsqu'elles sont isolées. (Carbonnelle *et al.*, 1987 ; Brenner, 1999).

Chapitre II :

L'antibiotique du β -lactamine

Chapitre II. L'antibiotique du β -lactamine

II.1. Le β -lactamine :

Les β -lactamines constituent un vaste groupe d'antibiotique qui ont en commun une structure de base appelée anneau β -lactame. La diversité des structures moléculaires de ces ATB permet de les classer en plusieurs sous-groupes aux caractéristiques uniques. Les médicaments antibactériens les plus utilisés pour traiter les infections bactériennes sont les β -lactamines en raison de leur activité bactéricide et de leur faible toxicité, sauf pour les patients souffrant d'allergies.

L'activité antibactérienne du premier ATB β -lactame, la pénicilline G, a été décrite par Fleming en 1928 (Fleming, 2001), qui a été largement utilisée pour traiter les infections de plaies pendant la Seconde Guerre mondiale et dans les années 1940 (Bush et Bradford, 2016).

Le mécanisme de résistance le plus important est la production de β -lactamases, qui catalysent l'hydrolyse de l'anneau β -lactame et sont fréquemment codées sur des plasmides capables de se disséminer entre les souches de la même espèce ou du même genre, voire entre des bactéries non apparentées. La production de protéines de liaison à la pénicilline de faible affinité (PLP) est le deuxième mécanisme de résistance le plus fréquent chez les bactéries Gram-négatives.

Afin d'éviter que les ATB ne s'accumulent à l'intérieur des cellules et ne perdent leur efficacité, la production de protéines de la membrane externe et le mécanisme d'efflux bactérien sont réduits (Zervosen *et al.*, 2012).

II.2. Structure chimique :

Le cycle β -lactame fait partie intégrante de la structure chimique de plusieurs familles antibiotiques de β -lactames. Il s'agit d'un anneau hétérocyclique, formé par la cyclisation d'un groupe amide, et donc composé de trois atomes de carbone et d'un atome d'azote (Gomez *et al.*, 2015). La présence (et la structure) ou l'absence d'un anneau secondaire permet de classer les β -lactamines en fonction de la structure de leur anneau central (Figure II-1).

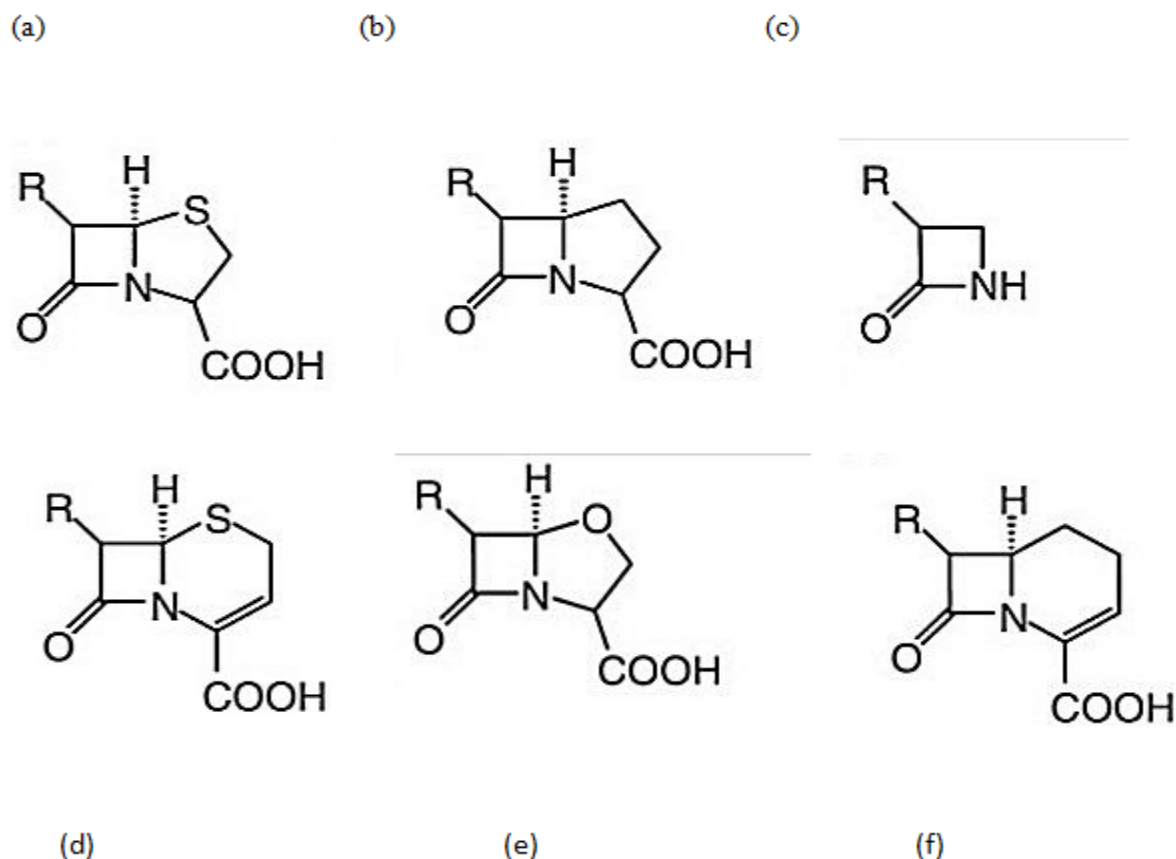


Figure II-1. Les structures centrales des B-lactamase. (a) le pénème (b) le carbapénème, (c) le monobactame, (d) le céphème, (e) l'oxapénème, (f) le carbacéphème

Le pénème, l'oxapénème, le carbapénème, le monobactame et le céphème sont des sous-classes de β -lactames dont dérivent les ATB β -lactames d'intérêt clinique. Les radicaux reliés aux anneaux centraux définissent les différents ATB ainsi que leur activité antimicrobienne, leur pharmacocinétique et leur toxicité.

La forte réactivité de l'anneau β -lactame est responsable de l'allergénicité inhérente aux ATB β -lactames. On estime que six à huit pour cent de la population est allergique à ces médicaments. Les groupes hydroxyles ou sulfhydryles présents dans certaines protéines réagissent avec le système cyclique, créant un conjugué pénicilline-protéine covalent qui peut induire une réponse allergique (Bousquet, Rouanet et Demoly, 2008).

II.3. Classification et spectre d'activité :

En fonction de la structure de leur noyau β -lactame et de leur structure chimique, les ATB β -lactames sont classés en cinq groupes importants avec un spectre d'activité particulier.

II.3.1. Pénicillines :

Les pénicillines font partie du grand groupe des pénames. Elles possèdent une structure centrale bicyclique, l'acide 6-aminopénicillanique (6-APA), qui se forme par condensation de la L-cystéine et de la D-valine (Long *et al.*, 2005). En raison de la nature hautement réactive de l'anneau β -lactame, les pénicillines sont susceptibles d'être dégradées dans certaines conditions telles que l'acidité. En effet, elles doivent être protégées du pH de l'acide gastrique lorsqu'elles sont administrées par voie orale (Fernandes *et al.* 2013). Les différentes pénicillines sont définies par la chaîne latérale du groupe 6-amino (Figure II-2).

Les pénicillines peuvent être classées en pénicillines naturelles (benzylpénicilline ou pénicilline G et phénoxyéthylpénicilline ou pénicilline V) et semi-synthétiques, qui peuvent à leur tour être regroupées en pénicillines résistantes (cloxacilline, dicloxacilline, nafcilline, oxacilline, témocilline) ou pénicillines à spectre étendu (dont l'amoxicilline, l'ampicilline et le mecillinam qui sont des ami-nopénicillines, la ticarcilline qui est une carboxypénicilline, et la pipéracilline qui est une uréidopénicilline) (Fernandes *et al.*, 2013).

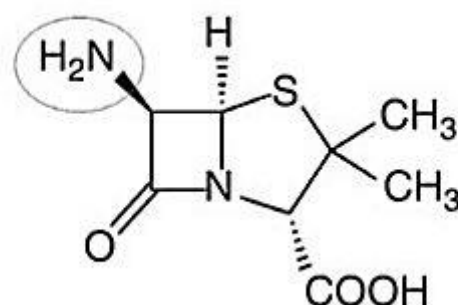


Figure II-2. . Molécule d'acide 6-aminopénicillanique. Cercle : groupe amino en position 6

La pénicilline agit en empêchant la synthèse des parois cellulaires bactériennes. Elle s'attache aux PLP (Protéine de liaison à la pénicilline), qui jouent un rôle dans le développement des parois cellulaires. Cette interaction empêche les éléments primaires de la paroi cellulaire bactérienne, les chaînes de peptidoglycane, de former des connexions covalentes. Les bactéries finissent par lys parce qu'elles sont incapables de conserver leur forme et leur intégrité structurelle.

II.3.2. Céphalosporines :

Les céphalosporines sont des ATB à large spectre similaires aux pénicillines. Elles possèdent un cycle β -lactame qui interfère avec la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne en se liant aux protéines de liaison de la pénicilline (Figure II-3), ce qui conduit finalement à la lyse et à la mort de la cellule (Misan *et al.*, 1996).

Les céphalosporines sont regroupées en fonction de leurs propriétés antibactériennes et de leur date d'introduction (Sweetman, 2011).

- Les céphalosporines de première génération comprennent la céphalexine et la céfazoline. Elles ont une bonne activité contre un large spectre de bactéries Gram-positives, y compris les staphylocoques productrice de pénicillinase. Cependant, elles ne sont pas actives contre les staphylocoques résistants à la méthicilline (MRSA). Les entérocoques sont résistants (Sweetman, 2011).

- Les céphalosporines de deuxième génération comprennent le céfaclor, le céfuroxime et la céfoxitine. Elles sont plus stables à l'hydrolyse par les β -lactamases que les bactéries Gram négatif fabriquent et ont donc une activité accrue contre de nombreuses entérobactéries, par exemple *Escherichia coli*, *Salmonella* (Sweetman, 2011).

- La ceftriaxone est une céphalosporine de troisième génération. Elle possède le spectre d'activité le plus large par rapport aux autres générations de céphalosporines. D'activité le plus large par rapport aux autres générations de céphalosporines et sont actives contre les organismes Gram négatif, y compris de nombreuses ENTÉROBACTÉRIES importantes. Elles sont également très actives contre les streptocoques (Sweetman, 2011).

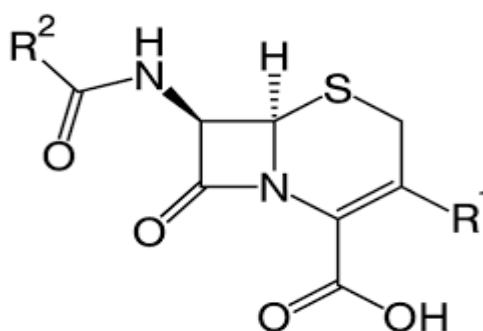


Figure II-3 Structure chimique de Céphalosporines.

II.3.3. Monobactames :

Les monobactames sont des β -lactames monocycliques actifs contre les bacilles à Gram négatif, y compris *Pseudomonas spp.* Cependant, ils n'ont aucune activité contre les bactéries à Gram positif ou les anaérobies. L'aztréonam est le seul ATB de ce groupe disponible en clinique (Figure II-4). Son activité est similaire mais légèrement inférieure à celle de la ceftazidime, mais il peut être utilisé chez les patients présentant une hypersensibilité à la pénicilline de type 2 ou à la céphalosporine. Il existe une formulation nébulisée utile pour les patients atteints de mucoviscidose colonisés par des bâtonnets à Gram négatif, y compris *P. aeruginosa* (Gomez *et al.*, 2015).

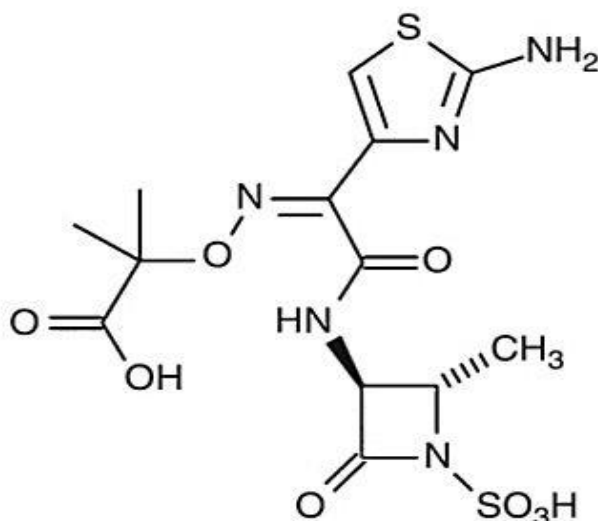


Figure II-4 Molécule d'aztréonam

II.3.4. Carbapénèmes :

Les carbapénèmes sont les ATB au spectre le plus large parmi les agents bêta-lactames. Ils diffèrent des autres β -lactamines par la présence d'un atome de carbone à la place d'un atome de soufre ou d'oxygène dans le noyau bicyclique et d'une chaîne latérale hydroxyéthyle en configuration trans en position 6 (Figure II-5), ce qui leur confère une stabilité devant de la plupart des β -lactames.

Le premier carbapénème connu a été la thiénamycine, produite par la bactérie Gram-positif *Streptomyces cattleya* (Birnbaum *et al.*, 1985). L'imipénème a ensuite été obtenu par modification

chimique. Au total, quatre carbapénèmes sont largement commercialisés (doripénème, ertapénème, imipénème et méropénem) (biapénème *et al.*, 1985).

En général, leur spectre d'activité s'étend à la majorité des pathogènes Gram-positifs et Gram-négatifs, y compris les aérobies et les anaérobies, en raison de leur pénétration bactérienne efficace, de leur stabilité face à l'hydrolyse par la plupart des β -lactamases et de leur grande affinité pour de multiples PLP. Cependant, cette classe de β -lactamines présente une inactivité intrinsèque contre les staphylocoques résistants à la méthicilline, *Enterococcus faecium* et certains bâtonnets non fermentaires, tels que *Stenotrophomonas maltophilia* et *Burkholderia cepacia*.

L'imipénème et le doripénème sont des ATB puissants contre les bacilles à Gram positif, tandis que le méropénem et l'ertapénème sont légèrement plus efficaces contre les organismes à Gram négatif. Cependant, l'ertapénème a un spectre plus limité, car il n'est pas aussi actif que l'imipénème ou le méropénem contre *P. aeruginosa* et d'autres bâtonnets non fermentaires (Papp-Wallace *et al.*, 2011).

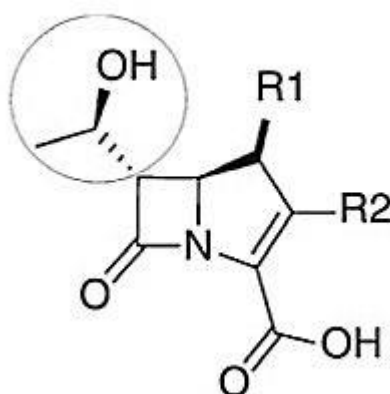


Figure II-5 Structure centrale du carbapénème. Cercle : groupe 6-trans-hydroxyéthyle

II.3.5. β -lactamines associées aux inhibiteurs de la β -lactamase :

Les inhibiteurs de β -lactamase ont été introduits en médecine clinique en 1970 et constituent une bonne approche pour lutter contre la résistance aux β -lactamines. Ils sont utilisés en combinaison

avec une β -lactamine et sont capables de restaurer l'activité de la β -lactamine. Ils peuvent être classés en deux groupes :

- **Inhibiteurs de β -lactamines.**

- **Inhibiteurs non β -lactamines.**

Les inhibiteurs de β -lactamase, qui partagent une similarité structurale avec la pénicilline, exercent leur activité en se liant aux β -lactamases au niveau de leur site actif, ce qui diminue la quantité d'enzyme disponible pour l'hydrolyse de la β -lactamine antimicrobienne. Elles confèrent donc une activité contre les organismes producteurs de β -lactamases, tels que les staphylocoques sensibles à la méthicilline et certains organismes Gram-négatifs, notamment *H. influenzae*, *Moraxella spp*, et pratiquement tous les anaérobies (Drawz et Bonomo 2010).

II.4. Mécanisme d'action :

Le peptidoglycane ou la muréine est un constituant essentiel de la paroi cellulaire bactérienne qui lui confère une stabilité mécanique. Il s'agit d'un constituant extrêmement conservé des enveloppes des bactéries gram-positives et gram-négatives. Néanmoins, le peptidoglycane est une structure épaisse chez les bactéries gram-positives (≥ 10 couches), alors qu'il est mince (une ou deux couches) chez les bactéries gram-négatives. En ce qui concerne sa structure, le peptidoglycane est composé de chaînes de glycanes constituées de sous-unités disaccharidiques d'acide N-acétylglucosamine et N-acétylmuramique ; la partie N-acétylmuramique est liée à des tiges pentapeptidiques ou térapeptidiques hautement conservées (l-alanine-d-isoglutamine-l-lysine-d-alanine-[d-alanine]). (Pandey et Cascella 2022)

Dans la plupart des cas, les ATB agissent sur l'un des composants de la structure bactérienne (Figure II-6) :

La paroi bactérienne : La bacitracine, la pénicilline et les céphalosporines agissent sur les bactéries en croissance en inhibant la dernière étape de la biosynthèse du peptidoglycane, qui donne aux bactéries leur forme et leur rigidité et leur permet de résister à la pression osmotique intra cytoplasmique élevée. La lyse bactérienne se produit parce que les nouvelles bactéries ne sont plus protégées.

La membrane cellulaire : En déstabilisant sa structure et son fonctionnement, elle crée des problèmes majeurs pour l'échange d'électrolytes avec l'environnement extérieur.

L'ADN : Certaines familles d'antibactériens empêchent l'avancement de l'ADN polymérase, ce qui empêche la réplication de l'ADN. La gyrase de l'ADN est inhibée par les quinolones et les fluoroquinolones.

Les ribosomes bactériens : Lorsqu'ils interagissent avec les ribosomes, la synthèse des protéines est interrompue ou des protéines anormales sont produites.

Autres : Quelques ATB agissent comme des anti-métabolites pour les bactéries (c'est dire dans les étapes intermédiaires du métabolisme des bactéries).

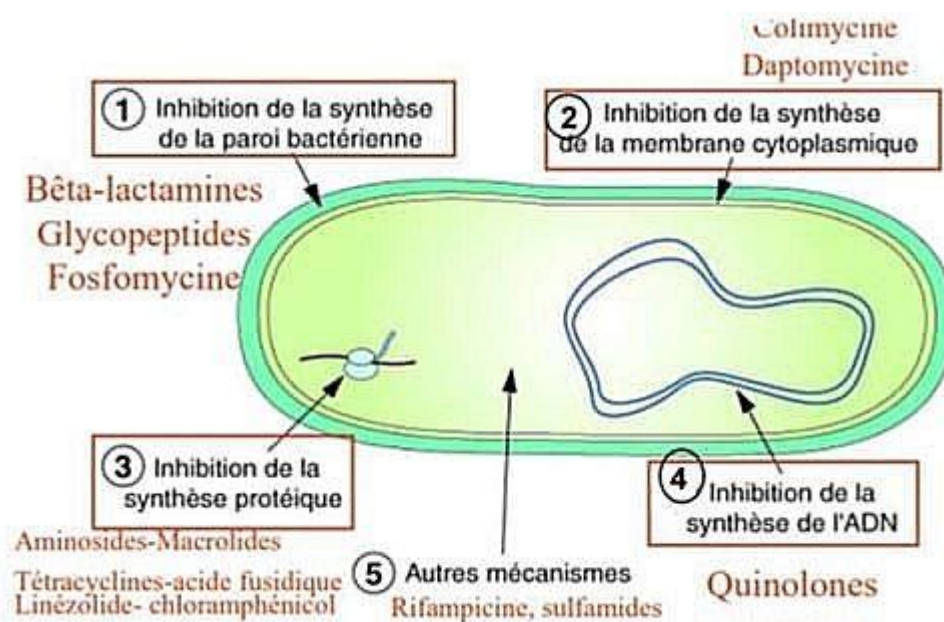


Figure II-6 Mode d'action d'ATB

Les β -lactamines inhibent la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane en acylant la transpeptidase impliquée dans la réticulation des peptides pour former le peptidoglycane. Les cibles des actions des ATB β -lactamines sont connues sous le nom de protéines de liaison à la pénicilline (PLP). Cette liaison, à son tour, interrompt le processus de transpeptidation terminale et induit une perte de viabilité et une lyse, également par le biais de processus autolytiques au sein de la cellule bactérienne (Eckburg *et al.*, 2019).

Chapitre III : Résistance des
entérobactéries aux
 β -Lactamine

Chapitre III. Résistance des entérobactéries aux β -lactamine :

III.1. Définition :

Une souche est dite « résistante » lorsque la concentration d'ATB qu'elle est capable de supporter est notablement plus élevée que la concentration *in vivo*.

III.2. Mécanismes de résistance aux antibiotiques :

Pour contrer les effets des médicaments antibactériens, les bactéries ont développé un certain nombre de mécanismes de défense, les plus répandus étant l'inactivation enzymatique de l'ATB, la modification de la cible de l'antimicrobien, l'efflux actif ou encore la pénétration réduite de la molécule. D'autres mécanismes tels que la mutation chromosomique ou la hypermutation sont également décrits.

- l'efflux actif : l'ATB ne peut pas atteindre sa cible, soit en raison de l'imperméabilité de la paroi (par exemple : résistance à l'imipénème par l'expression par défaut de la porine chez *Pseudomonas aeruginosa* ou *Enterobacter aerogenes*), soit du mécanisme d'efflux.

- la modification de la cible de l'antimicrobien : l'ATB ne se lie pas à sa cible : Il peut y avoir une cible supplémentaire (PLP chez *S. aureus* résistant à la méthicilline) ou bien la réduction se termine par une modification de la cible (*pneumocoques* à sensibilité réduite à la pénicilline).

- l'inactivation enzymatique : les ATB peuvent être inactivés avant d'atteindre leur cible : alors c'est généralement un mécanisme enzymatique; en particulier la β -lactamase.

Un aperçu général de ces mécanismes sont résumé dans la figure suivante (Figure III-1).

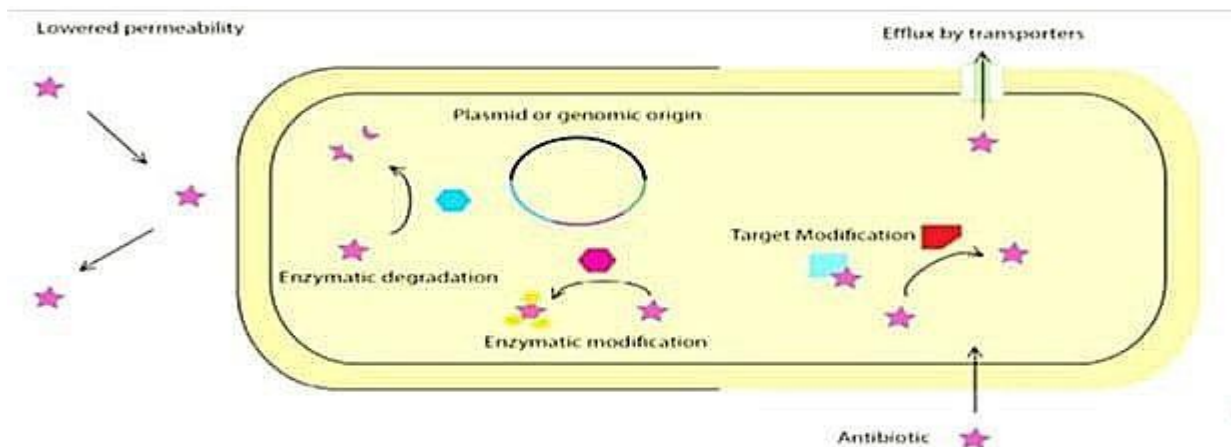


Figure III-1 Mécanismes de résistance

- La mutation chromosomique : Ce mécanisme peut résulter d'une recombinaison ou d'une mutation spontanée de l'ADN. La molécule cible d'un ATB peut changer à la suite d'une mutation, rendant l'interaction avec elle impossible. La recombinaison entraîne le transfert de fragments de gènes d'une région du chromosome à une autre, et si ces fragments sont incorporés dans des sites précis, la résistance est produite (Zogheib et Dupont 2005).
- L'hypermutation : Une souche bactérienne peut acquérir une résistance aux ATB en passant par un état temporaire appelé hypermutation, qui se caractérise par un taux de mutation extrêmement élevé. Plusieurs souches pathogènes, dont *Escherichia coli*, *Salmonella enterica*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, etc. ont démontré l'existence de cet état (Dzidic et al., 2008). Cette méthode est utilisée par d'autres souches bactériennes pour lutter contre différentes maladies (Eliopoulos et Blazquez 2003).
- Le piégeage de l'ATB : En créant une plus grande quantité de la cible visée par l'ATB ou d'une autre molécule ayant une affinité avec elle, les bactéries peuvent piéger le médicament. Il en résulte une absence d'ATB sur la cible à l'état libre. En conséquence, de nombreuses espèces bactériennes ont été identifiées comme ayant des altérations chromosomiques qui provoquent la surproduction des cibles des sulfamides et du dutriméthoprime. On pense également que ce mécanisme est responsable des faibles niveaux de résistance à la tobramycine et aux glycopeptides chez certaines souches de *S. aureus* (Guarda-bassi et Courvalin, 2005).
- L'altruisme : Les bactéries résistantes aux ATB créent des métabolites ou des enzymes qui encouragent d'autres bactéries de la même espèce de bactéries à développer une résistance. Ce phénomène biologique est connu sous le nom de mécanisme altruiste de la résistance aux ATB. En d'autres termes, même si elles n'en tirent pas toujours un bénéfice immédiat, les bactéries résistantes "partagent" leur résistance avec d'autres bactéries de leur communauté (West et al 2007).

III.2.1. Résistance naturelle :

Toutes les souches d'une espèce ou d'un genre bactérien particulier sont affectées par la résistance aux ATB. Le bagage génétique d'une souche comprend les informations codant pour ce comportement enraciné. La résistance naturelle est un phénomène bien connu et permanent qui peut être transmis à la descendance au cours des divisions ultérieures.

III.2.2. Résistance acquise :

Résistance acquise aux médicaments Cela est dû à des changements dans le profil d'expression des gènes par des mutations. Dans le processus, les bactéries partagent des informations génétiques entre elles, ce qui leur donne un grand pouvoir d'adaptation alors au milieu dans lequel elles vivent (Springman, 2009).

Le tableau suivant résume l'effet des différents mécanismes de résistance acquise des bactéries aux β -lactamines :

Tableau III-1. Mécanismes de résistance acquise des bactéries aux β -lactamine.

Mécanismes	Bactéries à gram Positif	Bactéries à gram Négatif
Production d'un β -lactamase	+	+++
Imperméabilité de la paroi	-	++
Modification des PLP	+++	+

III.3. Résistance aux β -lactamine :

En général, les entérobactéries utilisent différents mécanismes pour développer la résistance aux β -lactamines : celles-ci peuvent être par des barrières de perméabilité aux ATB qui Empêche la pénétration des ATB dans les bactéries, ou bien la modification des cibles bactériennes des ATB (par exemple, les sites de liaison à La pénicilline, une protéine de liaison à la pénicilline (PLP), empêche la production de la paroi cellulaire bactériennes). Mais le plus souvent sont ces enzymes des β - Lactamase qui détruisent les β -lactamines (Vor. *et al.*,2009).

III.3.1. Définition des β -lactamase :

En 1940, les β -lactamases ont été découvertes par Abraham et Chain, qui ont démontré la présence d'une enzyme qui bloque l'action de la pénicilline dans *E. coli*; ils l'ont nommée Pénicillinase (Abraham *et al.*,1940).

III.3.2. Mécanismes de résistance aux β -lactamine :

III.3.2.1. Modification de PLP :

Les protéines connues sous le nom de protéines de liaison au peptidoglycane (PLP) jouent un rôle important dans la formation et la modification de la paroi cellulaire bactérienne. La

membrane plasmique des bactéries est enfermée dans la paroi cellulaire, qui constitue une barrière essentielle contre le stress osmotique.

Les PLP, la cible des β -lactamines, peuvent être modifiées par les bactéries pour empêcher l'interaction avec les ATB. Par exemple, certaines bactéries peuvent produire des PLP modifiées ayant une faible affinité pour les β -lactamines ou modifier la structure des PLP pour les rendre résistantes à la liaison avec les β -lactamines (Hayes *et al.*,1986) (Figure III-2).

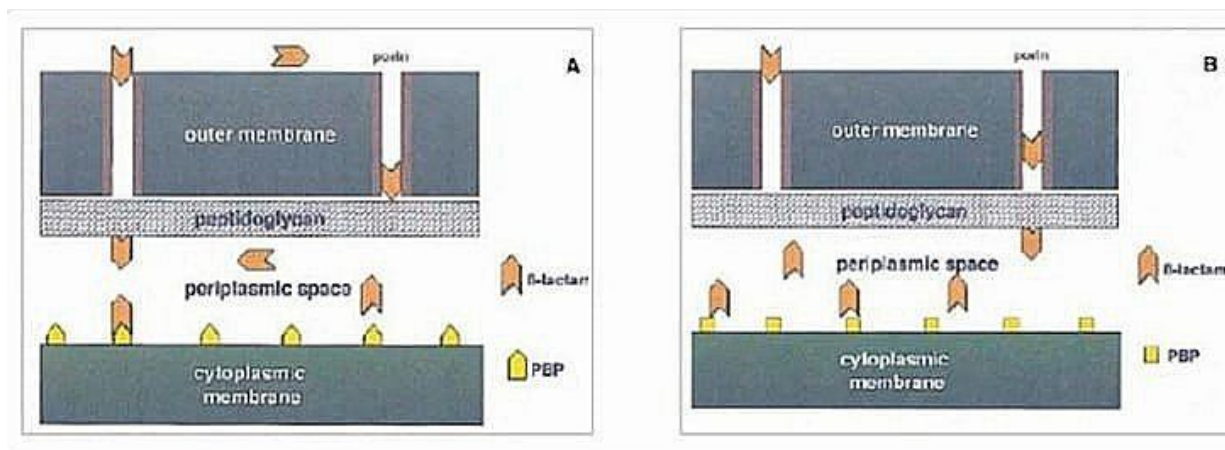


Figure III-2 Les β -lactamines traversent la membrane externe à travers les porines pour atteindre leurs cibles: les PLP (PLP) (A), la résistance survient suite à une modification de la cible (B)

III.3.2.2. L'imperméabilité :

Afin d'atteindre leur cible à la surface de la membrane plasmique de la cellule, les β -lactamines doivent diffuser par des canaux spécialisés appelés porines. La diffusion est fonction de la charge, de la masse moléculaire et de la polarité moléculaire. Les β -lactamines sont affectées, si les porines disparaissent, ce qui conduit à augmenter la CMI de certaines β -lactamines (Pitout *et al.*,1997).

III.3.2.3. Efflux actif :

L'efflux actif est une technique à forte intensité énergétique utilisée par les bactéries et les cellules eucaryotes pour expulser des métabolites étrangers et des substances nocives comme les ATB et d'autres médicaments. Il est assuré par des protéines transmembranaires appelées pompes d'efflux ou transporteurs actifs. Seules certaines de ces pompes d'efflux induisent une résistance aux ATB, et la plupart d'entre elles ont une spécificité de substrat assez large. La résistance est provoquée par une diminution de la concentration d'antimicrobiens dans le cytoplasme bactérien, qui empêche et limite la capacité de l'ATB à atteindre sa cible (Muylaert et Mainil 2013).

III.3.2.4. Inactivation enzymatique de l'ATB :

L'un des mécanismes de la résistance aux ATB est l'inactivation de l'ATB par des enzymes. Pour rendre la molécule ATB inactive, cette technique implique la création d'une enzyme. Par exemple, les bactéries peuvent développer des gènes de résistance pour les β -lactamases, qui peuvent hydrolyser le composant actif des ATB β -lactamines et produire des sous-produits inactifs (Figure III-3). Ce mécanisme, qui constitue l'une des principales voies de résistance aux β -lactamines; est omniprésent (Sanders, 1992).

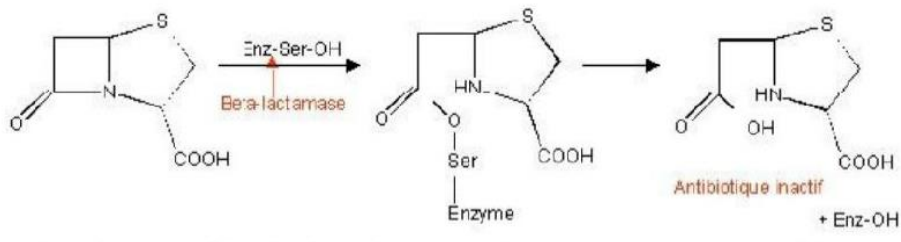


Figure 11. Réaction d'hydrolyse du noyau β -lactame par un β -lactamase

III.4. Moyens de lutte contre la résistance aux antibiotiques :

Les moyens d'empêcher les bactéries intestinales de devenir résistantes à un ATB β -lactamine comprennent :

1. Utilisez des ATB uniquement lorsque cela est clairement nécessaire, sur la base du Diagnostic d'un médecin.
2. Évitez d'utiliser des ATB sans ordonnance d'un médecin.
3. Des cures incomplètes d'ATB ne fonctionnent soudainement pas.
4. Réduire l'utilisation d'ATB dans l'élevage.
5. Fournir une éducation sanitaire aux patients et au public concernant le bon usage des ATB et les moyens de prévenir la résistance à ceux-ci.
6. l'étude des facteurs environnementaux tels que le pH et la salinité qui peuvent affecter L'interaction bactérie-ATB (Chelkia *et al* 2019), et la compréhension des mécanismes de résistance bactérienne (Charlier *et al* 1998).
7. Les gouvernements et les organisations de santé publique peuvent également jouer un rôle important en élaborant des politiques et des programmes pour lutter contre la résistance bactérienne (Lesne *et al* 2022). (Lemaoui *et al* 2017).
8. réduction du risque de propagation et de transmission des infections à *Enterobacteriaceae* :
 - Contrôle des risques fécaux.
 - Maintenir une bonne hygiène des mains et laver les surfaces de coupe après avoir manipulé de la viande crue.
 - Traitement des eaux usées et de l'eau potable.
 - Instruction en matière de santé.
 - Surveillance des aliments et des boissons et contrôle bactériologique.
 - Préparation correcte des aliments, en particulier de la viande.
 - Conseiller aux mères d'allaiter leurs jeunes enfants, car cela réduit les taux d'infection.
 - Les propriétaires d'animaux de compagnie doivent se laver les mains après les avoir manipulés afin d'éviter la propagation des maladies.

-Les propriétaires d'animaux domestiques doivent se laver les mains après avoir manipulé leurs animaux ou leurs cages afin d'éviter la propagation des maladies. Il est également important de tenir ces animaux à l'écart des établissements de garde d'enfants.

L'usage inapproprié des ATB en médecine vétérinaire dans un but thérapeutique ou prophylactique chez la vache laitière peut être l'origine de la présence de leurs résidus dans le lait. et aussi la traite accidentelle de vaches traitées et le non-respect des périodes de retrait (Mensah *et al* 2014). Ces résidus ont plusieurs effets sur les produits laitiers et en suite sur la santé humaine, cette présence peut entraîner le développement de bactéries résistantes aux ATB chez l'homme, ce qui peut rendre plus difficile le traitement des infections bactériennes (Bedekelabou, 2021). Et ils peuvent provoquer des réactions allergiques, l'aplasie de la moelle osseuse (Mensah *et al* 2014).

Pour s'assurer que le lait de ferme peut être utilisé en toute sécurité, plusieurs tests doivent être effectués avant l'utilisation dans le domaine agroalimentaire. L'analyse la plus importante est celle qui utilise un outil spécialement conçu pour rechercher des ATB dans le lait de ferme. En outre, et pour garantir la sécurité du lait, des échantillons sont régulièrement prélevés à la ferme et à la laiterie et examinés en laboratoire.

Dans l'intention d'éviter les conséquences de cet usage inapproprié des ATB, plusieurs mesures peuvent être prises :

_ Ne donner des ATB aux animaux qu'en présence d'un vétérinaire (Martin *et al* 2015).

_Éviter d'administrer des ATB à des animaux en bonne santé pour favoriser leur développement ou prévenir une maladie (Martin *et al* 2015).

_Tester les animaux malades afin de trouver le médicament le plus approprié et le plus efficace pour traiter leur infection particulière (Wierup, 2000).

_Utiliser les ATB désignés par l'OMS comme étant "les moins importants" pour la santé humaine plutôt que ceux qui ont été désignés comme étant "les plus prioritaires et les plus importants". (Wierup, 2000).

_Utiliser une meilleure hygiène et la vaccination comme substituts à l'utilisation d'ATB pour prévenir les maladies chez les animaux (Wierup, 2000).

_Mettre en place une stratégie d'action nationale forte pour lutter contre la résistance aux ATB (Martin *et al* 2015).

_Informer le public, les professionnels de la santé et les vétérinaires sur la manière d'administrer correctement des ATB aux animaux (Martin *et al* 2015).

_Assurer le respect des politiques et des lois, surveiller et contrôler l'utilisation des ATB dans l'élevage (Martin *et al* 2015).

En suivant ces actions, nous pouvons atténuer les effets de la résistance aux ATB et stopper son développement, qui est dû à l'utilisation inappropriée et à la surutilisation des ATB, ainsi qu'à une prévention et à un contrôle inadéquat des infections (Martin *et al* 2015).

CONCLUSION

Conclusion

Plusieurs espèces de bactéries gram-négatives connues sous le nom d'entérobactéries, dont *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella* et *Enterobacter*, sont nocives pour l'homme. Ces bactéries sont souvent associées à des infections du tractus gastro-intestinal, des voies urinaires et de la circulation sanguine.

La résistance des bactéries aux ATB est un mécanisme naturel. Cependant, l'utilisation excessive de ces substances accélère et amplifie le développement de la résistance aux ATB. Il est inquiétant de constater que les entérobactéries sont associées à la résistance aux β -lactamines, ce qui se traduit par peu de traitements efficaces et un risque accru d'infection. Pour lutter efficacement contre la résistance aux β -lactamines, il faut d'utiliser les ATB avec parcimonie, de pratiquer une bonne hygiène et de mener des recherches sur de nouvelles approches thérapeutiques.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

- Abraham, E. P., & Chain, E. (1940). An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. *Nature*, 146(3713), 837-837.
- Archambaud M., Clave D. (2004). Fiche technique : *Proteus mirabilis* BLSE. Centre Toulousain pour le Contrôle de qualité en Biologie clinique. 51 : 8-543.
- Avril, J. L., Dabernat, H., Denis, F., & Monteil, H. (2000). Bactériologie clinique (Vol. 3). Ellipses.
- Aweille I., (2017). Détection des carbapénemases chez les entérobactéries. Thèse de doctorat sciences pharmaceutiques. Université Toulouse Paul Sabatier ,140 p.
- BEDEKELABOU, A. P., Assiongbon, T. A., PENOUKOU, E. K., NIANG, E., & GBATI, O. B. (2021). Dépistage des résidus de quelques antibactériens dans le lait et les œufs produits dans les régions de Dakar et de Thiès au Sénégal. *Revue Marocaine des Sciences Agronomiques et Vétérinaires*, 9(2).
- Birnbaum, J., Kahan, F.M., Kropp, H., and MacDonald, J.S. (1985). Carbapenems, a new class of β -lactam antibiotics. Discovery and development of imipenem/cilastatin. *Am J Med* 78: 3–21.
- Bossert, I. D., & Young, L. Y. (1986). Anaerobic oxidation of p-cresol by a denitrifying bacterium. *Applied and environmental Microbiology*, 52(5), 1117-1122.
- Bousquet-Rouanet, L., and Demoly, P. (2008). Oral challenges are needed in the diagnosis of β -lactam hypersensitivity. *Clin Exp Allergy* 38: 185-190.
- Bouteleux, C. (2005). Survie d'entérobactéries dans les eaux de distribution : rôle de la matière organique d'origine algale (Doctoral dissertation, thèse de Doctorat, Université HENRI-POINCARÉ–NANCY, France).
- Brenner, D. J. 1999. Introduction to the family Enterobacteriaceae the Prokaryotes Springer-Verlag K.G:1105-1127.
- Bush, K. and Bradford, P.A. (2016). β -Lactams and β -lactamase inhibitors: an overview. *Cold Spring Harb Perspect Med* 6: pii: a025247.
- CARBONNELLE B., DENIS F., MARMONIER A., PINON G., VARGUES. 1987. Bactériologie Médicale : Techniques usuelles. 2ème Edition, Simep SA, Paris, p. 121-137.
- Charlier, P., Coyette, J., Dehareng, D., Dive, G., Duez, C., Dusart, J., ... & Nguyen-Distèche, M. (1998). Résistance bactérienne aux β -lactamines. *MS. Médecine sciences*, 14(5).

- CHELKIA, H., & GUERIANI, A. (2019). Facteurs abiotiques et sensibilité/résistance bactérienne aux ATB: impact du pH et de la salinité.
- Cristian, C., Jacky, B., Eddy, S., Salavert, M., & Armand, T. (2008). Microbiologie Hygiène Base microbiologiques de la diététique. TEC & DOC Lavoisier, Paris, 76-86.
- DENIS F, PLOY MC, MARTIN C, BINGEN E, et QUENTIN R, (2007). Bactériologie médicale : Techniques usuelles. Ed. Elsevier Masson SAS, p.335-401.
- Drawz, S.M. and Bonomo, R.A. (2010). Three decades of β -lactamase inhibitors. Clin Microbiol Rev 23: 160-201.
- Dzidic, S., Suskovic, J., & Kos, B. (2008). Antibiotic resistance mechanisms in bacteria: biochemical and genetic aspects. Food Technology & Biotechnology, 46(1).
- Eckburg, P. B., Lister, T., Walpole, S., Keutzer, T., Utley, L., Tomayko, J., ... & Coleman, S. (2019). Safety, tolerability, pharmacokinetics, and drug interaction potential of SPR741, an intravenous potentiator, after single and multiple ascending doses and when combined with β -lactam antibiotics in healthy subjects. Antimicrobial agents and chemotherapy, 63(9), e00892-19.
- Eliopoulos, G. M., & Blazquez, J. (2003). Hypermutation as a factor contributing to the acquisition of antimicrobial resistance. Clinical Infectious Diseases, 37(9), 1201-1209.
- Fernandes, R., Amador, P., and Prudêncio, C. (2013). BLactams: chemical structure, mode of action and mechanisms of resistance. Rev Med Microbiol 24: 11.
- Fleming, A. (2001). On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of B. influenzae. 1929. Bull World Health Organ 79: 780-790.
- Frenay J, Croze M. (2007). ENTEROBACTERIACEAE- généralités. Dans: Frenay J, Croze M, Renaud F, Leclercq R, édition ESKA, Précis de bactériologie clinique. 2ème édition. Paris: ESKA; p. 979-87.
- Gomez, J., Garcia-Vazquez, E., and Hernandez-Torres, A. (2015). Blactams in clinical practice. Rev Esp Quimioter 28: 1-9.
- Guardabassi, L., & Courvalin, P. (2005). Modes of antimicrobial action and mechanisms of bacterial resistance. Antimicrobial resistance in bacteria of animal origin, 1-18.
- Hayes, M. V. "The role of penicillin-binding proteins in the antibacterial activity of β -lactam antibiotics." Antibiotics in Laboratory Medicine (1986): 722-756

- Khennouchi N., (2016). L'évaluation de l'antibiorésistance du germe entérobactérie aux ATB. Thèses de doctorat : microbiologie appliquée université Annaba ;172 p
- Le Minor, L., & Véron, M. (1989). Bactériologie médicale, 2^{ème} Edition Flammarion Médecine Sciences. Paris, 2, 428-432.
- Long, A.J., Clifton, I.J., Roach, P.L. et al. (2005). Structural studies on the reaction of isopenicillin N synthase with the truncated substrate analogues delta-(L- alpha-amino adipoyl)-L-cysteinyl-glycine and delta-(L-alpha-amino adipoyl)-L- cysteinyl-D-alanine. *Biochemistry* 44: 6619-6628.
- Lozniewski A., et all (2010). Résistance bactérienne aux ATB. CCLIN SUD-EST.
- Madigan M. et Martinko J. (2007). Biologie des micro-organismes. 11^{ème} Edition. PEARSON Education, France. p.354-355.
- Mainardi, J. L. (2015). Mécanisme d'action et de résistance aux ATB: session interactive autour de l'antibiogramme». Unité Mobile de Microbiologie Clinique, Service de Microbiologie, Hôpital Européen Georges POMPIDOU et Faculté de Médecine Paris René DESCARTES.
- Martin, M. J., Thottathil, S. E., & Newman, T. B. (2015). Antibiotics overuse in animal agriculture: a call to action for health care providers. *American journal of public health*, 105(12), 2409-241.
- Mensah, S. E. P., Aboh, A. B., Salifou, S., Mensah, G. A., Sanders, P., Abiola, F. A., & Koudandé, O. D. (2014). Risques dus aux résidus d'ATB détectés dans le lait de vache produit dans le Centre Bénin. *Journal of Applied Biosciences*, 80, 7102-7112.
- Mensah, S. E. P., Koudandé, O. D., Sanders, P., Laurentie, M., Mensah, G. A., & Abiola, F. A. (2014). Résidus d'ATB et denrées d'origine animale en Afrique: risques de santé publique. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz*, 33(3), 1-27.
- Meziani, M., & Hamidechi, M. A. (2012). Contribution du diagnostic biochimique bactérien dans l'établissement des parentés phylogénétiques (Doctoral dissertation, Université Frères Mentouri-Constantine 1).
- Minor, L. L., and M. Véron. 1989. Bactériologie médicale. Sciences Flammarion.
- Misan, G., Walker, D. J., Rossi, S. O., & Pipicella, D. G. (1996, January). The Australian Medicines Handbook-True Database Publishing. In HIC 96: Making IT happen: Proceedings of the Fourth National Health Informatics Conference Melbourne, Australia 19th-21st August 1996:

- Proceedings of the Fourth National Health Informatics Conference Melbourne, Australia 19th-21st August 1996 (pp. 174-178). Brunswick East, Vic.: Health Informatics Society of Australia.
- Murray P.R., Baron E.J., Pfaller M.A., et al. (1999). *Manual of clinical Microbiology*. 7th ed. American Society for Microbiology, Washington DC. p. 442-458.
- Muylaert, A., & Mainil, J. (2013). Résistance bactériennes aux antibiotiques, les mécanismes et leur "contagiosité". In *Annales de Médecine vétérinaire* (Vol. 156). ULg-Université de Liège, Liège, Belgium.
- Pandey, N., & Cascella, M. (2022). B lactam antibiotics. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing.
- Papp-Wallace, K.M., Endimiani, A., Taracila, M.A., and Bonomo, R.A. (2011). Carbapenems: past, present, and future. *Antimicrob Agents Chemother* 55: 4943-4960.
- Patrice N., (2010). Résistance aux carbapénèmes chez les bacilles à Gram négatif. *Médecine science*, 26 p950-951.
- PILET C., BOURDON J. L., TOMA B., MARCHAL N., BALBASTRE C. 1979. Les entérobactéries : Bactériologie. 2^{ème} édition, Doins, Paris, p. 109.
- Pilet, C. 1979. *Bactériologie médicale et vétérinaire : systématique bactérienne*. Doin, Paris.
- Pilet, C., Bourdon, J. L., Toma, B., & Marchal, N. (1975). *Bacteriologie medicale et veterinaire; systematique bacterienne*.
- Pitout, J. D., Sanders, C. C., & Sanders Jr, W. E. (1997). Antimicrobial resistance with focus on β -lactam resistance in gram-negative bacilli. *The American journal of medicine*, 103(1), 51-59.
- Sanders, C. C. (1992). β -Lactamases of gram-negative bacteria: new challenges for new drugs. *Clinical infectious diseases*, 14(5), 1089-1099
- Sougakoff, W., & Trystram, D. (2003). Résistances aux β -lactamines. *Service de Bacteriologie-Hygiène du CHU Pitié-Salpêtrière*, 9-12.
- Soukaina T., (2019). Epidémiologie des entérobactéries multi résistantes productrices de carbapénémase à l'HTI. Thèse de doctorat : médecine. Université CADI AYYAD, 101 p.
- SPICER J. W. 2000. *Pratique clinique en bactériologie, mycologie et parasitologie*. Médecine-Sciences Flammarion, Paris, p. 40.

Springman, A. C., Lacher, D. W., Wu, G., Milton, N., Whittam, T. S., Davies, H. D., & Manning, S. D. (2009). Selection, recombination, and virulence gene diversity among group B streptococcal genotypes. *Journal of bacteriology*, 191(17), 5419-5427.

Sweetman, S. C. (2011). *Martindale: The complete drug reference*, editor.

Thomsen, T. T. (2016). *Peptide antibiotics for ESKAPE pathogens: Past, present and future perspectives of antimicrobial peptides for the treatment of serious Gram-negative and Gram-positive infections* (Doctoral dissertation, University of Copenhagen, Faculty of Science, Department of Biology, Section for Cell-and Neurobiology).

TORTORA G. D., CASE B., MARTINE L. (2003). *Introduction à la microbiologie*. Erpi, Paris, p. 75,76.

Vora, S., & Auckenthaler, R. (2009). Que signifie «bêtalactamases à spectre élargi» en pratique. *Rev Med Suisse*, 5, 1991-4.

West, S. A., Griffin, A. S., & Gardner, A. (2007). Social semantics: altruism, cooperation, mutualism, strong reciprocity and group selection. *Journal of evolutionary biology*, 20(2), 415-432.

Wierup, M. (2000). The control of microbial diseases in animals: alternatives to the use of antibiotics. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 14(4), 315-319.

Zervosen, A., Sauvage, E., Frere, J.M. et al. (2012). Development of new drugs for an old target: the penicillin binding proteins. *Molecules* 17: 12478-12505.

Zogheib, E., & Dupont, H. (2005). Entérobactéries multirésistantes. *Conférences d'actualisation*, 153-165.