

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 : Dogha Nor., Mohamed chicouche serrine., Gherabi Ikram

**Intitulé**

**Etude bibliographique sur l'antibiorésistance et son impact environnemental**

Soutenu devant le jury composé de :

Dr. HENDEL Noui	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Président
Dr. MEDJEKAL Samir	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Rapporteur
Dr. GUETOUACHE Mourad	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Examineur

Année universitaire : 2022/2023

## Dédicace

Nous dédions ce mémoire à nos chers parents pour leur amour irremplaçable leurs sacrifices, leur confiance, leur soutien et toutes les valeurs qu'ils ont su nous inculquer et nos frères et sœurs que nous leur souhaitons beaucoup de bonheur et de réussite.

Nous remercions nos camarades, amis et connaissances pour leurs encouragements tout au long de notre cursus universitaire

Nous remercions sincèrement notre ami Khalil Berroubi pour ses efforts et son soutien. Nous ne nous trouvons pas les mots pour lui exprimer sa gratitude. Que Dieu vous accorde le succès pour vos efforts.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail

A mon binôme Serrine et mon binôme Ikram, moi Nour je les remercie pour le courage qu'elles m'a donné et tous les moments qu'on a passé ensemble.

## **Remerciement**

Au nom d'ALLAH clément et miséricordieux, le plus grand merci lui revient d'avoir nous guidé vers le chemin droit et de nous avoir aidé tout le long de notre études

Notre remerciement s'adressent à notre encadrant, Mr MEDJEKAL Samir, Professeur à la faculté des sciences, pour avoir accepté de diriger ce travail

Son soutien, ses compétences et sa clairvoyance nous ont été d'une aide inestimable. Nous tenons à remercier sincèrement les membres du jury qui nous ont fait le grand honneur d'évaluer ce travail

Merci à tous les professeurs qui n'ont ménagé aucun effort pour nous transmettre leur savoir faire durant notre cursus universitaire

En fin, nous souhaitons remercier tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'à la réussite de ce parcours universitaire

# Sommaire

Résumé.....	
Liste des abréviations.....	
Liste des figures .....	
Liste des tableaux.....	
Introduction .....	1
Généralités sur les antibiotiques et leur résistance.....	2
I.1. Définition des antibiotiques et l'antibiorésistance .....	2
I.2. Classification des antibiotiques .....	3
I.3. Evolution de la résistance dans l'environnement.....	4
I.4. Transmission environnementale .....	7
I.5. Moteurs de la résistance aux antibiotiques .....	9
II. Mécanismes d'action des antibiotiques .....	11
II.1. Mécanismes d'action .....	11
II.2. Mécanisme de résistance aux antibiotiques des bactéries pathogènes .....	14
II.3. Mécanismes de transfert de résistance basé sur des exemples de diverses espèces .....	15
II.4. Conséquences de la résistance aux antibiotiques .....	24
Conclusion .....	26
Références bibliographiques	

## المخلص:

تشكل مقاومة المضادات الحيوية تهديداً متزايداً للصحة العالمية ومن المتوقع أن تقتل المزيد من الأرواح إذا لم يتم التحكم فيها. اليوم، هناك إجماع عام على أن استراتيجيات التدخل يجب أن تأخذ في الاعتبار ليس فقط الطب البشري والبيطري، ولكن أيضاً البيئة. بدأت برامج المراقبة والتخفيضات الحكيمة في استخدام المضادات الحيوية في البيئات السريرية والزراعية منذ سنوات عديدة، لكننا بدأنا للتو في فهم الدور الذي تلعبه البيئة في ظهور وانتشار مقاومة المضادات الحيوية. قدمت بيانات المراقبة حول وفرة وتنوع جينات مقاومة المضادات الحيوية (ARG) فهماً لمسارات انتشار ARG بين وداخل البشر والحيوانات الأليفة والبيئة الخارجية. لدينا أيضاً صورة واضحة إلى حد ما للعمليات التي تسهل توظيف AGOs من البكتيريا البيئية إلى مسببات الأمراض البشرية. ومع ذلك، لا يزال هناك الكثير الذي يتعين القيام به لتحديد الأهمية النسبية لهذه العمليات. هذه معرفة أساسية لاستراتيجيات فعالة لتقليل انتشار وتطور مقاومة مضادات الميكروبات. في هذا العمل، نقدم فهماً الحالي لتعريف المضادات الحيوية ومقاومة المضادات الحيوية، بما في ذلك تصنيف المضادات الحيوية، ثم تطور المقاومة في البيئة، ونقل البيئة ومحركات المقاومة ثم تنتقل إلى آلية العمل من خلال تقديم آلية عمل المضادات الحيوية ثم آلية مقاومة المضادات الحيوية للبكتيريا المسببة للأمراض، وآلية نقل المقاومة بناءً على أمثلة لأنواع مختلفة وأخيراً نتحدث عن عواقب مقاومة المضادات الحيوية.

الكلمات المفتاحية: المضادات الحيوية، المحيط، جينات المقاومة.

**Abstract:**

Antibiotic resistance is a growing threat to global health, and is set to kill more lives if left unchecked. Today, there is a general consensus that interventions strategies must take into account not only human and veterinary medicine, but also the environment. Surveillance programs and prudent reductions in antibiotic use in clinical and agricultural settings began many years ago, but we are only now beginning to understand the role the environment plays in the emergence and spread of antibiotic resistance.

Surveillance data on the abundance and diversity of antibiotic resistance genes (ARGs) have provided a conceptual understanding of the pathways by which ARGs spread between and within humans, domestic animals and the external environment. We also have a fairly clear picture of the processes that facilitate the recruitment of ARGs from environmental bacteria to human pathogens. However, much remains to be done to quantify the relative importance of these processes. This knowledge is essential for effective strategies to minimize the spread and development of antimicrobial resistance.

In this work we present our current understanding of antibiotic definition and antibiotic resistance, including the classification of antibiotics, then the evolution of resistance in the environment, environmental transmission and resistance drivers. Then we move on to the mechanism of action of antibiotics, presenting the mechanism of antibiotic resistance in pathogenic bacteria, the mechanism of resistance transfer based on examples from various species, and finally we talk about the consequences of antibiotic resistance.

**Key words:** antibiotics, environment, resistance genes

**Résumé :**

La résistance aux antibiotiques est une menace croissante pour la santé mondiale et devrait tuer plus de vies si elle n'est pas contrôlée. Aujourd'hui, il existe un consensus général sur le fait que les stratégies d'intervention doivent tenir compte non seulement de la médecine humaine et vétérinaire, mais aussi de l'environnement. Les programmes de surveillance et les réductions prudentes de l'utilisation des antibiotiques dans les milieux cliniques et agricoles ont commencé il y a de nombreuses années, mais nous commençons seulement à comprendre le rôle que joue l'environnement dans l'émergence et la propagation de la résistance aux antibiotiques.

Les données de surveillance sur l'abondance et la diversité des gènes de résistance aux antibiotiques (ARG) ont permis une compréhension conceptuelle des voies de diffusion des ARG entre et au sein des humains, des animaux domestiques et de l'environnement externe. Nous avons également une image assez claire des processus qui facilitent le recrutement des ARG des bactéries environnementales aux agents pathogènes humains. Cependant, il reste beaucoup à faire pour quantifier l'importance relative de ces processus. Il s'agit de connaissances essentielles pour des stratégies efficaces visant à minimiser la propagation et le développement de la résistance aux antimicrobiens.

Dans ce travail nous présentons notre compréhension actuelle de définition des antibiotiques et l'antibiorésistance, y compris la classification des antibiotiques, ensuite l'évolution de la résistance dans l'environnement, transmission environnementale et les moteurs de résistance. Puis on passe de mécanisme d'action par la présentation de mécanisme d'action des antibiotiques ensuite le mécanisme de résistance aux antibiotiques des bactéries pathogènes, mécanisme de transfert de résistance basé sur des exemples de diverses espèces et enfin nous parlons sur les conséquences de la résistance aux antibiotiques.

**Mots clés :** antibiotiques, environnement, gènes de résistance

## Liste des abréviations

**AAC** : Acétyltransférases

**ABR** : Bactéries résistantes aux antibiotiques

**AIEC** : *Escherichia coli* envahissante adhérente

**AME** : Enzymes modifiant les aminoglycosides

**ANT** : Nucléotidyltransférases

**APEC** : *Escherichia coli* pathogène aviaire

**APH** : phosphotransférases

**ARG** : Gènes de résistance aux antibiotiques

**ARNm** : ARN messenger

**Bla TEM** : gènes de B- lactamase

**BLSE** : B-lactamase à spectre étendu

**BRIS** : (Brésil, Russie, Inde, Chine et Afrique de sud)

**CAT** : chloramphénicol acétyltransférases

**CMI** : concentration minimale inhibitrice

**DHPS** : dihydroprotéinate synthèse

**EAEC** : *Escherichia coli* entéroagréants

**EnPEC** : *Escherichia coli* pathogène de l'endomètre

**EXPEC** : *Escherichia coli* pathogène extra-intestinaux

**FQ** : Fluoroquinolones

**HGT** : Transfert horizontal de gènes

**IAI** : Incidences d'infections intra –abdominales

**IS** : Séquences d'insertions

**LMIC** : Pays à revenu faible et Intermédiaire

**MDR** : multi-résistance aux médicaments

**MRSA** : Méthiciline au Royaume -Uni, *Staphylococcus aureus*

**MLSB** : macrolides lincosamides et streptogramine BII

**NMEC** : Escherichia coli associé à la méningite aviaire

**NDM**: New Delhi metallo-B-lactamase

**OMS** : Organisation mondiale de la santé

**PABA** : Acide para-amino benzoïque

**PBP** : penicillin binding proteins

**PDR** : résistance pandrug

**PMQR** : résistance aux quinolones à médiation plasmidique

**PRITI** : pays à revenu intermédiaire de la tranche inférieure

**QepA/OqxAB** : protéines de pompe d'efflux

**QRDS** : région déterminant la résistance aux quinolones

**RAM** : résistance aux antimicrobiens

**SAB** : bactériémie à staphylocoques doré

**SCmec** : Staphylococcique cassette chromosome mec

**TMP-SMZ** : triméthoprimé sulfaméthoxazole

**TB-MDR** : tuberculose multi-résistante

**XDR** : résistance étendue aux médicaments

## Liste des figures

Figure I:1.le Rôle de l'environnement dans l'émergence de nouveaux gènes de résistance chez les agents pathogènes.....	6
Figure I:2.voies de transmission des pathogènes bactériens et recrutement de gènes de résistance à partir du microbiote environnementale.....	8
Figure II:1.Cibles antibiotiques les plus importantes .....	13
Figure II:2.Mécanismes de résistance aux antibiotiques .....	14

## Liste des tableaux

Tableau I.1. Différentes classes d'antibiotiques bassées sur leur origine et la chronologie de la découvert.....	3
Tableau II.1.Mécanismes d'action des principaux groupes d'antibiotiques .....	13

# **Introduction**

## **Introduction**

Depuis la découverte du premier antibiotique, la pénicilline, les antibiotiques sont considérés comme des médicaments essentiels pour le traitement des infections bactériennes ; cependant ; contrairement à d'autres médicaments, la résistance aux antibiotiques est devenue une grande préoccupation en raison de son émergence continue et de sa diffusion rapide parmi les agents pathogènes, comme cela a été rapporté dans des cas récents, ce qui constitue une menace clinique importante. Depuis l'utilisation des premiers antibiotiques, tels que la pénicilline et le salvarsan, l'émergence et la dissémination de la résistance ont été observées après l'introduction des antibiotiques dans les environnements cliniques (Kim & Cha, 2021) ; cette résistance est considérée comme étant principalement médiée par les gènes de résistance aux antibiotiques (ARG) .

Malheureusement, le développement de nouvelles classes d'antibiotiques n'a pas suivi l'émergence de la résistance. Entre-temps, l'accès aux antibiotiques et leur utilisation ont augmenté. Alors que les pays à revenu élevé ont maintenu un taux de consommation stable, les pays à revenu faible et moyen augmentent l'utilisation des antibiotiques. Ce phénomène est influencé par l'absence de surveillance, les faibles obstacles à l'utilisation et à l'abus associé, les coûts réduits et la grande disponibilité (DeBaun *et al.*, 2021) .

L'émergence de résidus d'antibiotique dans l'environnement est une conséquence de divers modes d'utilisation des antibiotiques, généralement destinés à lutter contre les infections bactériennes et à l'élevage. Les statistiques montrent que la consommation d'antibiotique en élevage est beaucoup plus élevée qu'en médecine humaine. La première carte mondiale (228 pays) de la consommation d'antibiotique dans le bétail publiée par Van Boeckel fournit une estimation brute de la consommation totale d'antibiotique en 2010 (63,151 tonnes) et prévoit que la consommation d'antibiotique augmentera de 67 % d'ici 2030 et dans certains pays BRICS (Brésil, Russie, Inde, Chine, et Afrique de sud), elle doublera presque.

Une fois dans l'environnement, les résidus d'antibiotiques peuvent avoir des effets négatifs sur le biote à différents niveaux trophiques et sur la santé humaine - par la consommation d'aliments et d'eau contaminés, par la contribution à l'augmentation de la population bactérienne résistante et au maintien de la pression sélective qui provoque le développement et /ou la dissémination de la résistance dans différents compartiments de l'environnement (Polianciuc *et al.*, 2020).

# **Chapitre I : généralités sur les antibiotiques et leur résistance**

## Généralités sur les antibiotiques et leur résistance :

### I.1. Définition des antibiotiques et l'antibiorésistance :

Les antibiotiques sont des médicaments utilisés pour prévenir et traiter les infections bactériennes. La résistance aux antibiotiques survient lorsque les bactéries se modifient en réponse à l'utilisation de ces médicaments (Alter, 2015). Les bactéries, et non les humains ou les animaux, sont résistantes aux antibiotiques et peuvent causer des infections chez les humains et les animaux qui sont difficiles à traiter que celles causées par leurs homologues non résistants aux antibiotiques (Dadgostar, 2019).

Le terme de résistance aux antibiotiques est une sous-catégorie de la résistance aux antimicrobiens, car il s'applique aux bactéries qui développent une résistance aux antibiotiques. Les microbes résistants sont difficiles à traiter et peuvent nécessiter des doses plus élevées ou d'autres types de médicaments plus toxiques.

En 1929, Sir Alexander Fleming a découvert la pénicilline, également connue sous le nom de "médicament miracle" avec des capacités incroyables pour traiter les infections bactériennes, en particulier celles causées par les espèces *Staphylococcus* et *Streptococcus* (Letek, 2020).

Actuellement, plus de 95% des isolats de *S. aureus* dans le monde sont résistants à la pénicilline. En réponse à la résistance à la pénicilline, une pénicilline semi-synthétique résistante à la pénicillinase, la méthicilline, a été développée. Malheureusement, deux ans après l'introduction de la méthicilline au Royaume-Uni, *Staphylococcus aureus* (MRSA) a été découvert (Ike *et al.*, 2016).

La découverte et l'introduction d'antibiotiques à large spectre tels que la streptomycine, le chloramphénicol et la tétracycline à la fin des années 1940 et au début des années 1950 ont inauguré l'ère de la chimiothérapie antibiotique (Letek, 2020). Ces antibiotiques étaient très efficaces contre les bactéries pathogènes qu'ils étaient censés combattre.

I.2. Classification des antibiotiques

**Tableau I :1. Différentes classes d'antibiotiques basées sur leur origine et la chronologie de la découverte** (Hutchings *et al.*, 2019)

Antibiotique d'actinomycètes				
Classe	Découvert signalée	Introduit cliniquement	Exemple	Source
Aminoglycoïdes	1944	1946	Kanamycine A	Streptomyces kanamyceticus
Tétracyclines	1948	1946	Tétracycline	Streptomyces auréofaciens
Amphénicol	1947	1949	Chloramphénicol	Streptomyces vénézuélien
Macrolides	1952	1952	Erythromycine	Saccharopolyspora érythrée
Tuberactinomycètes	1951	1953	Vancomycine	Streptomyces puniceus
Glycopeptides	1954	1958	Vancomycine	Amycolatopsis orientalis
Lincosamides	1962	1963	Clindamycine	Streptomyces lincolnensis (dérivé semi-synthétique)
Ansamycine	1959	1963	Rifamycine SV	Amycolatopsis rifamycinica (dérivé semi-synthétique de la lincomycine)
Cyclosérines	1955	1965	pristinamycine	Streptomyces pristinaespiralis
phosphonates	1969	1971	Fosfomycine	Streptomyces fradiae
Carbapénèmes	1976	1985	Méropénem	Streptomyces cattaleya (molécule de synthèse à base de thiénamycine)
Lipopeptide	1987	2003	Daptomycine	Streptomyces roseosporus
Lipiarmycines	1975	2011	Fidaxomicine	Dactylosporangium aurantiacum subsp.hamdène
Antibiotiques de champignons				
Classe	Découvert signalée	Introduit cliniquement	Exemple	Source
pénicilline	1929	1943	Amoxicilline	Pénicilline chrysogenum
Acide fusidique	1958	1962	Acide fusidique	Fusidium coccineum
Enniatines	1953	1964	Fusafungine	Fusarium latérite
Céphalosporines	1948	1964	Céfacertile	Acremonium chrysogenum
Antibiotiques d'autres bactéries				
Classe	Découvert signalée	Introduit cliniquement	Exemple	Source
Polypeptides	1939	1941	Gramicidine A	Bacille court
Bacitracine	1945	1948	Bacitracine A	Bacillus subtilis
Polymyxines	1950	1959	colistine	Paenibacillus polymyxa
Mupirocine	1971	1985	Mupirocine	Pseudomonas fluorescens

Antibiotiques synthétiques			
classe	Découverte signalée	Introduit cliniquement	Exemple
Arsphénamines	1907	1910	Salvarsan
Sulfamides	1932	1936	mafénide
Fluoro(quinolones)	1962	1962	Ciprofloxacine
Phénamines	1954	1969	Clofazimine
Sulfones	1908	1945	Dapsone
Salicylates	1902	1943	4-acide aminosalicylique

### I.3. Evolution de la résistance dans l'environnement

La résistance aux antibiotiques peut résulter à la fois de mutations dans le génome préexistant d'une bactérie et de l'absorption d'ADN étranger. Des mutations se produisent facilement et se fixent chez le patient ou l'animal traité avec l'antibiotique. Une pression de sélection aussi forte sur les pathogènes est plus rare ailleurs. Le processus est également indépendant du réservoir génétique des autres espèces. Par conséquent, les environnements externes sont généralement moins susceptibles de fournir une contribution majeure à l'évolution de la résistance basée sur la mutation pour la plupart des agents pathogènes. En ce qui concerne l'absorption de nouveaux facteurs de résistance, l'eau, le sol et d'autres environnements avec des niches écologiques très variables fournissent un pool génétique inégalé avec une diversité qui dépasse largement celle du microbiote humain et animal domestique (Rinke *et al.*, 2013). En effet, la caractéristique la plus frappante du microbiome environnemental est son immense diversité, fournissant de nombreux gènes qui pourraient potentiellement être acquis et utilisés par des agents pathogènes pour contrer l'effet des antibiotiques (Pawlowski *et al.*, 2016). Toutes les classes d'antibiotiques approuvées jusqu'à présent, qu'il s'agisse de composés naturels, semi-synthétiques ou synthétiques, ont rencontré une résistance chez au moins certains des agents pathogènes qu'elles ciblent. Cela suggère que les environnements externes abritent déjà des facteurs de résistance pour tous les antibiotiques qui ne seront jamais développés, à moins que nous ne commençons à penser radicalement différemment à la façon dont les antibiotiques sont conçus.

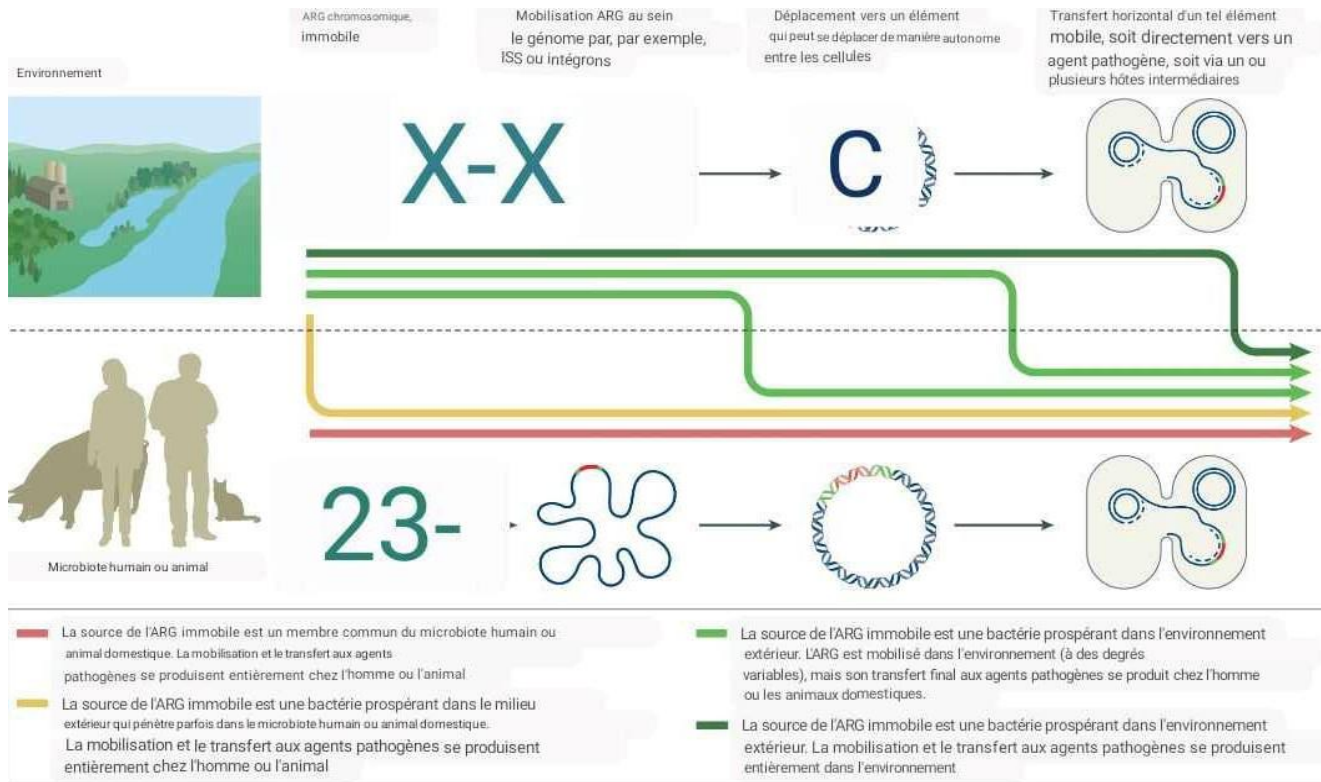
Au fil des éons, la plupart des ARG ont probablement évolué progressivement à partir de gènes ayant d'autres fonctions (Andersson *et al.*, 2015). Les événements évolutifs les plus récents responsables de leur apparition généralisée dans les agents pathogènes sont principalement le résultat d'événements de transfert d'espèces ancestrales dans lesquelles la fonctionnalité globale des gènes a été façonnée. À partir d'un ARG chromosomique immobile, il y a généralement une évolution par étapes qui conduit à une résistance acquise chez un agent pathogène (Fig.1). La première étape est souvent la capacité d'un ARG à se déplacer dans le génome, atteinte, par

exemple, par association avec des séquences d'insertion, ou la formation de cassettes de gènes et l'incorporation dans des intégrons (Partridge *et al.*, 2018). La deuxième étape implique la relocalisation du gène dans un élément qui peut se déplacer de manière autonome entre les cellules, tel qu'un plasmide ou un élément conjugatif intégratif. Certains environnements sont probablement plus susceptibles que d'autres de fournir les divers éléments génétiques généralement impliqués dans la mobilisation et le transfert des ARG, soit par la présence de bactéries fécales connues pour transporter souvent de tels éléments, soit peut-être parce que les conditions (y compris le stress récurrent) favorisent les échanges fréquents de gènes (Shintani *et al.*, 2020). La troisième étape est le transfert horizontal d'un gène de résistance mobilisé, soit directement vers un pathogène, soit via un ou plusieurs hôtes bactériens intermédiaires. La quatrième étape, qui peut intervenir à tout moment du processus, est le transfert physique de la bactérie porteuse de l'ARG au microbiote humain ou animal domestique, capacité décrite par le terme de « connectivité écologique » (Baquero *et al.*, 2019). Une activité métabolique élevée et un contact étendu de cellule à cellule (comme dans les biofilms) augmentent probablement le taux de la plupart des étapes. Toutes ces étapes, y compris la mobilisation par, par exemple, des séquences d'insertion ou des intégrons, l'augmentation de l'abondance des cellules donneuses et donc des opportunités de transfert, et le taux de transfert horizontal de gènes (HGT) peut être favorisée par les antibiotiques. Cependant, il est important de noter que la plupart des étapes, sinon toutes, se produisent également en l'absence d'antibiotiques, mais à des rythmes différents (Knöppel *et al.*, 2017).

Par conséquent, il est crucial de comprendre où se situent les goulots d'étranglement dans l'évolution vers la résistance des agents pathogènes. Un goulot d'étranglement critique est susceptible d'être la sélection des génotypes rares avec une résistance acquise résultant de la mobilisation et/ou de la HGT, des génotypes qui autrement disparaîtraient. À tous les stades, des mutations compensatoires quelque part dans le génome de la bactérie porteuse de l'ARG peuvent se produire, réduisant les coûts de remise en forme potentiels, soit en réduisant le chevauchement des niches, soit en augmentant la capacité compétitive (Letten *et al.*, 2021). L'émergence de nouveaux ARG dans la clinique ne se produit que lorsque tous les événements s'alignent dans le temps et dans l'espace (Waglechner & Wright, 2017).

En principe, toutes, certaines ou aucune des étapes évolutives pourraient se produire dans l'environnement extérieur. Sur 22 ARG avec des preuves solides de leur origine récente jusqu'au niveau de l'espèce, 21 provenaient d'espèces qui sont au moins occasionnellement associées à des infections chez les humains et/ou les animaux domestiques (Ebmeyer *et al.*, 2021). Cette forte sur-représentation est cohérente avec l'hypothèse selon laquelle l'homme et/ou les animaux domestiques constituent les environnements les plus importants pour l'évolution de la résistance sous une

pression de sélection des antibiotiques. Cela dit, pour l'écrasante majorité des ARG, leur origine récente n'est pas connue, très probablement parce qu'ils proviennent d'espèces environnementales qui n'ont pas encore été séquencées. Cette hypothèse alternative plaide en faveur d'un rôle beaucoup plus important de l'environnement extérieur (Larsson & Flach, 2022).



**Figure I :1. le Rôle de l'environnement dans l'émergence de nouveaux gènes de résistance chez les agents pathogènes (Larsson & Flach, 2022).**

Illustration conceptuelle de la façon dont l'évolution conduisant à l'émergence d'un nouveau gène de résistance aux antibiotiques (ARG ; rouge) chez les agents pathogènes peut impliquer l'environnement et/ou le microbiote humain/animal domestique à des degrés divers. L'évolution se produit généralement par étapes, comme indiqué par les flèches grises. Le premier peut être l'association d'un ARG chromosomique (rouge) avec, par exemple, des séquences d'insertions (IS ; vert), qui assurent la mobilité intracellulaire. La relocalisation intracellulaire vers, par exemple, un plasmide permet à l'ARG de se déplacer horizontalement à travers les souches et les espèces. L'ARG mobilisé peut ensuite être transféré à un agent pathogène en une ou plusieurs étapes. Dans les cas les plus extrêmes, toutes les étapes génétiques se produisent soit dans l'environnement (en haut), soit dans le microbiote humain ou animal domestique (en bas). Cependant, à tout moment, les bactéries porteuses de l'ARG peuvent se déplacer physiquement de l'environnement vers le microbiote humain ou animal domestique, comme illustré par les flèches épaisses de couleurs différentes. Le réservoir génétique est considérablement plus grand dans l'environnement, ce qui

suggère que la source des nouveaux ARG est souvent une bactérie environnementale. En revanche, les fortes pressions récurrentes de sélection d'antibiotiques et le contact étroit avec des agents pathogènes sont plus fréquents chez les humains et les animaux domestiques, bien que certains environnements externes partagent également ces facteurs. La libération de bactéries fécales dans l'environnement peut également stimuler le processus évolutif en fournissant des éléments génétiques adaptés pour capturer et transférer les ARG. La fréquence des différents scénarios décrits est encore largement inconnue (Larsson & Flach, 2022).

#### I.4. Transmission environnementale

L'environnement peut permettre à certaines bactéries résistantes de coloniser ou d'infecter des hôtes (Leonard *et al.*, 2018). nous appelons cela un «événement de transmission», tandis que les modifications de leur séquence d'ADN, y compris la transmission génétique entre espèces bactériennes, sont classées comme des «événements d'évolution» Pour un agent pathogène résistant qui circule déjà largement parmi les humains, la conséquence d'un événement unique de transmission à un autre individu est beaucoup plus limitée que pour un événement évolutif conduisant à l'émergence d'un nouveau génotype de résistance réussi chez les agents pathogènes, avec des conséquences potentiellement globales ( Fig.2). L'exposition à des eaux de surface fortement contaminées par des résidus fécaux peut également entraîner diverses infections (Weber *et al.*, 2013). Cela a conduit, par exemple, à la directive sur les eaux de baignade dans l'Union européenne, qui utilise les niveaux de bactéries fécales indicatrices comme seuils d'exposition de substitution. En conséquence, des analyses corrélatives ont suggéré que l'infrastructure globale d'assainissement et de traitement des déchets est un meilleur prédicteur des charges nationales de résistance que l'utilisation rapportée d'antibiotiques (Collignon *et al.*, 2018). Une enquête sur des écouvillons fécaux de surfeurs britanniques, qui sont plus susceptibles d'ingérer de l'eau de mer que les non-surfeurs, a révélé qu'ils étaient plus susceptibles d'être porteurs d'*E.coli* résistant aux Céphalosporines (Leonard *et al.*, 2018). D'autres études de ce type, dans les milieux à revenu élevé et à faible revenu, sont nécessaires pour estimer le rôle de l'eau contaminée dans la transmission des bactéries résistantes. La nourriture, y compris les légumes crus, est une autre voie d'exposition possible (Zhou *et al.*, 2020). *E.coli* entérohémorragique et *Campylobacter jejuni* à la suite de la consommation de produits frais contaminés sont fréquentes (Uyttendaele *et al.*, 2015), mais nous n'avons pas connaissance d'études montrant que les consommateurs de produits contaminés ont une probabilité accrue d'être contaminés.

Par conséquent, l'utilisation sûre des matières fécales humaines et animales (fumier, boues et effluents des usines de traitement des eaux usées) sur les terres agricoles est justifiée à la fois pour contrôler la transmission et pour contrôler l'évolution de la résistance (Zhu *et al.*, 2019). Une lacune

majeure dans les connaissances est que nous ne savons toujours pas quelles doses sont nécessaires pour la colonisation par de nombreuses bactéries. Le rôle des agents sélectifs dans la transmission environnementale, le cas échéant, n'est pas clair (par exemple, *Legionella spp.* ou *Vibrio spp.*) Il est donc concevable que de petites différences de croissance entre les souches résistantes et non résistantes, causées par l'exposition à des sous-concentration minimale inhibitrice (CMI) d'antibiotiques, soient un déterminant mineur de la possibilité que l'exposition environnementale devienne suffisamment élevée pour la colonisation ou l'infection d'un hôte humain ou animal.

D'autres facteurs biotiques et abiotiques, tels que la température, la pression d'oxygène, les nutriments, la prédation et la compétition avec d'autres espèces, tous sans rapport avec le profil de résistance aux antibiotiques de la bactérie, sont susceptibles d'être beaucoup plus importants pour les possibilités de transmission environnementale des bactéries résistantes et non-souches résistantes (Larsson & Flach, 2022).

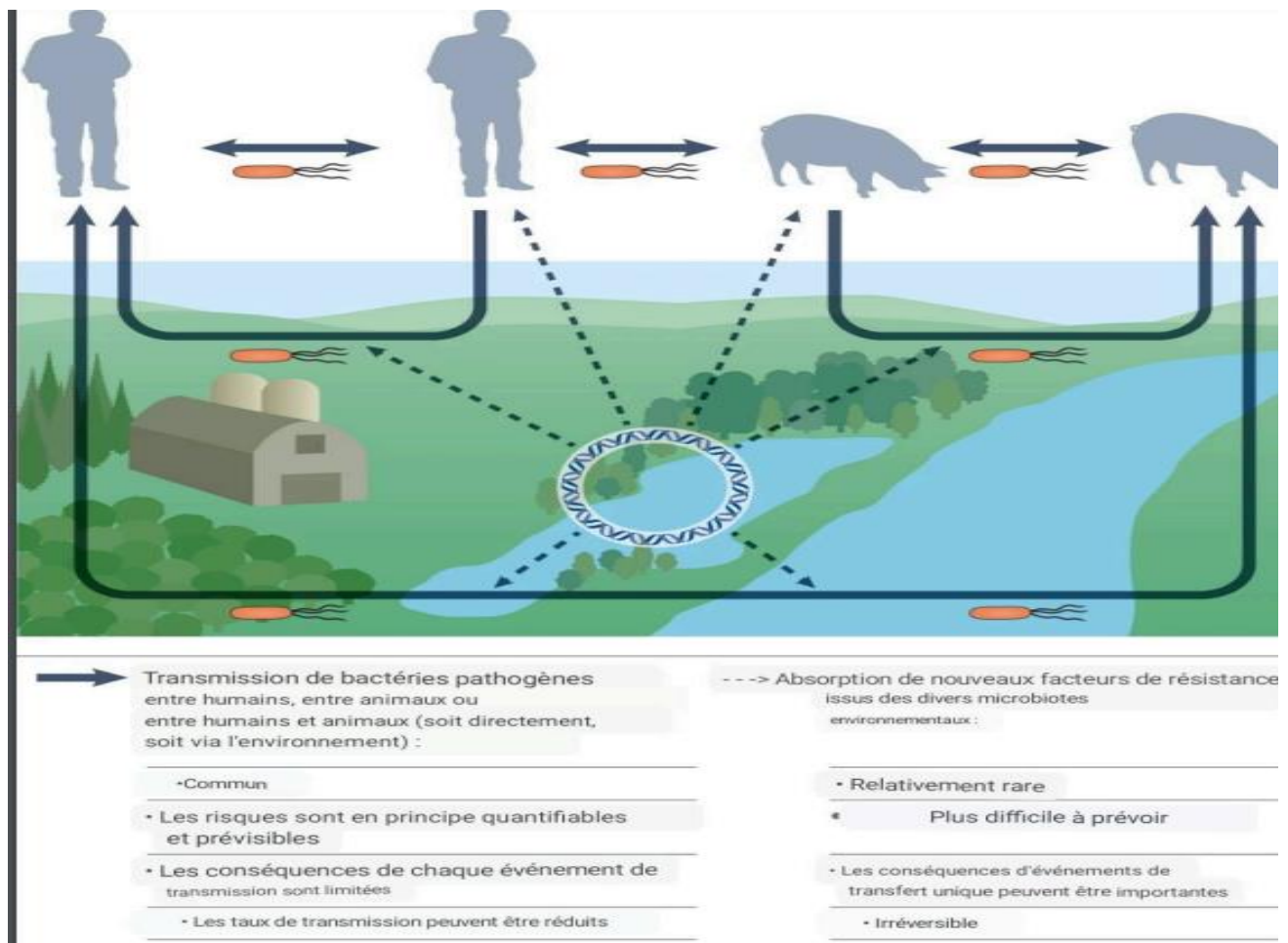


Figure I :2. Voies de transmission des pathogènes bactériens et recrutement de gènes de résistance à partir du microbiote environnementale (Larsson & Flach, 2022).

## I.5. Moteurs de la résistance aux antibiotiques

Les microbes possèdent intrinsèquement une variabilité génétique, avec des mécanismes qui confèrent une résistance à différentes classes d'antibiotiques. Les 3 principaux mécanismes contributifs comprennent la résistance intrinsèque, les mutations génétiques et le transfert horizontal de gènes (y compris le transfert à médiation plasmidique) (Blair *et al.*, 2015). De plus, la désactivation enzymatique des antibiotiques, les modifications de la paroi cellulaire, les pompes à efflux éliminant les produits toxiques et les sites cibles de médicaments modifiés contribuent à l'ABR au niveau cellulaire (Khan *et al.*, 2018). Ces mécanismes inhérents à l'évolution microbienne surmontent inévitablement les antibiotiques au fil du temps en sélectionnant des souches résistantes. L'utilisation aveugle d'antibiotiques ne fait qu'accélérer Bactéries résistantes aux antibiotiques (ABR). Les influences sociétales contribuent à l'ABR dans les pays à revenu élevé et les pays à revenu intermédiaire de la tranche inférieure (PRITI). Le non-respect des critères d'utilisation appropriés pour l'administration d'antibiotiques en raison d'une mauvaise éducation peut être problématique dans les deux contextes, en particulier lorsqu'il est prescrit pour des infections non bactériennes ou des pathologies non infectieuses (Okeke *et al.*, 1999), notamment, les praticiens en pratique privée ont tendance à sur prescrire des antibiotiques par rapport à ceux qui travaillent dans les hôpitaux communautaires.

Les infections nosocomiales représentent un grand nombre d'infections résistantes aux médicaments, avec une transmission entre les patients et les agents de santé, qui peuvent pratiquer des procédures de lavage des mains et d'assainissement peu fréquentes (Ab Rahman *et al.*, 2016).

L'administration prophylactique de routine d'antibiotiques pour des procédures médicales ou chirurgicales invasives peut également contribuer à la RBA (Weinstein, 2001). Dans les PRITI, les antibiotiques disponibles peuvent être périmés ou de qualité inférieure (Okeke *et al.*, 1999). Parallèlement à l'augmentation disproportionnée de la prévalence de l'ABR, les Pays à revenu faible et Intermédiaire (LMIC) peuvent manquer de l'infrastructure nécessaire pour suivre efficacement les infections multirésistantes ou appliquer l'administration d'antibiotiques protocolée.

Un rapport de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2014 a révélé une grande variation dans le niveau et la qualité des programmes de surveillance des antibiotiques dans les PRITI, et a ensuite fondé le système mondial de surveillance de la résistance aux antimicrobiens pour combler cette lacune critique. Il existe des moteurs uniques de l'ABR dans les pays développés. La prolifération de l'utilisation généralisée d'antibiotiques avec une réglementation minimale dans l'industrie agricole contribue énormément à la résistance aux antimicrobiens (Bartlett *et al.*, 2013).

Les antibiotiques sont administrés au bétail dans les pays à revenu élevé, non seulement à titre prophylactique, mais aussi pour stimuler la croissance des animaux (Blaser, 2016). Les bactéries résistantes aux antibiotiques d'origine animale sont ensuite transmises aux hôtes humains par la consommation de viande ou l'approvisionnement en eau contaminée (Landers *et al.*, 2012). En outre, les voyages internationaux peuvent entraîner la dispersion d'organismes résistants aux médicaments entre les continents (O'Neill, 2014).

# **Chapitre II : mécanismes d'action des antibiotiques**

## II. Mécanismes d'action des antibiotiques

### II.1. Mécanismes d'action

#### 1) Liaison à la membrane cellulaire

La membrane plasmique d'un microorganisme qui possède une perméabilité sélective contribue au transport actif pour gagner de l'énergie sous forme d'ATP. Le contenu et le gradient cytoplasmique tels que les micros et les macromolécules et les ions sont contrôlés par le transport actif via des protéines transporteuses intégrales. Lorsque la perméabilité sélective de la membrane est perturbée par les antimicrobiens, les ions sont perdus et le gradient ionique cellulaire est faussé, de sorte que l'organisme subit des dommages cellulaires et meurt. Les membranes plasmiques bactériennes sont composées d'acides gras, qui peuvent être synthétisés de manière intracellulaire ou prélevés dans l'environnement en tant que constituants. Les points d'attaques des agents antibactériens sont les étapes métaboliques de la synthèse des acides gras et des phospholipides membranaires (Kirmusaoğlu *et al.*, 2019).

#### 2) Antibiotiques ciblant la paroi cellulaire

Les cellules bactériennes sont entourées d'une paroi cellulaire constituée de peptidoglycane, constitué de longs polymères de sucre. Le peptidoglycane subit une réticulation des brins de glycane par l'action des transglycosidases, et les chaînes peptidiques s'étendent à partir des sucres dans les polymères et forment des liaisons croisées, d'un peptide à l'autre. Les  $\beta$ -lactamines et les glycopeptides inhibent la synthèse de la paroi cellulaire :

- Antibiotiques  $\beta$ -lactamines : la principale cible d'action des médicaments est penicillin binding proteins (PBP). la perturbation de la couche de peptidoglycane entraîne une lyse bactérienne.

Glycopeptides : les glycopeptides sont partiellement liés à la D-alanyl D-alanine chaînes latérales peptidiques des sous-unités précurseurs de peptidoglycane. le médicament vancomycine empêche cette sous unité D-alanyl de se lier au PBP inhibant ainsi la synthèse de la paroi cellulaire (Kapoor *et al.*, 2017).

#### 1) Inhibiteurs de la réplication de l'ADN

Quinolones et les fluoroquinolones (FQ) inhibent l'enzyme bactérienne ADN gyrase, qui entaille l'ADN double brin, introduit des super enroulements négatifs puis referme les extrémités entaillées. Ceci est nécessaire pour empêcher un surenroulement positif excessif

des brins lorsqu'ils se séparent pour permettre la réplication ou la transcription. L'ADN gyrase est constituée de deux sous-unités A et de deux sous-unités B. Une sous-unité effectue la coupure de l'ADN, la sous-unité B introduit des supercoils négatifs, puis la sous-unité A referme les brins. Les FQ se lient à la sous-unité A avec une haute affinité et interfèrent avec sa fonction de coupe et de refermeture des brins. Chez les bactéries Gram-positives, la principale cible d'action est la topoisomérase IV qui entaille et sépare le brin d'ADN fille après la réplication de l'ADN. Une plus grande affinité pour cette enzyme peut conférer une plus grande puissance contre les bactéries Gram-positives (Yoneyama & Katsumata, 2006).

### 3) Inhibiteurs de la biosynthèse des protéines

Tout d'abord, les informations contenues dans l'ADN bactérien sont utilisées pour synthétiser une molécule d'ARN appelée ARN messager (ARNm), un processus connu sous le nom de transcription. Ensuite, la structure macromoléculaire appelée ribosome synthétise les protéines présentes dans l'ARNm, un processus appelé traduction. La biosynthèse des protéines est catalysée par les ribosomes et les facteurs cytoplasmiques. Le ribosome bactérien 70S est composé de deux sous-unités ribonucléoprotéiques, les sous-unités 30S et 50S (Yoneyama & Katsumata, 2006). Les antimicrobiens inhibent la biosynthèse des protéines en ciblant la sous-unité 30S ou 50S du ribosome bactérien (Johnston *et al.*, 2002).

### 4) Inhibiteurs de la synthèse des composés biologiques métaboliques

Les réactions métaboliques biologiques sont catabolisées par des enzymes qui sont activées par des substrats. La synthèse des composés biologiques métaboliques peut être inhibée par des médicaments sous forme d'inhibition compétitive. Les médicaments qui sont des analogues structurels des substrats agissent comme des substrats pour les enzymes utilisées dans les réactions métaboliques.

L'acide para-amino-benzoïque (PABA) est un substrat pour la synthèse de l'acide folique, qui est une coenzyme dans les réactions de l'acide folique et coenzyme dans les réactions de synthèse des purines, des pyrimidines et des acides aminés. La sulfanilamide et la 3, 4, 5-triméthoxybenzylpyrimidine sont des exemples de médicaments inhibant la synthèse de composés biologiques métaboliques. Inhibant la synthèse de composés biologiques métaboliques. Les sulfamides (médicaments Sulfa) ont été utilisés dans de nombreuses infections telles que les infections des voies urinaires.

La sulfadiazine d'argent, l'un des sulfadiazine d'argent, l'un des médicaments combinés, est utilisé dans les infections des brûlures. Le triméthoprime sulfaméthoxazole

(TMP-SMZ) est un autre médicament combiné largement utilisé en raison de son activité synergique. Largement utilisé en raison de son activité synergique.

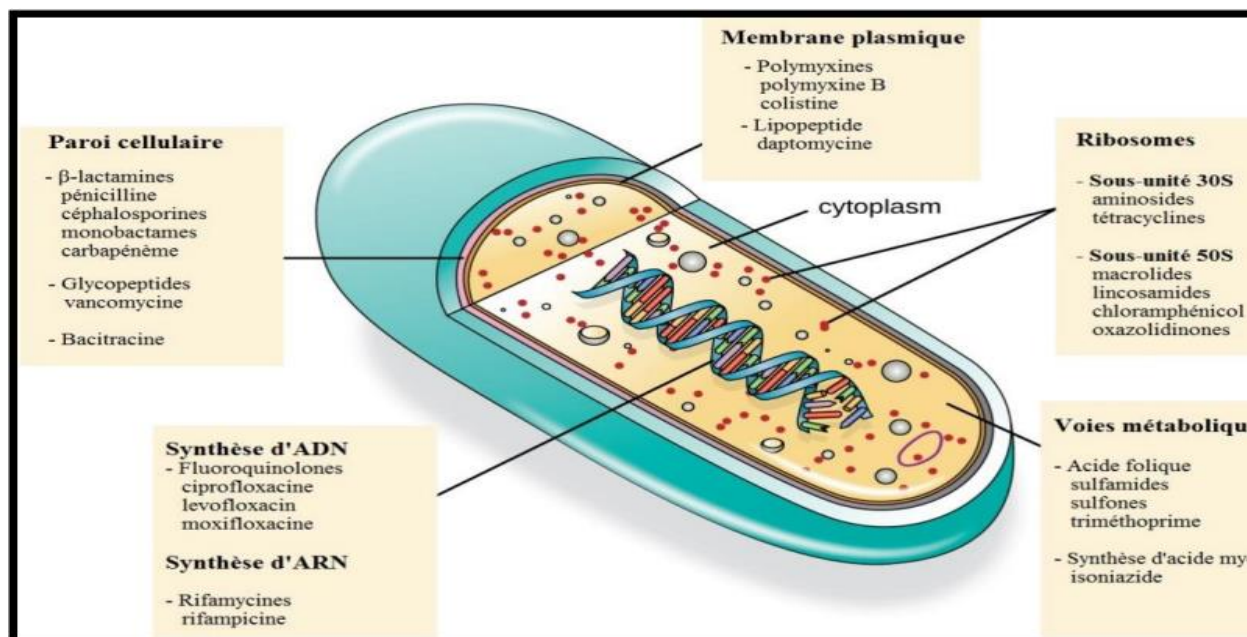


Figure II:1. Cibles antibiotiques les plus importantes (Parker *et al.*).

Tableau I.1. Mécanismes d'action des principaux groupes d'antibiotiques (Savard, 2008)

Mécanismes d'action	Familles d'antibiotiques
Inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire	Pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes, daptomycines, monobactames, glycopeptides
Inhibition de la synthèse protéique	Tétracyclines, aminoglycosides, oxazolidonones, streptogramines, kétolides, macrolides, lincosamides
Inhibition de la synthèse de l'ADN	Fluoroquinolones
Inhibition compétitive de la synthèse de l'acide folique (folates)	Sulfonamides, triméthoprime
Inhibition de la synthèse de l'ARN	Rifampine

## II.2. Mécanisme de résistance aux antibiotiques des bactéries pathogènes

La résistance aux antibiotiques se produit de quatre manières (Boyle-Vavra & Daum, 2007):

1. Inhibition ou altération de l'antibiotique : comme l'inhibition enzymatique de la pénicilline G chez certaines bactéries résistantes à la pénicilline en synthétisant des bêta-lactamases.
2. Modification du site de la cible (site d'activité de l'antibiotique) : Comme la modification de la PBP - le site d'activité de la pénicilline - dans un type de bactérie appelé SARM, ainsi que dans d'autres bactéries résistantes à la pénicilline.
3. La modification de la voie métabolique : Le PABA est un facteur important pour la synthèse de l'acide folique et des acides nucléiques dans les bactéries. Ce facteur peut être inhibé par les sulfamides. Cependant, certaines bactéries résistantes aux sulfamides se passent de ce facteur essentiel en utilisant de l'acide folique prêt à l'emploi (en le prélevant directement dans leur environnement, par exemple), tout comme les cellules animales.
4. Réduire l'accumulation d'antibiotiques : en diminuant la perméabilité de l'antibiotique dans la cellule et/ou en accélérant le flux actif (pompage vers la périphérie) des médicaments à travers la membrane de la cellule bactérienne

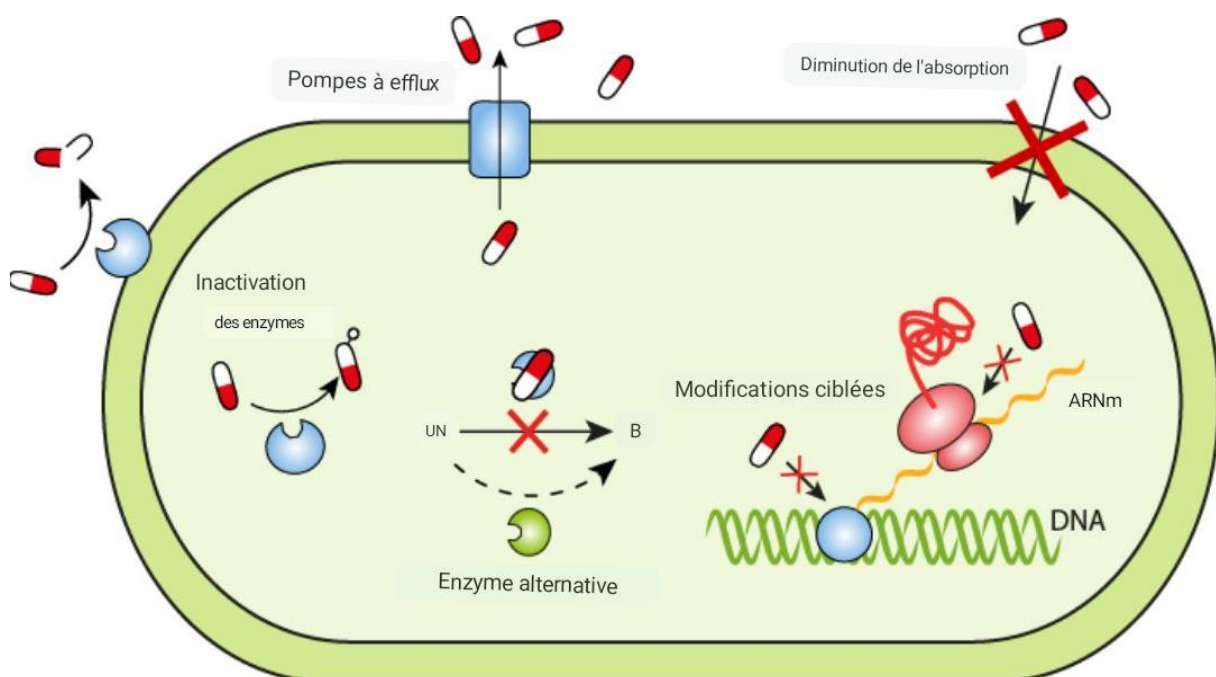


Figure II:2.Mécanismes de résistance aux antibiotiques

### II.3. Mécanismes de transfert de résistance basé sur des exemples de diverses espèces

#### 1) *Enterococcus spp*

Les bactéries du genre *Enterococcus* font partie du microbiote intestinal naturel chez l'homme et les animaux. Chez l'humain *Enterococcus spp.* sont généralement associées à des incidences d'infections intra-abdominales (IAI) et représentent la deuxième cause d'infection la plus fréquente. Les bactéries *Enterococcus* sont isolées chez l'homme atteint d'endocardite, d'infection de la circulation sanguine, d'infection des plaies et du site opératoire, ainsi que d'infection intra-abdominale et des voies urinaires (Leclercq, 1997). Cette bactérie a également été associée à la parodontite chronique et aux infections endodontiques persistantes (Chibebe Junior *et al.*, 2013). En règle générale, les infections de plaies non compliquées, les infections des voies urinaires et la plupart des infections intra-abdominales sont traitées avec un seul antibiotique dirigé contre les entérocoques. La dernière décennie a vu des rapports plus fréquents sur le rôle d' *Enterococcus spp.* Dans la pathologie des maladies des oiseaux. Ils ont une résistance naturelle à un certain nombre d'antibiotiques utilisés dans le traitement, y compris les antibiotiques  $\beta$ -lactamines, toutes les générations de céphalosporines et les sulfamides. Ils présentent une résistance moindre aux aminoglycosides, aux lincosamides et aux quinolones (Leclercq, 1997).

#### 1.1) Résistance aux antibiotiques $\beta$ -lactamines

Les entérocoques ont une résistance naturelle et innée aux antibiotiques  $\beta$ -lactamines en raison de leur faible affinité pour les protéines de liaison à la pénicilline – PBP5 chez *E. Faecium* et PBP4 chez *E. Faecalis* (Sifaoui *et al.*, 2001). Chez certaines bactéries, la résistance aux  $\beta$ -lactamines est associée à une surproduction de protéines de surface PBP5. Le gène *pbp5* chez *E. Hirae* est sous le contrôle du gène *psr* (Ligozzi *et al.*, 1993). Certains entérocoques ont un mécanisme de résistance aux  $\beta$ -lactamines complètement différent et moins courant, impliquant la synthèse de  $\beta$ -lactamases, des enzymes hydrolysant le cycle  $\beta$ -lactame dans la molécule antibiotique. Le gène déterminant l'expression des  $\beta$ -lactamases est situé sur un plasmide et se produit généralement avec un gène codant pour la résistance à la gentamicine. Les B-lactamases sont le plus souvent produites en petites quantités. Ainsi, lorsque le nombre de bactéries est faible, les valeurs de concentration minimale inhibitrice (CMI) pour la pénicilline et l'ampicilline peuvent se situer à un niveau correspondant à celui des bactéries sensibles à ces antibiotiques (Murray, 2000).

### 1.2) Résistance aux inhibiteurs de la troisième étape de la synthèse des peptidoglycanes – glycopeptides

Le processus le plus important qui confère aux bactéries une résistance aux glycopeptides est l'affaiblissement des liaisons entre les molécules de l'antibiotique et les récepteurs situés dans la paroi cellulaire. Les entérocoques, à la fois sensibles et résistants à la vancomycine, possèdent des complexes spécifiques composés de peptidoglycanes et de pentapeptides en dehors de leur membrane cellulaire. Les pentapeptides mentionnés ci-dessus consistent en des précurseurs de tripeptides auxquels se fixent des dipeptides. Si le D-lactate est attaché à la place de la D-alanine, le nombre de liaisons avec la vancomycine diminue. Les souches contenant des dipeptides D-Ala-D-Ser sont sensibles à la teicoplanine et montrent une résistance à de faibles concentrations de vancomycine. Cependant, lorsque les précurseurs de peptidoglycanes contiennent des dipeptides D-Ala-D-Lac, ils sont très résistants à la vancomycine (Przybylski, 2007). Les structures ainsi organisées participent à la synthèse de la paroi cellulaire. En raison de la liaison de la vancomycine à la molécule de pentapeptide, celle-ci est bloquée, ce qui arrête la synthèse de la paroi cellulaire.

### 1.3. Résistance aux Aminoglycosides

La résistance bactérienne aux antibiotiques aminoglycosides est associée à l'activité des enzymes qui inactivent l'antibiotique, à la modification enzymatique de l'ARNr 16S, à une modification de la perméabilité des membranes bactériennes pour le médicament ou à la modification enzymatique de l'antibiotique.

Le mécanisme naturel de résistance aux faibles concentrations d'aminoglycosides chez les entérocoques est associé à une faible perméabilité des membranes cellulaires bactériennes aux molécules de l'antibiotique et exclut l'utilisation de ces médicaments en monothérapie. Cependant, l'utilisation combinée d'un aminoglycoside avec de la pénicilline ou des glycopeptides est efficace, à condition que les bactéries soient sensibles *in vitro* à ces groupes d'antibiotiques (Leclercq *et al.*, 1992). Dans ces cas, les bactéries sont capables de synthétiser des enzymes spécifiques modifiant les aminoglycosides (AME), qui comprennent les phosphotransférases (APH), les acétyltransférases (AAC) et les nucléotidyltransférases (ANT). Dans les processus d'acylation et de phosphorylation, les enzymes modifient les molécules de l'antibiotique, lui donnant une conformation différente qui empêche le médicament de se lier à son site cible (sous-unité ribosomale 30S).

Actuellement, plus de 60 enzymes capables de modifier les molécules d'aminosides ont été identifiées. Cependant, il existe des entérocoques, souches résistantes aux aminoglycosides, qui produisent l'enzyme bifonctionnelle AAC(6')-APH(2''), codée par le gène *aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia*. Cette protéine a un large spectre d'activité, car elle peut modifier de nombreux antibiotiques aminoglycosides, à l'exception de la streptomycine.

#### 1.4) Résistance aux tétracyclines

Les tétracyclines inhibent la synthèse des protéines (en bloquant la sous-unité ribosomique bactérienne 30S) et perturbent les processus énergétiques dans les cellules bactériennes. Cela implique la liaison des protéines de résistance au ribosome, suivie d'une modification de la conformation du ribosome, ce qui limite la liaison des tétracyclines. Le gène le plus courant de résistance aux tétracyclines est *tet (M)*, qui est situé sur le chromosome et est généralement transféré sur le transposon Tn916 ou des transposons conjugatifs similaires, mais parfois sur des plasmides conjugatifs (Bentorcha *et al.*, 1991).

#### 1.3) Résistance aux Macrolides, Lincosamides et Streptogramines

Le premier mécanisme décrit de résistance aux macrolides impliquait une modification post-transcription de l'ARNr 23S résultant de l'activité de l'adénine-N 6 -méthyltransférase. Les enzymes de ce groupe transfèrent un ou deux résidus méthyle à une molécule d'adénine dans l'ARNr 23S, résultant en N 6 -méthyladénine ou, N 6 -diméthyladénine. Cette inactivation peut résulter d'un clivage du cycle lactone du macrolide par une estérase ou d'une modification de sa structure par des enzymes à activité transférase (acétyltransférase, nucléotidyltransférase ou phosphotransférase), phosphorylase ou hydrolase.

Ces mécanismes confèrent généralement aux cellules bactériennes une résistance à une seule des trois classes d'antibiotiques appartenant à ce groupe (macrolides, lincosamides ou streptogramines), ou à un seul type d'entre eux (par exemple, la streptogramine B). Certains *Enterococcus spp. E. faecalis* est naturellement résistant à la clindamycine (lincosamides), à la quinupristine (streptogramine B et à la dalfopristine (streptogramine A), en raison de l'expression du gène *Isa*. Ce gène est structurellement similaire aux transporteurs ABC (cassette de liaison à l'ATP), ce qui suggère un efflux énergisé par l'ATP comme mécanisme de résistance probable contre la clindamycine et la dalfopristine. Le gène a été trouvé dans 180/180 souches d' *E. faecalis* et dans aucun des 189 autres entérocoques, ce qui suggère qu'il est inné chez *E. faecalis* (Singh *et al.*, 2002).

#### 1.4) Résistance aux antimétabolites-sulfamides et triméthoprim

Les sulfonamides inhibent la synthèse de l'acide dihydrofolique, agissant comme des inhibiteurs compétitifs de l'enzyme dihydroptéroate synthase (DHPS). La production de dihydroptéroate synthase par les bactéries entraîne une diminution de leur affinité pour le médicament. De plus, la surproduction d'acide p-aminobenzoïque le met directement en compétition pour l'accès au centre actif du DHPS. L'action de l'antibiotique amène certaines bactéries à produire une voie métabolique alternative, qui remplace la voie bloquée par l'antibiotique. Ce phénomène est appelé «mécanisme de contournement» et est reconnu comme un moyen d'acquérir une résistance aux sulfamides et au triméthoprim. Les bactéries *Enterococcus* ont la capacité exceptionnelle d'absorber l'acide folique de l'environnement, contournant ainsi l'effet de l'association triméthoprim/sulfaméthoxazole (Chenoweth *et al.*, 1990).

### 1.5) Résistance aux Fluoroquinolones

Les quinolones inhibent les bactéries en interagissant avec la topoisomérase de type II, l'ADN gyrase et la topoisomérase IV, qui sont essentielles à la réplication de l'ADN bactérien. La résistance des entérocoques aux fluoroquinolones est déterminée par des mutations ponctuelles sur les chromosomes. La fréquence de cette mutation dans le génome bactérien est déterminée par l'intensité du traitement antibiotique avec des médicaments de ce groupe.

Les mutations les plus courantes sont des modifications de gènes codant pour la topoisomérase II (gyrase) et la topoisomérase IV. *E. faecalis* avec une mutation dans *parC* mais pas dans *gyrA* a montré une résistance intermédiaire aux quinolones. La concentration minimale inhibitrice (CMI) des quinolones pour cet isolat était supérieure à la CMI pour *E. faecium* provenant de volailles, la résistance la plus élevée a été observée pour le triméthoprim/sulfaméthoxazole (88 %), la tylosine (71,4 %), l'enrofloxacin (69,4 %), la doxycycline (67,3 %) et la lincomycine avec la spectinomycine (56,1 %).

Ces oiseaux ont également montré une résistance à des concentrations élevées de streptomycine et de kanamycine (dans 19 % et 15 % des isolats, respectivement) (Stępień-Pyśniak *et al.*, 2018). Une autre étude, analysant la sensibilité aux médicaments de 227 entérocoques isolés d'animaux, d'aliments frais, d'eaux usées hospitalières et municipales et d'eau de mer en Pologne a montré la sensibilité la plus élevée à la pénicilline, à l'ampicilline, à la vancomycine, à la teicoplanine, à la tigécycline, au linézolide et à la daptomycine. Certains de ces isolats ont montré une résistance à des concentrations élevées de gentamicine (1,3 %) et/ou de streptomycine (9,2 %) et n'étaient souvent pas sensibles à la rifampicine et à la tétracycline (81,9 % et 53,7 %, respectivement) (Gawryszewska *et al.*, 2017). des isolats

humains en Italie ont montré une résistance élevée à l'ampicilline (84,5%), à l'ampicilline/sulbactam (82,7%) et à l'imipénem (86,7%) ainsi qu'à la gentamicine et à la streptomycine à haut niveau (Boccella *et al.*, 2021)

### 1) *Escherichia coli*

*Escherichia coli* (*E.coli*), outre les commensaux qui colonisent couramment les intestins des mammifères et des oiseaux, il existe également des souches d'*E.coli* entéroagréants (EAEC) *E.coli* envahissante adhérente (AIEC) et *E.coli* associé à la méningite néonatale (NMEC), *E.coli* pathogène aviaire (APEC) qui cause la colibacillose aviaire, et une lignée ExPEC potentiellement émergente appelée *E.coli* pathogène de l'endomètre (EnPEC). Les infections à *E.coli* chez les animaux sont soumises à divers traitements pharmaceutiques. Par exemple, les céphalosporines à large spectre et les fluoroquinolones sont couramment utilisées pour traiter la mammité bovine (Shinozuka *et al.*, 2019). L'un des antibiotiques utilisés pour traiter la colibacillose chez les volailles est l'enrofloxacin, qui appartient aux fluoroquinolones (Temmerman *et al.*, 2021). Il confère une résistance à de nombreux antibiotiques  $\beta$ -lactamines, dont les carbapénèmes. Les carbapénèmes présentent une activité contre les bactéries aérobies et anaérobies, gram-positives et gram-négatives.

#### 2.1) Résistance aux $\beta$ -lactamines

La production de  $\beta$ -lactamases par les bactéries peut être induite ou constitutive. La synthèse de ces enzymes a lieu jusqu'à ce que l'activateur soit retiré de l'environnement, et détermine ainsi la résistance temporaire. Des mutations peuvent survenir lors de l'induction, de sorte que la  $\beta$ -lactamase induite est continuellement produite par la bactérie, même après le retrait de l'inducteur (KONG *et al.*, 2010). La résistance d'*E.coli* aux  $\beta$ -lactamines est principalement associée à la production de  $\beta$ -lactamases à spectre étendu (BLSE), qui sont capables d'hydrolyser les pénicillines, les céphalosporines (sauf la céphamycine) et les monobactames, mais ne sont pas capables de dégrader les carbapénèmes, et leur activité est inhibée par les inhibiteurs de la  $\beta$ -lactamase (acide clavulanique, sulbactam et tazobactam) et sont codées par des gènes plasmidiques bla OXA. *E.coli*. Il est à noter que dans de nombreux isolats d'*E.coli* d'origine animale, une localisation commune a été identifiée pour le gène mcr-1 déterminant la résistance à la colistine et les gènes bla codant pour les  $\beta$ -lactamases à spectre étendu. L'expression de ce type de  $\beta$ -lactamase est généralement inductible, mais dans le cas d'*E.coli*, elle se produit constitutivement à un niveau très bas et ne confère pas de résistance aux  $\beta$ -lactames aux souches sauvages *E.coli* d'humains et d'animaux (Chika *et al.*, 2017).

## 2.2) Résistance aux Fluoroquinolones Chez *E.coli*

Les acides aminés subissant le plus souvent une substitution dans GyrA chez *E.coli*. Il convient de noter que des mutations uniques dans le gène *gyr A* peuvent contribuer à la résistance des souches bactériennes aux quinolones, mais pour que la résistance se développe, des mutations supplémentaires sont nécessaires dans *gyr A* et/ou par C. Dans les isolats cliniques d'*E.coli*. De plus, il existe des mécanismes de résistance aux fluoroquinolones qui sont codés par des plasmides : la résistance aux quinolones à médiation plasmidique (PMQR) (Carattoli, 2013).

Cliniquement, ils sont moins importants que les mécanismes de mutation au niveau du site cible, c'est-à-dire la gyrase et la topoisomérase. Tous ces mécanismes de résistance aux fluoroquinolones ont été confirmés chez des *E.coli* isolés d'animaux de compagnie, de bétail et d'humains (Pereira *et al.*, 2020). Dans le cas d' *E.coli* , plusieurs systèmes de pompe ont été identifiés (AcrAB-TolC, EmrAB, MdfA, TehA, EmrE, AcrE et EmrD). Les mécanismes les mieux compris sont associés à la présence de pompes d'efflux AcrAB-TolC (Sulavik *et al.*, 2001).

## 2.3) Résistance aux Aminoglycosides

Une cause de résistance aux aminoglycosides est les mutations chromosomiques altérant les sites de liaison de l'antibiotique et la modification de l'ARNr 16S médiée par méthylases. Les actinobactéries capables de produire des aminoglycosides se protègent contre leurs propres métabolites aminoglycosides en produisant de l'ARN ribosomal méthyltransférase 16S (16S-RMTase), ce qui les empêche de se lier à l'ARNr 16S. Dix 16S-RMTases ont à ce jour été identifiées : ArmA, RmtA, RmtB, RmtC, RmtD, RmtE, RmtF, RmtG, RmtH et NmpA (Doi *et al.*, 2016).

Chez *E.coli* Une seule 16S-RMTase acquise, NpmA, a été détectée dans *E.coli*. Cette enzyme a été identifiée dans une souche humaine clinique d' *E.coli* au Japon en 2007 (Wachino *et al.*, 2007). NpmA est responsable de la résistance à la gentamicine, à la tobramycine et à l'amikacine, mais confère également un spectre plus large de résistance à ce groupe d'antibiotiques, y compris la néomycine et l'apramycine. Il est à noter que certains gènes codant pour les 16S-RMTases coexistent avec d'autres facteurs responsables de la résistance aux antibiotiques.

Parmi les aminosides phosphotransférases caractéristiques d' *E.coli* isolées de diverses espèces animales, les plus courantes sont APH(6)-Ia et APH(6)-Id, respectivement codées par

str A et str B. Des exemples de nucléotidyltransférases trouvées pour *E.coli* comprennent ANT(2'') codé par aad B et ANT(3'') codé par aad A (Marchant *et al.*, 2013).

#### 2.4) Résistance aux tétracyclines

Le mécanisme de résistance aux tétracyclines implique le plus souvent des pompes à efflux, chargées de pomper l'antibiotique hors du cytoplasme. Les gènes codant pour les systèmes d'efflux qui déterminent la résistance aux tétracyclines chez *E.coli* comprennent tet(A), tet(B), tet(C), tet(D), tet(E), tet(G), tet(J), tet(L) et tet(Y). Un autre mécanisme de résistance aux tétracyclines est les protéines dont la tâche est de protéger le ribosome. *E.coli*, ce groupe comprend des protéines codées par deux gènes : tet(M) et tet(W).

De plus, le gène tet(X) a été identifié pour *E.coli*; Il convient de noter que chez les bactéries qui ont été testées pour la présence de gènes tet, ils n'ont pas toujours été identifiés individuellement. Par exemple, Jahantigh *et al.* en plus des souches portant un seul gène tet principalement tet(A) mais aussi tet(B), tet(C) et tet(D), ont confirmé la présence d'isolats porteurs de deux ou troiset simultanément (43,3 % et 13,3 %, respectivement) (Jahantigh *et al.*, 2020).

#### 2.5) Résistance aux sulfamides et au triméthoprime

Les mécanismes déterminant la résistance aux sulfamides incluent principalement la présence de gènes sul codant pour la dihydroptéroate synthase à faible affinité pour les sulfamides, ce qui signifie que les bactéries se répliquent normalement dans un environnement contenant des sulfamides. IncFII et IncI1 sont des plasmides porteurs de gènes codant pour la résistance aux sulfamides (Wu *et al.*, 2010).

Le gène sul1 est situé dans la cassette du gène dans la partie variable des intégrons de classe 1 et coexiste souvent avec d'autres gènes de résistance. *E.coli* sont sul 1 et sul 2 (Jiang *et al.*, 2019). Les gènes dfr déterminant la résistance au triméthoprime ont été identifiés à plusieurs reprises dans diverses bactéries gram-négatives, dont *E.coli* Ils ont été divisés en deux groupes en fonction de leur taille et de leur structure : dfrA et dfrB.

Les gènes dfrA codent pour des protéines d'une longueur de 152 à 189 acides aminés, alors que les protéines codées par un autre groupe de gènes, dfrB, n'ont que 78 acides aminés. Dans le cas d'*E.coli*, la grande majorité des gènes identifiés sont des gènes dfrA. Le premier mécanisme de résistance bactérienne au chloramphénicol, qui reste le plus courant, est l'inactivation enzymatique par acétylation du médicament par différents types de

chloramphénicol acétyltransférases - CAT (le mécanisme se manifeste par la présence du gène *cat*).

La chloramphénicol acétyltransférase modifie l'antibiotique en le transformant en dérivés inactifs, monoacétates ou diacétates (Ahmed *et al.*, 2010). *E.coli* est codée de manière constitutive. D'autres mécanismes de résistance incluent l'efflux actif de phénicol non fluorés (présence du gène *cmlA* ) ou de phénicol fluorés et non fluorés (présence du gène *floR* ) de la cellule bactérienne et l'activité de l'ARNr méthylase codée par le gène *cfr* (Schwarz *et al.*, 2004) . *E.coli* isolés d'animaux, des CAT appartenant au groupe A1 ( gène *cat I*), B2 ( gène *cat B2*) et B3 ( gène *cat B3*) ont été identifiés (Shaheen *et al.*, 2010).

### 3) *Staphylococcus spp*

Est la bactérie la plus fréquente chez l'homme et l'animal provoquant des infections cliniques de la peau et des muqueuses, telles que pyodermite, otite, infection des tissus mous et infections de plaies chirurgicales, y compris la bactériémie à staphylocoque doré (SAB). Un facteur augmentant l'importance des bactéries du genre *Staphylococcus* dans la pathologie des mammifères et des oiseaux est leur résistance à de nombreux agents antimicrobiens (John Jr, 2020).

La vancomycine est le deuxième antibiotique important utilisé comme base notamment pour combattre les infections causées par *Staphylococcus spp* résistant à la méthicilline. Cependant, compte tenu du risque potentiel d'apparition d'une résistance à la vancomycine (il existe déjà des souches de *Staphylococcus* résistantes à la vancomycine dans le monde, également en Pologne), l'alternative dite à la vancomycine, montre une bonne activité contre les staphylocoques résistants, notamment : le triméthoprim-sulfaméthoxazole, la ceftaroline , daptomycine, fosfomycine, linézolide, oritavancine/dalbavancine, télavancine ou omadacycline (Shariati *et al.*, 2020).

Cependant, le vétérinaire utilise également des macrolides, des aminoglycosides et des fluoroquinolones. À des fins thérapeutiques pour traiter la mammite bovine, la pneumonie du veau, la métrite de la vache et l'érysipèle du porc, les  $\beta$ -lactamines, en particulier les pénicillines, sont le plus souvent utilisées. Le bétail a été identifié comme le principal réservoir de souches de *Staphylococcus* multirésistantes. Les bactéries présentant ce profil de résistance ont été classées en MDR (multi-résistance aux médicaments), XDR (résistance étendue aux médicaments) et PDR (résistance pandrug). La PDR indique une résistance totale à tous les antibiotiques de tous les groupes d'antimicrobiens. En raison d'une variation

génétique et phénotypique très élevée et d'une adaptation aux conditions de l'environnement, les staphylocoques sont devenus résistants à la plupart des antimicrobiens actuellement utilisés (Mala *et al.*, 2021).

### 3.1) Résistance aux $\beta$ -lactamines

Les principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques  $\beta$ -lactamines sont la capacité à produire de la  $\beta$ -lactamase, entraînant une résistance aux pénicillines naturelles, aux amino- et uréidopénicillines, et la production de la protéine de liaison à la pénicilline PBP2a, également appelée PBP2', avec une faible affinité pour la  $\beta$  les antibiotiques  $\beta$ -lactamines, entraînant une résistance à tous les antibiotiques  $\beta$ -lactamines actuellement utilisés dans le traitement. Les premières épidémies induites par le *Staphylococcus aureus* nosocomial résistant à la méthicilline souches sont apparues à la fin des années 1970 et au début des années 1980. La résistance aux antibiotiques  $\beta$ -lactamines est déterminée par le gène mec A ou mec C, situé dans le chromosome et faisant partie de la région connue sous le nom de staphylococcique cassette chromosome mec (SCCmec). Les populations bovines ont été reconnues comme le principal réservoir des souches mec C (Gómez *et al.*, 2016).

### 3.2) Résistance à la méthicilline Macrolides Lincosamides et Streptogramine BII

Il convient de noter que la résistance au MLSB chez *Staphylococcus spp.* fait référence à la résistance aux macrolides, aux lincosamides et à la streptogramine B. De nombreux types de gènes de ce groupe ont été décrits chez les staphylocoques : erm (A), erm (B), erm (C), erm (F), erm (G), erm (Q), erm (T), erm (Y), erm (33), erm (43) et erm (48) (Wendlandt *et al.*, 2015). En cas de résistance constitutive, les bactéries possèdent des ARNm actifs qui permettent la synthèse de méthylases sans inducteur. Dans la résistance induite au MLSB, l'ARNm inactif est synthétisé et activé en présence d'un inducteur. Parmi les souches de SARM dérivées d'animaux d'élevage, la présence de plus d'un gène erm a été décrite, le plus souvent erm (A) avec erm (C) ou erm (A) avec erm (B) (Lüthje & Schwarz, 2007).

### 3.3) Résistance aux Fluoroquinolones

Un mécanisme important de résistance aux fluoroquinolones chez les staphylocoques est une mutation de la topoisomérase II (gyrase) et de la topoisomérase IV, des enzymes bactériennes impliquées dans la réplication de l'ADN cible des fluoroquinolones. La violation de la synthèse d'une enzyme ou des deux à la fois conduit à l'inhibition de la réplication de l'ADN de la cellule et à sa mort. Cette région de mutation dans les gènes de la gyrase et de la topoisomérase est appelée la région déterminant la résistance aux quinolones (QRDS).

Un autre mécanisme est l'acquisition de gènes de résistance aux médicaments en les important de l'extérieur. En raison de l'autonomie des plasmides, ils peuvent être transférés à d'autres cellules bactériennes sans l'implication d'un chromosome. La cooccurrence de la résistance chromosomique et plasmidique signifie que la résistance aux médicaments des bactéries à des antimicrobiens spécifiques se développe à la suite de l'activation de divers mécanismes, selon le médicament. La plupart des *Staphylococcus spp.* des isolats obtenus à partir de poules de troupeaux commerciaux au Pakistan étaient résistants à la tigécycline dérivée de la tétracycline (74,8%), tandis que parmi les staphylocoques isolés à partir de poules de basse-cour, le niveau de résistance le plus élevé était à la clindamycine (72,1%). La multirésistance aux médicaments a été observée dans 88 % des souches. Ces résultats reflètent également l'influence de l'environnement ou de l'habitat des oiseaux dans différents systèmes d'élevage sur le microbiote intestinal (Syed *et al.*, 2020)

#### II.4. Conséquences de la résistance aux antibiotiques

La résistance aux antibiotiques est une cause majeure de décès et de fardeau économique dans le monde. Depuis 2013, les Centers for Disease Control and Prevention des États-Unis ont signalé une diminution de 18 % des décès liés à la RAM, mais une augmentation de plusieurs infections bactériennes MDR graves, dont une augmentation de 315 % des streptocoques du groupe A résistants à l'érythromycine, une augmentation de 124 % chez les *N. gonorrhoeae* résistantes aux médicaments et une augmentation de 50 % des entérobactéries productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre étendu (Strathdee *et al.*, 2020).

De même, la prévalence de *S. aureus* résistant à la vancomycine a montré une augmentation de 3,5 % entre les années 2006 et 2020, la plus élevée (16 %) enregistrée en Afrique (Wu *et al.*, 2021). La tuberculose multirésistante (TB-MDR) a infecté environ 3,4 % des nouveaux cas de tuberculose (TB) en 2018 et 18 % des cas déjà traités, selon un rapport de l'OMS. L'émergence de la résistance aux nouveaux antituberculeux « de dernier recours » utilisés pour traiter la tuberculose pharmacorésistante est une menace majeure.

En raison de l'abus généralisé d'antibiotiques, de l'utilisation d'antibiotiques agricoles, de la mauvaise qualité des médicaments, d'une surveillance insuffisante et d'autres facteurs associés à de mauvaises normes de soins de santé, à la malnutrition, aux infections chroniques et récurrentes et à l'incapacité d'acheter des médicaments plus efficaces et coûteux, les faibles et moyens -les pays à revenu sont plus touchés (Chinemerem Nwobodo *et al.*, 2022).

Plusieurs conséquences sont associées à la résistance des microbes aux antibiotiques. Lorsque des agents microbiens infectieux développent une résistance à une variété d'antibiotiques, les résultats suivants peuvent se produire (Chinemerem Nwobodo *et al.*, 2022):

- 1) L'absence de réponse au traitement entraîne une longue maladie et un risque accru de décès ;
- 2) L'allongement des séjours à l'hôpital et des maladies augmente le nombre de personnes touchées au sein de la communauté ;
- 3) Lorsqu'un antibiotique de première intention n'est plus efficace, le traitement doit être transféré vers des antibiotiques de deuxième ou troisième intention, qui sont toujours plus coûteux et parfois plus dangereux ;
- 4) Dans les pays à faible revenu, de nombreux médicaments de deuxième et troisième intention pour les maladies résistantes aux médicaments ne sont pas disponibles, ce qui augmente le risque de résistance aux antibiotiques de première intention ;
- 5) Les médicaments deviennent insuffisants dans ces pays pour traiter les infections microbiennes, et des antibiotiques importants pour traiter les infections causées par des micro-organismes résistants ne figurent pas sur la liste des médicaments essentiels ;
- 6) La résistance aux antibiotiques met en péril les acquis de la médecine contemporaine. Sans antibiotiques appropriés, les greffes d'organes, les chimiothérapies et les opérations deviennent plus risquées.

# **Conclusion**

## **Conclusion**

L'antibiorésistance est un phénomène complexe et ancien qui pose un problème majeur de santé publique et animale du fait de l'action conjuguée de trois facteurs :

1. Des décennies de surdosage d'antibiotiques.
2. La grande plasticité du génome et donc l'adaptabilité des bactéries à la pression sélective exercée par ces molécules.
3. Echange permanent entre les trois principaux réservoirs de gènes de résistance : l'environnement, l'animal et l'homme.

Un grand nombre d'échanges internationaux rapides (personnes, animaux, nourriture) aggravent également la situation. L'environnement est contaminé à la fois par des micro-organismes résistants d'origine humaine et animale et par des concentrations résiduelles d'antibiotiques. Ces deux types de contamination favorisent l'émergence de nouvelles résistances aux antibiotiques et la diffusion de résistances entre espèces bactériennes. Les très fortes interactions entre réservoirs humains, animaux et environnementaux conduisent à une diffusion rapide et généralisée des mécanismes génétiques de la résistance aux antibiotiques. Par rapport aux autres contaminants environnementaux (autres médicaments, produits chimiques, métaux lourds, etc.), cette exposition se caractérise par son potentiel de propagation au sein des populations humaines et animales. En effet, la transmission des bactéries résistantes aux antibiotiques entre humains et animaux, et entre humains et animaux, explique leurs effets individuels et collectifs. Les mesures de lutte contre l'émergence et la propagation de la résistance aux antibiotiques comprennent, entre autres :

- Réduire et optimiser la consommation globale d'antibiotiques.
- Non seulement devons-nous développer de nouveaux antibiotiques et de nouvelles stratégies thérapeutiques pour lutter contre la résistance aux antibiotiques, mais nous devons également réduire et optimiser la consommation actuelle d'antibiotiques chez les humains et les animaux.
- Prévenir ou au moins limiter la propagation des bactéries aux antibiotiques et des gènes de résistance dans l'environnement, notamment en provenance de sources majeures (hôpitaux, usines de production d'antibiotiques, agriculture intensive, eaux de stations d'épuration, etc.).
- Améliorer les niveaux d'assainissement et développer des systèmes de traitement de l'eau dans les pays en développement. Mieux surveiller la contamination de l'environnement par les antibiotiques et les gènes de résistance aux antibiotiques

# **Références bibliographiques**

## Références bibliographiques

- Ab Rahman, N., Teng, C. L., & Sivasampu, S. (2016). Antibiotic prescribing in public and private practice: a cross-sectional study in primary care clinics in Malaysia. *BMC infectious diseases*, *16*(1), 1-8.
- Ahmed, M. O., Clegg, P. D., Williams, N. J., Baptiste, K. E., & Bennett, M. (2010). Antimicrobial resistance in equine faecal *Escherichia coli* isolates from North West England. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, *9*(1), 1-7.
- Alter, N. M. (2015). Two or Three Things I Know about Harun Farocki. *October*(151), 151-158.
- Andersson, D. I., Jerlström-Hultqvist, J., & Näsval, J. (2015). Evolution of new functions de novo and from preexisting genes. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, *7*(6), a017996.
- Baquero, F., Coque, T. M., Martínez, J.-L., Aracil-Gisbert, S., & Lanza, V. F. (2019). Gene transmission in the one health microbiosphere and the channels of antimicrobial resistance. *Frontiers in microbiology*, *10*, 2892.
- Bartlett, J. G., Gilbert, D. N., & Spellberg, B. (2013). Seven ways to preserve the miracle of antibiotics. *Clinical Infectious Diseases*, *56*(10), 1445-1450.
- Bentorcha, F., De Cespédès, G., & Horaud, T. (1991). Tetracycline resistance heterogeneity in *Enterococcus faecium*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, *35*(5), 808-812.
- Blair, J. M., Webber, M. A., Baylay, A. J., Ogbolu, D. O., & Piddock, L. J. (2015). Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature Reviews Microbiology*, *13*(1), 42-51.
- Blaser, M. J. (2016). Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. *Science*, *352*(6285), 544-545.
- Boccella, M., Santella, B., Pagliano, P., De Filippis, A., Casolaro, V., Galdiero, M., Borrelli, A., Capunzo, M., Boccia, G., & Franci, G. (2021). Prevalence and antimicrobial resistance of *Enterococcus* species: a retrospective cohort study in Italy. *Antibiotics*, *10*(12), 1552.
- Boyle-Vavra, S., & Daum, R. S. (2007). Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the role of Panton–Valentine leukocidin. *Laboratory investigation*, *87*(1), 3-9.
- Carattoli, A. (2013). Plasmids and the spread of resistance. *International journal of medical microbiology*, *303*(6-7), 298-304.
- Chenoweth, C. E., Robinson, K. A., & Schaberg, D. R. (1990). Efficacy of ampicillin versus trimethoprim-sulfamethoxazole in a mouse model of lethal enterococcal peritonitis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, *34*(9), 1800-1802.
- Chibebe Junior, J., Fuchs, B. B., Sabino, C. P., Junqueira, J. C., Jorge, A. O., Ribeiro, M. S., Gilmore, M. S., Rice, L. B., Tegos, G. P., & Hamblin, M. R. (2013). Photodynamic and antibiotic therapy impair the pathogenesis of *Enterococcus faecium* in a whole animal insect model. *PLoS One*, *8*(2), e55926.
- Chika, E., Charles, E., Ifeanyichukwu, I., Okeh, I., Malachy, U., & Michael, A. (2017). Molecular Identification of MBL Genes blaIMP-1 and blaVIM-1 in *Escherichia coli* Strains Isolated from Abattoir by Multiplex PCR Technique. *Res. J. Microbiol*, *12*(4), 266-273.
- Chinemerem Nwobodo, D., Ugwu, M. C., Oliseloke Anie, C., Al-Ouqaili, M. T., Chinedu Ikem, J., Victor Chigozie, U., & Saki, M. (2022). Antibiotic resistance: The challenges and some emerging strategies for tackling a global menace. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, *36*(9), e24655.

- Collignon, P., Beggs, J. J., Walsh, T. R., Gandra, S., & Laxminarayan, R. (2018). Anthropological and socioeconomic factors contributing to global antimicrobial resistance: a univariate and multivariable analysis. *The Lancet Planetary Health*, 2(9), e398-e405.
- Dadgostar, P. (2019). Antimicrobial resistance: implications and costs. *Infection and drug resistance*, 3903-3910.
- DeBaun, M. R., Lai, C., Sanchez, M., Chen, M. J., Goodnough, L. H., Chang, A., Bishop, J. A., & Gardner, M. J. (2021). Antibiotic resistance: still a cause of concern? *OTA International*, 4(3S), e104.
- Doi, Y., Wachino, J.-i., & Arakawa, Y. (2016). Aminoglycoside resistance: the emergence of acquired 16S ribosomal RNA methyltransferases. *Infectious Disease Clinics*, 30(2), 523-537.
- Gawryszewska, I., Malinowska, K., Kuch, A., Chrobak-Chmiel, D., Trokenheim, Ł. Ł.-., Hryniewicz, W., & Sadowy, E. (2017). Distribution of antimicrobial resistance determinants, virulence-associated factors and clustered regularly interspaced palindromic repeats loci in isolates of *Enterococcus faecalis* from various settings and genetic lineages. *Pathogens and disease*, 75(2), ftx021.
- Gómez, P., Lozano, C., Camacho, M. C., Lima-Barbero, J.-F., Hernández, J.-M., Zarazaga, M., Höfle, U., & Torres, C. (2016). Detection of MRSA ST3061-t843-mecC and ST398-t011-mecA in white stork nestlings exposed to human residues. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 71(1), 53-57.
- Hutchings, M. I., Truman, A. W., & Wilkinson, B. (2019). Antibiotics: past, present and future. *Current opinion in microbiology*, 51, 72-80.
- Ike, B., Ugwu, M. C., Ikegbunam, M. N., Nwobodo, D., Ejikeugwu, C., Gugu, T., & Esimone, C. O. (2016). Prevalence, antibiogram and molecular characterization of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus Aureus* in AWKA, Anambra Nigeria. *The open microbiology journal*, 10, 211.
- Jahantigh, M., Samadi, K., Dizaji, R. E., & Salari, S. (2020). Antimicrobial resistance and prevalence of tetracycline resistance genes in *Escherichia coli* isolated from lesions of colibacillosis in broiler chickens in Sistan, Iran. *BMC Veterinary Research*, 16(1), 1-6.
- Jiang, H., Cheng, H., Liang, Y., Yu, S., Yu, T., Fang, J., & Zhu, C. (2019). Diverse mobile genetic elements and conjugal transferability of sulfonamide resistance genes (*sul1*, *sul2*, and *sul3*) in *Escherichia coli* isolates from *Penaeus vannamei* and pork from large markets in Zhejiang, China. *Frontiers in microbiology*, 10, 1787.
- John Jr, J. (2020). The treatment of resistant staphylococcal infections. *F1000Research*, 9.
- Johnston, N. J., Mukhtar, T. A., & Wright, G. D. (2002). Streptogramin antibiotics: mode of action and resistance. *Current drug targets*, 3(4), 335-344.
- Kapoor, G., Saigal, S., & Elongavan, A. (2017). Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*, 33(3), 300.
- Khan, A., Miller, W. R., & Arias, C. A. (2018). Mechanisms of antimicrobial resistance among hospital-associated pathogens. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 16(4), 269-287.
- Kim, D. W., & Cha, C. J. (2021). Antibiotic resistome from the One-Health perspective: understanding and controlling antimicrobial resistance transmission. *Exp Mol Med*, 53(3), 301-309. <https://doi.org/10.1038/s12276-021-00569-z>
- Kirmusaoğlu, S., Gareayaghi, N., & Kocazeybek, B. S. (2019). Introductory chapter: the action mechanisms of antibiotics and antibiotic resistance. In *Antimicrobials, antibiotic resistance, antibiofilm strategies and activity methods*. IntechOpen.

- Knöppel, A., Näsval, J., & Andersson, D. I. (2017). Evolution of antibiotic resistance without antibiotic exposure. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, *61*(11), e01495-01417.
- KONG, K. F., Schneper, L., & Mathee, K. (2010). Beta-lactam antibiotics: from antibiosis to resistance and bacteriology. *Apmis*, *118*(1), 1-36.
- Landers, T. F., Cohen, B., Wittum, T. E., & Larson, E. L. (2012). A review of antibiotic use in food animals: perspective, policy, and potential. *Public health reports*, *127*(1), 4-22.
- Larsson, D. J., & Flach, C.-F. (2022). Antibiotic resistance in the environment. *Nature Reviews Microbiology*, *20*(5), 257-269.
- Leclercq, R. (1997). Enterococci acquire new kinds of resistance. *Clinical Infectious Diseases*, *24*(Supplement\_1), S80-S84.
- Leclercq, R., Dutka-Malen, S., Brisson-Noël, A., Molinas, C., Derlot, E., Arthur, M., Duval, J., & Courvalin, P. (1992). Resistance of enterococci to aminoglycosides and glycopeptides. *Clinical Infectious Diseases*, *15*(3), 495-501.
- Leonard, A. F., Zhang, L., Balfour, A. J., Garside, R., Hawkey, P. M., Murray, A. K., Ukoumunne, O. C., & Gaze, W. H. (2018). Exposure to and colonisation by antibiotic-resistant *E. coli* in UK coastal water users: Environmental surveillance, exposure assessment, and epidemiological study (Beach Bum Survey). *Environment international*, *114*, 326-333.
- Letek, M. (2020). Alexander Fleming, the discoverer of the antibiotic effects of penicillin. *Front. Young Minds*, *7*, 159.
- Letten, A. D., Hall, A. R., & Levine, J. M. (2021). Using ecological coexistence theory to understand antibiotic resistance and microbial competition. *Nature ecology & evolution*, *5*(4), 431-441.
- Ligozzi, M., Pittaluga, F., & Fontana, R. (1993). Identification of a genetic element (psr) which negatively controls expression of *Enterococcus hirae* penicillin-binding protein 5. *Journal of bacteriology*, *175*(7), 2046-2051.
- Lüthje, P., & Schwarz, S. (2007). Molecular basis of resistance to macrolides and lincosamides among staphylococci and streptococci from various animal sources collected in the resistance monitoring program BfT-GermVet. *International journal of antimicrobial agents*, *29*(5), 528-535.
- Mala, L., Lalouckova, K., & Skrivanova, E. (2021). Bacterial skin infections in livestock and plant-based alternatives to their antibiotic treatment. *Animals*, *11*(8), 2473.
- Marchant, M., Vinué, L., Torres, C., & Moreno, M. A. (2013). Change of integrons over time in *Escherichia coli* isolates recovered from healthy pigs and chickens. *Veterinary microbiology*, *163*(1-2), 124-132.
- Murray, B. E. (2000). Vancomycin-resistant enterococcal infections. *New England Journal of Medicine*, *342*(10), 710-721.
- O'Neill, J. (2014). Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. *Rev. Antimicrob. Resist.*
- Okeke, I. N., Lamikanra, A., & Edelman, R. (1999). Socioeconomic and behavioral factors leading to acquired bacterial resistance to antibiotics in developing countries. *Emerging infectious diseases*, *5*(1), 18.
- Parker, N., Schneegurt, M., Thi Tu, A., & Lister, P. M. Forster, B. (2016). Microbiology. In: OpenStax.
- Partridge, S. R., Kwong, S. M., Firth, N., & Jensen, S. O. (2018). Mobile genetic elements associated with antimicrobial resistance. *Clinical microbiology reviews*, *31*(4), e00088-00017.

- Pawlowski, A. C., Wang, W., Koteva, K., Barton, H. A., McArthur, A. G., & Wright, G. D. (2016). A diverse intrinsic antibiotic resistome from a cave bacterium. *Nature communications*, 7(1), 13803.
- Polianciuc, S. I., Gurzău, A. E., Kiss, B., Ștefan, M. G., & Loghin, F. (2020). Antibiotics in the environment: causes and consequences. *Med Pharm Rep*, 93(3), 231-240. <https://doi.org/10.15386/mpr-1742>
- Przybylski, M. (2007). Enterokoki odporne na wankomycyne. II. Mechanizmy opornosci, epidemiologia. *Postępy Mikrobiologii*, 46(4), 317-334.
- Rinke, C., Schwientek, P., Sczyrba, A., Ivanova, N. N., Anderson, I. J., Cheng, J.-F., Darling, A., Malfatti, S., Swan, B. K., & Gies, E. A. (2013). Insights into the phylogeny and coding potential of microbial dark matter. *Nature*, 499(7459), 431-437.
- Savard, P.-Y. (2008). *Caractérisation structurale et dynamique de la Beta-Lactamase TEM-1 de la bactérie Escherichia coli par RMN liquide* [Université Laval].
- Shaheen, B. W., Oyarzabal, O. A., & Boothe, D. M. (2010). The role of class 1 and 2 integrons in mediating antimicrobial resistance among canine and feline clinical E. coli isolates from the US. *Veterinary microbiology*, 144(3-4), 363-370.
- Shariati, A., Dadashi, M., Moghadam, M. T., van Belkum, A., Yaslianifard, S., & Darban-Sarokhalil, D. (2020). Global prevalence and distribution of vancomycin resistant, vancomycin intermediate and heterogeneously vancomycin intermediate Staphylococcus aureus clinical isolates: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*, 10(1), 1-16.
- Shinozuka, Y., Kawai, K., Takeda, A., Yamada, M., Kayasaki, F., Kondo, N., Sasaki, Y., Kanai, N., Mukai, T., & Sawaguchi, M. (2019). Influence of oxytetracycline susceptibility as a first-line antibiotic on the clinical outcome in dairy cattle with acute Escherichia coli mastitis. *Journal of Veterinary Medical Science*, 81(6), 863-868.
- Shintani, M., Nour, E., Elsayed, T., Blau, K., Wall, I., Jechalke, S., Spröer, C., Bunk, B., Overmann, J., & Smalla, K. (2020). Plant species-dependent increased abundance and diversity of IncP-1 plasmids in the rhizosphere: new insights into their role and ecology. *Frontiers in microbiology*, 11, 590776.
- Sifaoui, F., Arthur, M., Rice, L., & Gutmann, L. (2001). Role of penicillin-binding protein 5 in expression of ampicillin resistance and peptidoglycan structure in Enterococcus faecium. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 45(9), 2594-2597.
- Singh, K. V., Weinstock, G. M., & Murray, B. E. (2002). An Enterococcus faecalis ABC homologue (Lsa) is required for the resistance of this species to clindamycin and quinupristin-dalfopristin. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 46(6), 1845-1850.
- Stępień-Pyśniak, D., Hauschild, T., Nowaczek, A., Marek, A., & Dec, M. (2018). Wild birds as a potential source of known and novel multilocus sequence types of antibiotic-resistant Enterococcus faecalis. *Journal of wildlife diseases*, 54(2), 219-228.
- Strathdee, S. A., Davies, S. C., & Marcelin, J. R. (2020). Confronting antimicrobial resistance beyond the COVID-19 pandemic and the 2020 US election. *The Lancet*, 396(10257), 1050-1053.
- Sulavik, M. C., Houseweart, C., Cramer, C., Jiwani, N., Murgolo, N., Greene, J., DiDomenico, B., Shaw, K. J., Miller, G. H., & Hare, R. (2001). Antibiotic susceptibility profiles of Escherichia coli strains lacking multidrug efflux pump genes. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 45(4), 1126-1136.
- Syed, M. A., Ullah, H., Tabassum, S., Fatima, B., Woodley, T. A., Ramadan, H., & Jackson, C. R. (2020). Staphylococci in poultry intestines: a comparison between farmed and household chickens. *Poultry science*, 99(9), 4549-4557.

- Temmerman, R., Pelligand, L., Schelstraete, W., Antonissen, G., Garmyn, A., & Devreese, M. (2021). Enrofloxacin dose optimization for the treatment of colibacillosis in broiler chickens using a drinking behaviour pharmacokinetic model. *Antibiotics*, *10*(5), 604.
- Waglechner, N., & Wright, G. D. (2017). Antibiotic resistance: it's bad, but why isn't it worse? *BMC biology*, *15*(1), 1-8.
- Weber, D. J., Anderson, D., & Rutala, W. A. (2013). The role of the surface environment in healthcare-associated infections. *Current opinion in infectious diseases*, *26*(4), 338-344.
- Weinstein, R. A. (2001). Controlling antimicrobial resistance in hospitals: infection control and use of antibiotics. *Emerging infectious diseases*, *7*(2), 188.
- Wu, S., Dalsgaard, A., Hammerum, A. M., Porsbo, L. J., & Jensen, L. B. (2010). Prevalence and characterization of plasmids carrying sulfonamide resistance genes among *Escherichia coli* from pigs, pig carcasses and human. *Acta Veterinaria Scandinavica*, *52*, 1-7.
- Yoneyama, H., & Katsumata, R. (2006). Antibiotic resistance in bacteria and its future for novel antibiotic development. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, *70*(5), 1060-1075.