

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة 8 ماي 1945 قالمة
Université 8 Mai 1945 Guelma
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la Terre et de l'Univers



Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

Domaine : Science de la Nature et de la Vie
Filière : Biologie
Spécialité/Option : Biologie Moléculaire et Cellulaire
Département : Biologie

Thème :

Revue De Littérature Sur Les Mécanismes De La Résistance Bactérienne Aux Antibiotiques

Présenté par :

- Boukalmoune Chahrazed
- Hocine Bouchra
- Khelaifia Maissa
- Mahamdi Dhikra

Membres du jury:

Président :	Mr. HOUHAMDI Moussa	Professeur	Université de Guelma
Examinatrice :	Mme. BOUMAAZA Awatif	M.C.B	Université de Guelma
Encadreur :	Mr. BARA Mouslim	M.C.A	Université de Guelma

Juin 2022



Remerciement

Avant tous, nous remercions du plus profond de notre cœur, « Allah » la tout puissant qui nous a donné le courage, la volonté et la force pour accomplir ce travail. Merci de nous avoir illuminé et ouvert les portes du savoir, merci de nous avoir éclairé le chemin de la réussite.

Au terme de ce travail, il est agréable de nous présentons nos remerciements les plus sincères à monsieur Bara Mouslim, pour nous avoir acceptées de nous encadrer et nous orienter tout au long de notre travail avec ses judicieux conseils et sa constante disponibilité. C'est grâce à sa compétence que ce travail a pu être réalisé.

Nous vifs remerciements vont également aux membres de jury qui ont bien voulu accepter d'examiner notre travail :

Monsieur HOUHAMDI d'avoir accepté de présider le jury.

Madame BOUMAZAA d'avoir accepté d'examiner ce modeste travail.

Nos remerciements vont également à tous les professeurs et les enseignants de l'université 8 Mai 1945 qui nous ont beaucoup encouragé et soutenu depuis le début de nos premiers cycles d'étude jusqu'à la fin de la cinquième année universitaire.

Enfin, nous exprimons mes vives et profondes reconnaissances à tous ceux qui de près ou de loin ont participé à l'élaboration de ce modeste travail.



Dédicace

Je dédie ce modeste travail à l'esprit de la précieuse mère

A la raison de mon rire et de mon succès dans la vie, ma grand-mère

Aux personnes les plus chères dans ma vie, la raison de mon succès,

Que Dieu vous bénisse Mes oncles

A mon cher père, que dieu le protège

A mon cher frère DHIA et couronne ma tête dans la vie

A mes amis de près et de loin.

Maissa





Dédicace

Je dédie ce travail :

*A mon encadreur Mr Bara Mouslim pour leur encouragement et
leur précieux conseil*

*Aux enseignants de la faculté des sciences de la nature et de la vie
et science de la terre et de l'univers.*

A mes collègues de travail

*A mes parents qui ma'vez toujours soutenu et encourage Durant ces
années d'études*

A mes frères Naseredine et Merouane

A mes chères sœurs Asma et Dounya zed

*Tous mes Amis qui ont toujours encourage, et à qui je souhaite plus
de success*

A tous ceux que j'aime.

Bouchra



Dédicace

*Je dédie ce modeste travail. À mes très chers parents qui m'ont
Toujours soutenu, et qui ont tout sacrifié pour mes études.*

*Un très grand MERCI à mon très cher père Mahamdi Elhadi et ma
tendre mère Hamdi nabila qui m'a donné leur amour et leurs
motivations. Je leurs adresse toute ma gratitude du fond du cœur.*

A mes trois chers frères Roufaida et Houdaifa et Sadja

Tout le mérite leurs revient. A mes Grands-mères et Grands-parents.

*A mes oncles, tantes, cousins, cousines paternelles et maternelle set
surtout Sondos. À mes amis Chahrazed, Maissa, Bouchra.*

Et tous ceux qui me sont chers.

Dhikra





Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

Aux deux personnes qui comptent le plus pour moi, à ceux qui m'ont soutenu tout le long de ma vie et de mes études, à mes chers parents. Que Dieu leur procure bonne santé et longue vie. Ma vie entière serait insuffisante pour vous exprimer ma profonde gratitude. Que Dieu vous bénisse et vous protège.

Merci à ma très chère mère Farida et mon très cher père Ali

A mon cher frère Hatem

A mes chères sœurs Norhane, Farah et Latifa

A l'âme de ma chère grand-mère

A mon amie et ma sœur Darine

A mes chères amies et mes collègues, Dhikra, Maissa et Bouchra

Enfin, à tous ceux qui de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail. Et Tous ceux qui, par un mot, m'ont donné la force de continuer

A vous tous, un grand Merci.

Chahra zed

Sommaire

Dédicace

Remerciement

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Résumé

Introduction 1

Chapitre 1 :La Résistance bactérienne aux antibiotiques

1.Définitions 3

2.Mécanisme de la résistance 3

2.1.Modification de la cible des antibiotiques 3

2.2. Synthèse d'enzymes 4

2.2.1. Résistance naturelle 4

2.2.2. Résistance acquise 4

2.3.Diminution de la perméabilité bactérienne 4

2.3.1.Résistance naturelle 4

2.3.2.Résistance acquise 4

Chapitre 2: Relation Antibiotiques vs Résistance

1.Évolution de la consommation des antibiotiques 7

2.Évolution des fréquences des BMR 7

3.Relations entre la résistance bactérienne et la consommation des antibiotiques 7

Chapitre 3: Mécanisme de la résistance bactérienne aux antibiotiques

1.Mécanisme de résistance chez les Gram positif 11

1.1. Résistance chez les staphylocoques 11

1.1.1.Résistance aux β -lactamines 11

1.1.2.Résistance aux aminosides 11

1.1.3.Résistance aux macrolides 11

1.1.4.Résistance aux glycopeptides 12

1.2.Résistance chez les pneumocoques 12

1.2.1.Résistance aux β -lactamines 12

1.2.2.Résistance aux macrolides 12

1.2.3.Résistance aux fluoroquinolones	12
1.3.Résistance chez les entérocoques	12
1.3.1.Résistance naturelle aux β -lactamines	13
1.3.2.Résistance aux aminosides	13
1.3.3.Résistance aux macrolides et apparentés.....	13
1.3.4.Résistance aux glycopeptides	13
2.Les mécanismes moléculaires des antibiotiques à large spectre	14
2.1.La streptomycine	14
2.2.L'isoniazide	14
2.3.Le pyrazinamide	15
2.4.L'éthambutol	15
3.Combinaison des mécanismes biochimiques et génétiques de résistance	15
3.1. Biochimie de la résistance	16
3.1.1. Résistance croisée	16
3.1.2. La Co-résistance	16
3.1.3. La résistance croisée étendue	17
3.1.4. La résistance additive	17
3.1.5. La résistance coopérative	17
3.2. Génétique de la résistance	17
3.2.1. Concentration de prévention de mutant résistant	17
3.2.2. Fenêtre de sélection des mutants	18
3.2.3. Les types de mécanismes de résistances génétiques	18
3.3. Physiologie de la résistance	19
3.3.1. Perméabilité membranaires et pénétration des antibiotiques	19
3.3.1.1. Membrane externe et porine	19
3.3.1.2. Diffusion	20
3.3.1.3. Régulation d'expression des porines et résistances	20
3.3.2. Efflux et résistance	21
3.3.3. Structure des pompes RND MSF	21
3.3.4. Régulation	21
3.4. Perméabilité et résistance en clinique	22
Conclusion	23

Références bibliographiques

Annexes

Liste des abréviations

AMC : Amoxicilline–clavulanate

ATB : Antibiotiques

ATP : Adénosine triphosphate

ARNm : Acide ribonucléique messenger

ARNr : L'ARN ribosomique

AMX : Amoxicillin

A. baumannii : *Acinetobacter baumannii*

BLSE : β -lactamases à spectre élargie

BMR : Bactéries multi-résistantes

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CHU : Centre hospitalier Universitaire

C3G : Céphalosporines de troisième génération

C1G : Les céphalosporines de première génération

CHP : Céphalosporinase Hyperproduite

CAZ : Ceftazidime

DDJ : Méthode dose définie journalière

E. aerogenes : *Enterobacter aerogenes*

E. coli : *Escherichia coli*

FQ : fluoroquinolones

J : Journées d'hospitalisation

HPI : Haut potentiel intellectuel

I : Intermédiaires

INHA : L'institut national d'histoire de l'art

IMP : Imipénème

LPS : Lipo Polysaccharides

M. tuberculosis : *Mycobacterium tuberculosis*

Méti R : Résistant à la méticilline

NGPP : *Neisseria gonorrhoeae* produisent une pénicillinase

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PLP : Protéines de Liaison aux Pénicillines

plp2a : protéine de liaison à la pénicilline additionnelle

PRISMA : Prevention and Recovery Information System for Monitoring and Analysis

R : Résistant

R AMX : Résistantes à l'Amoxicillin

S : Sensible

Liste des figures

Figure 1 : Schéma des mécanismes de résistances des bactéries Gram négatifs aux antibiotiques.....	15
---	----

Liste des tableaux

Tableau 1 : Caractérisation de la résistance bactériennes aux antibiotiques non β -lactamine..	6
Tableau 2 : Caractérisation des fréquences des bactéries multi-résistantes.....	9
Tableau 3 : Description de la relation entre les bactéries multi-résistantes et la consommation des antibiotiques par la méthode de Spearman.....	9
Tableau 4 : Modification de la cible de l'antibiotique par la bactérie.....	22

Résumé

Les antibiotiques sont des médicaments utilisés pour traiter et prévenir les infections bactériennes. La mauvaise utilisation des antibiotiques a conduit au développement et à la propagation de bactéries résistantes aux antibiotiques. On dit une résistance bactérienne si : 1) développe différents mécanismes de défense, 2) existe de multiples mécanisme biochimiques et système génétiques pour esquives de la bactérie.

La résistance bactérienne peut être intrinsèque ou acquise. La résistance intrinsèque (naturelle) est spécifique à l'espèce ou au genre et définit le spectre de l'activité antibiotique. La résistance acquise n'est présente que dans certaines souches de l'espèce ou du genre.

Cette résistance est une réalité présente et menace l'avenir par son impact sur la morbidité et la mortalité. Parmi les stratégies de prévention, l'utilisation optimale des antibiotiques est la meilleure solution de la réduction de la résistance aux antibiotiques.

Mots clés : résistance, antibiotiques, mécanisme, prévention

المخلص

المضادات الحيوية هي أدوية تستخدم لعلاج ومنع الالتهابات البكتيرية. وقد أدى سوء استخدام المضادات الحيوية إلى تطور وانتشار البكتيريا المقاومة للمضادات الحيوية. يقال إن المقاومة البكتيرية تحدث (إذ: 1) طورت آليات دفاع مختلفة ، (2) هناك العديد من الآليات الكيميائية الحيوية والأنظمة الوراثية لتهرب البكتيريا .

يمكن أن تكون المقاومة البكتيرية داخلية أو مكتسبة. المقاومة الداخلية (الطبيعية) هي مقاومة خاصة بالأنواع أو الجنس وتحدد طيف نشاط المضادات الحيوية. المقاومة المكتسبة موجودة فقط في سلالات معينة من النوع أو الجنس.

هذه المقاومة هي واقع حاضر وتهديد للمستقبل من خلال تأثيرها على المرض والوفيات. من بين استراتيجيات الوقاية ، يعد الاستخدام الأمثل للمضادات الحيوية هو الحل الأفضل للحد من مقاومة المضادات الحيوية .

الكلمات المفتاحية : المقاومة، المضادات الحيوية، الآلية، الوقاية

Abstract

Antibiotics are drugs used to treat and prevent bacterial infections. Misuse of antibiotics has led to the development and spread of antibiotic-resistant bacteria. Bacterial resistance is said to occur if: 1) develops different defense mechanisms, 2) there are multiple biochemical mechanisms and genetic systems for dodging the bacteria.

Bacterial resistance can be intrinsic or acquired. Intrinsic (natural) resistance is species or genus specific and defines the spectrum of antibiotic activity. Acquired resistance is present only in certain strains of the species or genus.

This resistance present a reality and threatens in the future by its impact on morbidity and mortality. Among prevention strategies, the optimal use of antibiotics is the best solution to the reduction of antibiotic resistance.

Keywords : resistance, antibiotic, mechanism, prevention

Introduction

Introduction :

L'avènement des antibiotiques a été un véritable miracle médical et a contribué à un formidable progrès thérapeutique (**Chaouch et al., 2014**). Depuis l'introduction de la pénicilline au cours des années quarante du siècle passé, un grand nombre d'agents antibactériens ont été développés et commercialisés à des fins thérapeutiques, réduisant ainsi la morbidité et la mortalité humaine importantes associées aux infections bactériennes observées avant « l'ère des antibiotiques ». Pourtant, l'optimisme initial, fondé sur l'intime conviction que toute infection bactérienne pouvait être traitée avec ces composés, fut rapidement renversé quand les premiers rapports d'émergence de résistances aux antibiotiques virent le jour peu après leur introduction en clinique (**Boerlin et White, 2006 ; Harbottle et al., 2006**).

En réalité, ce phénomène était tout à fait prévisible, et en 1945, Alexander Fleming, lors de la conférence qu'il donna au cours de la cérémonie de remise du Prix Nobel, mettait déjà en garde la communauté scientifique du danger encouru lors d'un usage inapproprié, tel qu'un sous-dosage, des pénicillines et des conséquences d'un tel acte *in vitro* et *in vivo* (**Fleming, 1945**).

En effet, l'utilisation abusive et sans contrôle des antibiotiques peut donner naissance à une sélection des souches bactériennes résistantes. Il s'agit de l'antibiorésistance (**Chauvin, 2009**). L'antibiorésistance est un réel problème en médecine vétérinaire avec un impact majeur en santé publique (**Sanders et al., 2011**). En effet, le transfert de bactéries multi-résistantes, directement de l'animal à l'homme, la diffusion de gènes de résistance ainsi que la présence de résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires d'origine animale constituent une menace réelle (**Acar et Rostel, 2001 ; Ungemach et al., 2006**).

La résistance bactérienne aux antibiotiques est apparue rapidement après leur introduction dans le traitement des maladies infectieuses. Cette résistance est un facteur majeur compliquant le traitement des infections bactériennes et la dissémination des souches multi-résistantes. La résistance bactérienne aux antibiotiques se caractérise par son caractère naturel ou acquis, son mécanisme et son support génétique (**Yala et al., 2001**).

En réponse à la pression de sélection antibiotique, les bactéries ont développé, tant sur le plan biochimique que génétique, de nombreux mécanismes conférant la résistance à la bactérie hôte, ainsi que sa capacité de transmission à d'autres bactéries. Ces microorganismes

combinent notamment des mécanismes à large spectre de substrats, qui leur permettent de résister simultanément à diverses classes d'antibiotiques et de devenir ainsi multi-résistantes. Les nombreux antibiotiques utilisés en médecine humaine, vétérinaire ou vis-à-vis des bactéries phytopathogènes peuvent être regroupés en classes. Ceux appartenant à la même classe ont des structures chimiques apparentées. Ils ont donc, en général, la même cible dans la cellule et par là le même mode d'action. Ils sont donc soumis aux mêmes mécanismes de résistance. L'étude de la résistance et le raisonnement en ce qui a trait aux mécanismes biochimiques doivent donc se faire en termes de classes et non de molécules isolées (**Courvalin, 2007**). Il est donc impératif d'étudier le phénomène de la résistance bactérienne afin de mieux comprendre le fonctionnement et les mécanismes de la résistance aux antibiotiques.

La problématique de cette étude est de faire une analyse des données rapportées dans des études précédentes sur le phénomène de la résistance aux antibiotiques par une nouvelle classe de bactérie dites « bactéries multi-résistantes ». Notre objectif consiste à réaliser une revue de littérature sur ce phénomène par le biais d'analyse d'articles publiés dans cet aspect.

Notre étude est réalisée par la méthode « PRISMA ». Nous avons effectué une analyse aléatoire sur les bases de données (durant notre requête nous avons questionné la base Google Scholar).

Au total, la collecte de l'information nous a permis de constituer une base de données de 126 articles. Nous avons appliqué une étape de suppression des doublons ($n = 6$). Après analyse des articles pré-sélectionnés nous avons accepté seulement 8 qui entrent dans notre étude et qui répondent aux critères d'exclusion choisis (document technique, thèse, présentation PPT, document de sensibilisation).

Les mots clés choisis sont : antibiotique, résistance, mécanisme, moléculaire, agents, classe, souches.

Chapitre 1 :
la
Résistance bactérienne
aux antibiotiques

Le phénomène de la résistance bactérienne aux antibiotiques est apparu rapidement après l'usage excessif et l'introduction dans le traitement des maladies infectieuses. Cette résistance est un facteur majeur compliquant le traitement des infections bactériennes et la dissémination des souches multi-résistantes.

L'association amoxicilline-clavulanate (AMC), commercialisée il y a près de 20 ans, continue à être largement prescrite dans les infections dues à des bactéries productrices de pénicillinase. Parmi ces germes, *E. coli* est très sensible à l'AMC est loin d'être constante, en particulier quand la souche est productrice de pénicillinase lui conférant une résistance à l'amoxicilline (Ferjani *et al.*, 2009).

1. Définitions :

1.1. Résistance naturelle :

C'est une insensibilité aux antibiotiques existant naturellement chez tous les membres d'un genre ou d'une espèce bactérienne, elle fait donc partie du patrimoine génétique normal du germe.

1.2. Résistance acquise :

C'est l'acquisition d'un nouveau gène capable de rendre la bactérie insensible à un antibiotique ou à un groupe d'antibiotiques. Ce nouveau gène peut être obtenu soit par mutation au niveau du chromosome qui est un phénomène rare soit par transfert d'ADN de plasmides conjugatifs ou de transposons (Yala *et al.*, 2001).

2. Mécanisme de la résistance:

Il y a trois mécanismes principaux de résistance qui peuvent être une résistance à plusieurs antibiotiques selon des mécanismes différents. Par exemple : le *Staphylococcus aureus* Méti R est résistant par modification de la cible (PLP) et peut être résistant aux aminosides par production d'enzyme.

2.1. Modification de la cible des antibiotiques :

2.1.1. Résistance naturelle :

Le Lactobacille (bactérie à Gram positif) est naturellement résistant à la Vancomycine et la Teicoplanine par modification de la cible.

2.1.2. Résistance acquise :

Cette résistance est notée selon :

- La résistance acquise du *Staphylococcus aureus* à la méticilline (Méti R) touche l'ensemble des β - lactamines.
- Il existe deux types de résistance, la résistance intermédiaire où le traitement par l'amoxicilline à forte dose ou aux C1G injectables est actif et la résistance de haut niveau où seules les céphalosporines de 3ème génération sont efficaces (Yala *et al.*, 2001).

2.2. Synthèse d'enzymes :

2.1. Résistance naturelle :

Les bactéries du genre *Klebsiella* présentent une résistance naturelle aux aminopénicillines (Ampicilline - Amoxicilline) et aux carboxypénicilline (Ticarcilline). Cette résistance est due à une pénicillinase constitutive.

2.2. Résistance acquise :

Cette résistance est expliquée par :

- Chez les entérobactéries, le phénotype de résistance est dû à la production de pénicillinase plasmidique.
- En Algérie, 60 % des souches de *Neisseria gonorrhoeae* produisent une pénicillinase (NGPP) (Yala *et al.*, 2001).

2.3. Diminution de la perméabilité bactérienne :

2.3.1. Résistance naturelle :

Principalement observé chez :

- Les streptocoques et les entérocoques présentent une résistance naturelle aux aminosides.
- Les bactéries à Gram négatif sont résistantes à la Vancomycine et la Teicoplanine.

2.3.2. Résistance acquise :

Principalement observé chez :

- 10% des *Pseudomonas aeruginosa* présentent une résistance isolée à l'Imipénème (**Jumpeau et Vessieres-Scavizzi, 1994**).

D'autre part, **Ferjani et al., (2009)** ont analysé 3658 prélèvements urinaires 486 (13,3 %) étaient positifs. *E. coli* était isolée dans 301 (62 %) prélèvements. Cette bactérie est isolée essentiellement (84 %) chez des patients non hospitalisés. Sur antibiogramme, la résistance des souches d'*E. coli* était de 59,8 % (n = 180) à l'amoxicilline, de 33,2 % (n = 100) à l'AMC, de 1,7 % aux céphalosporines de troisième génération (C3G), de 8,3 % à l'acide nalidique, de 6,6 % à l'ofloxacine, de 4,7 % à la ciprofloxacine et à la gentamicine, de 38,1 % au cotrimoxazole et de 5 % au chloramphénicol. Aucune résistance n'a été notée pour la fosfomycine, la colimicine et l'imipénème. Les auteurs de cette étude ont découvert que la sensibilité des souches d'*E. coli* à l'AMX et à l'AMC varie selon la méthode utilisée.

En effet, sur antibiogramme standard, 44,4 % (n = 80) souches sont sensibles, 36,7 % (n = 66) sont de sensibilité intermédiaire et 18,9 % (n = 34) sont résistantes. Après détermination des CMI par E-test, les souches S et I se sont révélées appartenir à d'autres catégories de sensibilité.

Pour les souches résistantes AMX et sur antibiogramme, leurs résistances vis-à-vis des autres antibiotiques présentaient des taux semblables aux résistances de la population globale d'*E. Coli*. La distribution des CMI de l'AMC présentait une concentration modèle à 6 mg/l. Parmi les 168 souches intermédiaires, 164 (97 %) avaient une CMI inférieure ou égale à 8 mg/l (**Ferjani et al., 2009**).

E. coli domine nettement le profil général des bactéries responsables d'infections urinaires (**Boukadida et al., 2002**). L'amoxicilline-clavulanate, commercialisé depuis plusieurs décennies, est toujours très utilisé pour traiter les infections dues aux bactéries qui ont acquis une résistance par production de pénicillinase. L'acquisition de cette résistance est un phénomène mondial très largement rapporté (**ONERBA, 2005 ; Goldstein, 2000**) avec des taux relativement stables.

Parmi les souches I à l'AMC sur antibiogramme, une proportion élevée (97 %) ayant une CMI inférieure ou égale à 8 mg/l a été retrouvée dans cette étude et dans l'étude du CHU de Lille en 2007 (67 %) (**Roussel-Delvallez et al., 2007**).

Une des évolutions génétique des pénicillinases est leur transformation en β -lactamases à spectre élargie (BLSE) rendant inactives les céphalosporines de troisième génération. Ce phénomène a intéressé moins de 2 % de la globalité de nos souches, témoignant de la rareté de ce phénomène chez des souches d'origine essentiellement communautaire (**Pretre *et al.*, 2004**), mais également de la diffusion en « ville » de ce grave phénomène hospitalier.

Les nitrofuranes et la colistine s'illustrent dans cette étude par une remarquable activité sur *E. coli*. Ces « anciens » antibiotiques connaissent depuis quelques années un regain d'intérêt (**Evans *et al.*, 1999 ; Guay, 2001**), en particulier dans le traitement des infections urinaires basses non compliquées. Le cotrimoxazole est un antibiotique majeur dans le traitement des infections urinaires, en particulier les cystites basses de la femme. Les taux de résistance à cet antibiotique est de 38 % (**Ferjani *et al.*, 2009**) et entre 20 à 46 % dans la littérature (**Bean *et al.*, 2006 ; Roussel-Delvallez *et al.*, 2007**).

Tableau 1 : Caractérisation de la résistance bactériennes aux antibiotiques non β -lactamine (*in Ferjani et al, 2009*).

Antibiotiques	Population globale d' <i>E.coli</i> (%)	Sous-population d' <i>E.coli</i> RAMX (%)
Acide nalidixique	8,3	9
Ofloxacine	6,6	8
Ciprofloxacine	4,7	5
Gentamicine	4,7	6
Cotrimoxazole	38,1	58
Chloramphénicol	5	13

Chapitre : 2

Relation Antibiotiques vs Résistance

Les variations de la flore rencontrée, l'identification des bactéries multi-résistantes (BMR), la détection de l'émergence de nouveaux phénotypes de résistance permettant d'orienter la politique de lutte contre les infections contractées à l'hôpital, elle permet la rationalisation de l'utilisation des anti infectieux (**Chaouch et al., 2014**).

Une étude (**Chaouch et al., 2014**) propose le recueil des données de la consommation hospitalière annuelle des antibiotiques à partir du logiciel Stkmed de la pharmacie interne entre les années 2002 et 2011. La méthode dose définie journalière (DDJ) a permis le calcul de l'indicateur international de la consommation des antibiotiques. Cette étude propose aussi le recueil des données d'évolution de la fréquence des BMR signalées durant les années 2004 et 2011. Les bactéries étudiées au cours de cette étude sont :

- Les entérobactéries résistantes aux céphalosporines de troisième génération (C3G) par sécrétion d'une bêta-lactamase à spectre étendue (BLSE), ou céphalosporines hyper produite.
- Les *Acinetobacter baumannii* résistant à l'imipénème.
- Les *Pseudomonas aeruginosa* résistant à l'imipénème et à la ceftazidime.

1. Évolution de la consommation des antibiotiques :

La consommation des C3G a connu une diminution de 20 % passant de 63,9 DDJ/1 000 JH en 2003 à 50,5 DDJ/1 000 JH en 2011. Une hausse de 53 % de la consommation des fluoroquinolones. La consommation des carbapénème (imipénème / cilastatine) a presque doublé durant les dix années et une nette augmentation a été notée en particulier entre les années 2004 et 2006 (+ 108 %). La consommation annuelle des polymyxines (colistine) s'est multipliée d'un facteur 4 durant les dix années passant de 0,97 à 4,03 DDJ/1 000 JH.

2. Évolution des fréquences des BMR :

L'étude citée au paragraphe précédent conclue que la fréquence des souches résistantes a augmenté sauf pour *Pseudomonas aeruginosa* (**Chaouch et al., 2014**).

3. Relations entre la résistance bactérienne et la consommation des antibiotiques :

Une association statistiquement significative a été recensée dans cette étude entre les taux des entérobactéries résistantes, en particulier les entérobactéries BLSE, et la

consommation annuelle de céphalosporines de troisième génération et de l'imipénème. La croissance continue de la consommation de l'imipénème a augmenté significativement les taux d'*Acinetobacter baumannii* résistant à l'imipénème. Une relation statistiquement significative entre les taux de ces bactéries multi-résistantes et la consommation de la colistine et des fluoroquinolones a été également rapportée dans cette étude (**Chaouch et al., 2014**).

Par exemple, en Tunisie, la fréquence des entérobactéries résistantes aux C3G tend à augmenter. En effet, sur une période de huit ans, on a constaté une augmentation significative de la fréquence d'isolement des entérobactéries résistantes aux C3G, passant de 10,4 % en 2004 à 18,8 % en 2011 (**Chaouch et al., 2014**).

Des rapports ont montré des taux de résistance aux C3G croissants passant de 3,8 % en 1999 ; 5,7 % en 2003 pour atteindre 7,6 % en 2006 et 6,5 % en 2007 (**BenRedjeb et al., 2004-2007**).

Une même tendance à l'augmentation a été signalée dans d'autres pays de la méditerranée avec 22 et 28 % respectivement au Maroc et en Turquie (**Borg et al., 2006**).

Les résultats ont montré que les taux étaient bien plus élevés que ceux rapportés en Australie (2 %), en France (6 %) et en Argentine (9 %). Ils restent, en revanche, inférieurs à ceux obtenus en Algérie (25,7 %) (**Amazian et al., 2006**). Et dans certains pays asiatiques (Inde : 34 % et Chine : 32 %) (**Chaouch et al., 2014**).

Cette variation géographique peut être expliquée par la variabilité des facteurs épidémiologiques, des politiques d'utilisation des antibiotiques et des mesures d'hygiène hospitalière entre les différentes institutions (**Chaouch et al., 2014**).

La tendance évolutive de la résistance aux C3G dans les pays industrialisés tend vers la régression, en Europe, ce taux est passé de 23 % en 1997 à 13 % en 2002 (**Turner, 2005**).

Les résultats d'une étude réalisée dans un centre hospitalier française ont montré que la prévalence des entérobactéries BLSE a triplé en huit ans (passage de 2 à 5,8 %), alors que la proportion de céphalosporinase hyper produite est restée remarquablement stable en dix ans passant de 5 à 5,2 % (**Belmonte et al., 2010**).

Au cours de cette présente étude, la légère diminution de la consommation des C3G s'explique par l'inefficacité de ces molécules, qui ont été actives au paravent, et par rapport aussi aux souches sécrétrices de BLSE.

Tableau 2 : Caractérisation des fréquences des bactéries multi-résistantes (*in Chaouch et al, 2014*).

Année	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
% BLSE	7,3	8,6	7,1	13,8	12,4	12,1	11,6	11,8
% CHP	3,2	3,5	10,9	8,6	8,0	12,1	11,6	7,0
% entérobactéries C3G R	10,4	12,1	18,1	22,4	20,5	19,3	19,5	18,8
% <i>A. baumannii</i> IMP R	22,8	55,5	50,7	74,7	73,9	58,2	75	75,9
% <i>P. aeruginosa</i> IMP+CAZ R	7,4	10,3	5,8	11,4	5,7	6,6	8,7	12,5

Tableau 3 : Description de la relation entre les bactéries multi-résistantes et la consommation des antibiotiques par la méthode de Spearman (*in Chaouch et al, 2014*).

	Consommation annuelle (en DDJ/1 000 JH)			Colistine
	C3G	FQ	IMP	
% BLSE	$p = 0,002$	$p = 0,18$		
% CHP	$p = 0,133$			
% entérobactéries C3G R	$p = 0,001$		$p = 0,04$	
% <i>A. baumannii</i> IMP R		$p = 0,02$	$p = 0,013$	$p = 0,041$
% <i>P. aeruginosa</i> IMP+CAZ R			$p = 0,408$	$p = 0,261$

En effet, une corrélation statistiquement significative a été recensée entre la consommation des C3G et les taux des entérobactéries résistantes par production de BLSE entre les années 2004 et 2011.

- L'émergence de la résistance à l'imipénème est devenue un sujet de préoccupation majeur. **Chaouch et al., (2014)** rapporte que la croissance continue de la consommation de cette molécule a augmenté significativement les taux des *A. baumannii* imipénème résistant. Cette résistance à l'imipénème chez *A. baumannii* est un phénomène de plus en plus rapporté. Les taux recueillis au laboratoire ont été des plus élevés passant de 22,8 à 74,7 en huit ans.

Les carbapénème ont été longtemps considérés comme le traitement de choix des infections à *A. baumannii*, toutefois aujourd'hui l'utilité clinique de cette classe est menacée par

l'émergence des résistances. Cela est favorisée par l'utilisation de plus en plus des molécules en lien avec l'émergence des BMR (**Chaouch *et al.*, 2014**).

Chapitre : 3

Mécanisme de

la résistance bactérienne

aux antibiotiques

1. Mécanisme de résistance chez les Gram positif :

Les Cocci à Gram positif se caractérisent par la capacité d'évolution de leurs phénotypes de résistance aux antibiotiques, ainsi que par leur grande faculté d'acquisition de nouveau mécanisme de résistance (**Quincampoix et Mainardi, 2001**).

1.1. Résistance chez les staphylocoques :

1.1.1. Résistance aux β -lactamines :

Elle repose sur deux grands types de mécanisme :

- Résistance par production de β -lactamase : une β -lactamase est une enzyme qui hydrolyse le cycle β -lactame des pénicillines, les rendent inactives.
- Résistance par une protéine de liaison à la pénicilline additionnelle : la plp2a La régulation du gène mec A est principalement sous la dépendance de deux gènes mec I et mec R.
- Modification de protéines de liaison à la pénicilline autre que la pLp2a : Ce mécanisme définit les souches de types modifiés le mécanisme impliqué peut résulter de mutation au sein des gènes codant pour les plp.
- Mécanisme enzymatique : La résistance de telles souches peut également s'expliquer par une hyperproduction de pénicilline ou par la production d'une méticilinaise. La sensibilité de ces souches aux β -lactamines est restaurée en présence d'un inhibiteur de β -lactamines.

1.1.2. Résistance aux aminosides :

Ces antibiotiques agissent en inhibant la synthèse d'ARN.

- Mécanisme enzymatique : les enzymes inactivant les aminosides sont codées par des gènes plasmidiques ayant un fort potentiel de dissémination il génère trois phénotypes.
- Mutation chromosomiques : la résistance à la streptomycine est médiée par un mécanisme de mutation de la cible de cet antibiotique.

1.1.3. Résistance aux macrolides :

Trois mécanismes sont impliqués :

- Modification de la cible de l'antibiotique qui repose sur l'action d'une enzyme méthylase.

- Mécanisme d'efflux : trois gènes codant pour des systèmes d'efflux ont été décrit chez les Cocci à Gram positif (*mcrA*, *mcrB*, *mcrF*).
- Résistance par enzymes inactivatrices : trois mécanismes sont impliqués ; la modification de la cible, l'altération des sous unités A ou B de la gyrase ou l'efflux de la drogue grâce à une protéine transmembranaire.

1.1.4. Résistance aux glycopeptides :

Concernant les staphylocoques dorés intermédiaires aux glycopeptides, il existe de nombreuses modifications de la paroi bactérienne avec notamment une production accrue de précurseurs du peptidoglycane (**Quincampoix et Mainardi, 2001**).

1.2. Résistance chez les pneumocoques :

1.2.1. Résistance aux β -lactamines :

Les pneumocoques possèdent 6 PLP, ces bactéries sont des bactéries transformables, pour qu'une souche acquière un niveau de résistance significatif aux pénicillines, trois au moins des six PLP doivent être altérées avec les céphalosporines, l'atteinte d'une seule PLP peut s'avérer suffisante.

1.2.2. Résistance aux macrolides :

Elle se fait par deux mécanismes :

- Modification enzymatique de la cible : responsable des phénotypes MLSB.
- Efflux des antibiotiques : le gène *MEF A* est impliqué dans l'efflux des macrolides ce gène est positionné sur un fragment, chromosomique facilement échangé lors du transfert génétique.

1.2.3. Résistance aux fluoroquinolones :

Elle se fait par deux mécanismes :

- Résistance par mutation chromosomique : se développe après apparition d'une mutation chromosomique affectant l'un ou l'autre des gènes codant pour les différentes sous unités des enzymes cibles.
- Résistance par efflux : très récemment mise en évidence sans que le gène impliqué ne soit pour l'instant réellement identifié (**Quincampoix et Mainardi, 2001**).

1.3. Résistance chez les entérocoques :

1.3.1. Résistance naturelle aux β -lactamines :

Elle se fait par deux mécanismes :

- Résistance intrinsèque : tous les entérocoques possèdent une PLP particulière (PLP5) de faible affinité pour les lactamines et responsable de CMI des pénicillines.
- Résistance acquise : soit par production de β -lactamase (le support de cette résistance est un gène proche du gène codant pour la pénicillinase), soit par hyperproduction de la PLP5 (ce mécanisme de résistance est associé à des CMI de la pénicilline G), soit par mutation de la PLP5 (ce mécanisme du a des mutations survenant près du site actif de la PLP5).

1.3.2. Résistance aux aminosides :

Elle se fait par deux mécanismes :

- Résistance naturelle : due à une anomalie de transport membranaire des ces antibiotiques.
- Résistance acquise : par mécanisme enzymatique : par des enzymes plasmidique ou par mutation chromosomiques : résulte de mutation ribosomale.

1.3.3. Résistance aux macrolides et apparentés :

Deux mécanismes sont impliqués :

- Résistance par modification de la cible : par enzyme méthylase codée par les gènes ermA ou ermB.
- Existence d'un mécanisme d'efflux : deux déterminants sont impliqués : le gène msrC et le gène mef.

1.3.4. Résistance aux glycopeptides :

Les glycopeptides sont des inhibiteurs de synthèse de la paroi bactérienne. La résistance à ces antibiotiques peut être de haute ou de bas niveau, acquise ou naturelle.

- Résistance naturelle : le support de résistance est le gène Van C qui est chromosomique et non transférable.
- Résistance acquise : cette résistance concerne essentiellement Entérocoques faecium et Entérocoques faecalis (**Quincampoix et Mainardi, 2001**).

2. Les mécanismes moléculaires des antibiotiques à large spectre :

Il s'agit des antibiotiques qui sont utilisés à la fois pour le traitement de la tuberculose et pour le traitement des infections banales, comme la rifampicine, la streptomycine, Les fluorquinolones (Heym et Cole, 1996).

2.1. La streptomycine :

La streptomycine appartient à la famille des aminosides et agit au niveau des ribosomes. Protéine S12 qui interagit avec la streptomycine en Inhibons la synthèse correcte des protéines bactériennes (Heym et Cole, 1996). Il existe trois mécanismes de résistance :

- Le premier, des mutations faux-sens dans le gène RPSL, codant pour la protéine S12, confèrent la résistance chez *M. tuberculosis*, comme chez *E. coli*.
- Le deuxième mécanisme provoque également une résistance de haut niveau concerne des modifications du gène RRS, codant pour l'ARNr 16S.
- Le troisième mécanisme : Il semble que l'efficacité de la paroi mycobactérienne fonctionne comme barrière sélective et que des modifications de la perméabilité pourraient empêcher la pénétration de la streptomycine dans la bactérie (Heym et Cole, 1996).

2.2. L'isoniazide :

Cette molécule représente une étape très importante dans la lutte contre la tuberculose, Un des premiers effets observés après traitement de la bactérie par l'isoniazide a été la perte de l'acido-alcolo- résistance qui a pu être attribuée ensuite a une perturbation de la synthèse des acides mycoliques. La relation entre la résistance à l'isoniazide est la perte de l'activité catalytique du gène KATG codant pour l'enzyme catalase-peroxydase (Chez *E. coli*, HPI protège la bactérie de certains agents oxydants comme le H₂O₂ et peut même accepter des électrons de diverses molécules organiques afin de réduire le H₂O₂). Semblerait que chez *M. tuberculosis* l'oxydation de l'isoniazide par la catalase/peroxydase aboutisse à un dérivé plus actif de nature inconnue qui entraîne la mort de la bactérie.

- La découverte en 1994 d'un deuxième gène, INHA impliqué dans la résistance a l'isoniazide a permis d'établir un rapport éventuel entre cette résistance de bas niveau l'isoniazide et une résistance croisée à éthionamide.

- Chez deux espèces d'entérobactérie, *Salmonella typhimiume* et *E. coli* un autre enzyme du groupe des enzymes oxydatif à été identifié, l'alkyl hydroperoxyd réductase, qui jouerait un rôle dans la résistance à l'isoniazide (Heym et Cole, 1996).

2.3. Le pyrazinamide :

Actuellement il fait partie de la poly chimiothérapie de première intention, mais son mode d'action et ses mécanisme de résistance sont encore mal connus. On soupçonne une pyrazinamidase dans cet enzyme convertit le pyrazinamide en acide pyrazinioque mais qui n'est pas actifs dans des souches résistantes (Heym et Cole, 1996).

2.4. L'éthambutol :

Antibiotique antituberculeux efficace et spécifique, il est bactériostatique et sans effet sur les bacilles en phase stationnaire qui semble se confirmer, mais les mécanismes reste toujours inconnu (Heym et Cole, 1996).

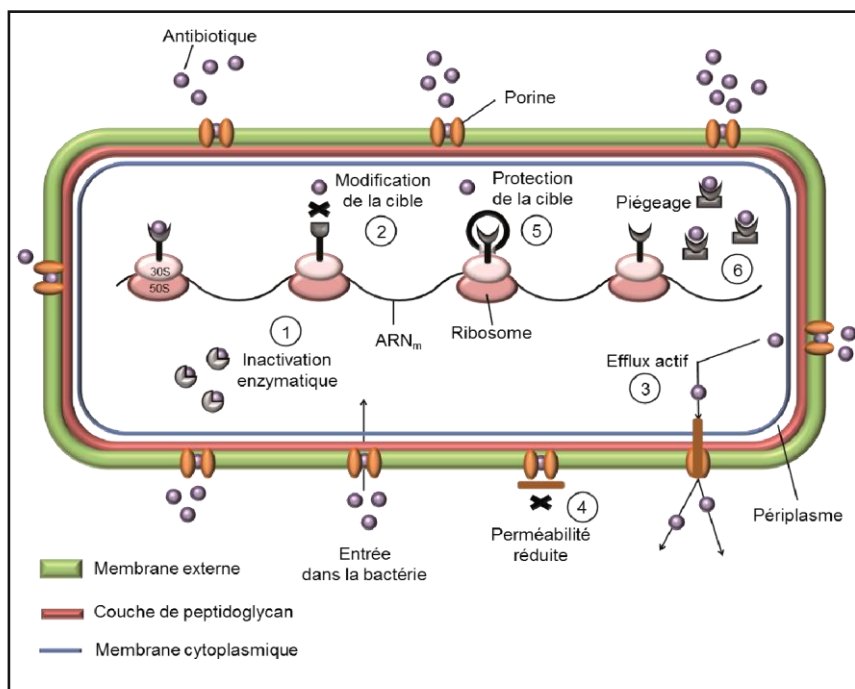


Figure 1 : Schéma des mécanismes de résistances des bactéries Gram négatif aux antibiotiques selon Guardabassi et Courvalin (2006).

3. Combinaison des mécanismes biochimiques et génétiques de résistance :

En réponse à la pression de sélection antibiotique, les bactéries ont développé, tant sur le plan biochimique que génétique, de nombreux mécanismes conférant la résistance à la

bactérie hôte, ainsi que sa capacité de transmission à d'autres bactéries (Courvalin, 2007). Il existe deux grands types de résistance aux antibiotiques :

- La résistance intrinsèque (ou naturelle ou insensibilité) qui est présente chez toutes les bactéries de la même espèce ou du même genre bactérien. Elle délimite le spectre d'action des antibiotiques.
- La résistance acquise qui n'est présente que chez certaines souches de la même espèce ou du même genre.

Sur le plan biochimique, les bactéries ont développé quatre grands mécanismes d'acquisition de la résistance :

- La modification de la cible, qui entraîne une perte d'affinité de l'antibiotique pour cette dernière.
- La production d'une enzyme qui va détoxifier l'antibiotique.
- L'imperméabilité, notamment par diminution du diamètre des porines chez les bacilles à Gram négatif.
- L'efflux des antibiotiques à l'extérieur de la cellule par des pompes énergie dépendantes.

La résistance peut être acquise par deux voies totalement distinctes. Soit des mutations dans le génome transmission verticale à la descendance, soit l'acquisition d'information génétique étrangère, en provenance de d'autres bactéries, par transfert horizontal (Courvalin, 2007).

3.1. Biochimie de la résistance :

3.1.1. Résistance croisée :

Qui correspond à la résistance à tous les membres d'une classe d'antibiotiques due à un seul mécanisme de résistance. La résistance est de niveau variable selon les antibiotiques, en général d'autant plus faible que la molécule est plus active. Un mécanisme de résistance n'a donc pas de valeur absolue, il amplifie le niveau d'antibiotique que peut tolérer la bactérie hôte.

3.1.2. La Co-résistance :

Dans la Co-résistance, plusieurs mécanismes de résistance sont associés chez la même bactérie, parfois stabilisés par intégration dans le chromosome. Chacun confère (par résistance

croisée) la résistance à une classe d'antibiotiques, ce qui entraîne *in fine* un large phénotype résistant de la bactérie hôte. En présence d'antibiotique, les bactéries ayant intégré un gène conférant la résistance à cette qui n'avaient pas intégré le gène et donc ne l'expriment pas, ne dépensent pas (ou très peu) d'énergie pour une résistance inutile. L'acquisition de la résistance par une bactérie correspond au gain d'une fonction.

3.1.3. La résistance croisée étendue :

Ce type de résistance est du à la présence d'un seul mécanisme de résistance (il s'agit donc bien d'une résistance croisée), mais qui a la capacité de conférer la résistance à plusieurs classes d'antibiotiques, d'où l'adjectif « étendue ».

3.1.4. La résistance additive :

Si la recherche pharmaceutique a découvert peu de nouvelles classes d'antibiotiques au cours des dernières décennies (en fait uniquement les oxazolidinones au cours des quarante dernières années), elle a amélioré l'activité des molécules, leurs propriétés pharmacocinétiques et diminué leur toxicité.

3.1.5. La résistance coopérative :

Dans d'autre système de résistance la combinaison de deux mécanismes différents de résistance à la même classe d'antibiotique peut aboutir à une résistance plus élevée que celle due à la simple superposition des deux composants de l'association.

3.2. Génétique de la résistance :

Les gènes de résistance sont transitoirement utiles aux bactéries et il est donc logique qu'ils soient transférables et fréquemment portés par des éléments génétiques mobiles, le raisonnement devant s'appliquer au niveau de la population bactérienne et non de la bactérie isolée. Certains transposons ont une structure modulaire telle qu'un antibiotique auquel ils confèrent la résistance, peut stimuler spécifiquement leur transfert de bactérie à bactérie (COURVALIN, 2007).

3.2.1. Concentration de prévention de mutant résistant :

Les mutations, conséquence d'altérations au niveau de l'ADN existant ou d'erreurs survenant au cours du processus de réplication, se produisent naturellement au sein de tout organisme vivant. Face à ces mutations, aux effets souvent délétères sur la survie d'une

cellule individuelle, les bactéries ont été contraintes de développer des mécanismes de correction et de réparation de l'ADN. Cependant, ces systèmes ne sont pas non plus à l'abri des mutations, créant ainsi des bactéries dites « super mutantes » (Muylaert et Mainil, 2012).

3.2.2. Fenêtre de sélection des mutants :

De nombreuses études ont focalisé leur attention sur des schémas posologiques particuliers pour réduire la sélection des bactéries résistantes. De ces travaux, une hypothèse est née, « la fenêtre de sélection de mutants ». Selon cette théorie, une sous-population de bactéries mutantes résistantes à un antibiotique défini et présente avant l'initiation du traitement, serait enrichie et amplifiée au cours de la thérapie, lorsque les concentrations en antimicrobien chutent dans un intervalle particulier, nommé fenêtre de sélection des mutants.

3.2.3. Les types de mécanismes de résistances génétiques :

a. Inactivation enzymatique :

Elle représente le mécanisme principal de la résistance aux bêta-lactamines, les aminoglycosides et les phénols par modification du noyau actif. En scindant ou en ajoutant un groupe d'installation de blocage chimique des antimicrobiens sur la cible ce qui provoque une perte d'activité.

b. Modification ou remplacement de la cible de l'antibiotique :

La cible de l'antibiotique peut être structurellement modifiée ou remplacée, de telle sorte que le composé antibactérien ne puisse plus se lier et exercer son activité au niveau de la bactérie.

c. Pompes à efflux :

L'efflux actif, par des protéines transmembranaires connues sous le terme de pompes à efflux ou transporteurs actifs, est un mécanisme nécessitant de l'énergie et utilisé par les bactéries, par les cellules eucaryotes dont notamment les protozoaires, pour expulser à l'extérieur des métabolites et des composés toxiques étrangers tels que des antibiotiques et d'autres médicaments.

d. Les intégrons et l'intégration :

Les intégrons sont des systèmes génétiques de capture, d'incorporation et de transformation en gènes fonctionnels, de fenêtres de lecture ouverte. Ils ne sont pas mobiles à eux-seuls, mais ils sont souvent localisés sur des éléments génétiques conjugative tels que les plasmides et les transposons.

e. Les plasmides, la conjugaison et la mobilisation plasmidique :

Les plasmides conjugatifs sont des molécules d'ADN extra-chromosomique capables d'une réplication autonome régulée par eux-mêmes.

f. La transformation :

Premier mécanisme de transfert d'ADN découvert chez les procaryotes, est impliquées dans l'acquisition de l'ADN d'une bactérie morte en cours de dégradation par une bactérie compétente se trouvent à proximité de cette dernière. En effet, lors de la mort d'une bactérie, l'ADN altéré, fragmenté et libéré, et qui contient éventuellement des gènes de résistance vis-à-vis de différents antibiotique, peut être récupéré par transformation et incorporé par recombinaisons dans le génome des bactéries compétentes présente dans le milieu (**Muylaert et Mainil, 2012**).

3.3. Physiologie de la résistance :

L'activité des diverses familles d'antibiotique est fortement dépendante des mécanismes de transports membranaires puisqu'il intervient en modulant la concentration intracellulaire de la molécule antibactérienne (**Pages et Garnotel, 2003**).

3.3.1. Perméabilité membranaires et pénétration des antibiotiques :

3.3.1.1. Membrane externe et porine :

Chez les bactéries à Gram négatif, une classe de protéines membranaires particulières les porines organise des canaux membranaires capables d'assurer la pénétration des nutriments. Ces systèmes de transport passif constituent une grande famille de protéine de la membrane externe. La membrane externe avec les LPS et les phospholipides, est ainsi le premier obstacle à molécule hydrophiles chargés devant pénétrer les bactéries pour la détruire.

Trois types de canaux localisés dans la membrane externe :

- des porines non spécifiques.

- des porines plus sélectives.
- des protéines qui forment des canaux pour l'entrée ou la sortie de diverses molécules.

3.3.1.2. Diffusion :

D'après les études extensives réalisées sur divers isolats :

- La chute d'expression des porines, associée à la production d'enzymes, est un élément clés dans la résistance aux b-lactamines.
- Le rôle des porines dans la sensibilité aux fluoroquinolones a été établi, par exemple chez *Enterobacter cloacae*, le type de porine produit F est associée au niveau de sensibilité à cette classe d'antibiotique.
- Les études réalisées sur la porine D montre le lien entre la sensibilité à l'imipénème et l'expression de cette protéine.
- Les dipeptides, substrat naturel de ce canal, sont capable de modifier le niveau de sensibilité à ce carbapénème.
- L'existence de porine qui serait directement associées à la pénétration d'une classe particulière d'antibiotique n'est pas démontré chez les entérobactéries.
- La capacité de perméabilité membranaires est plus élevées chez *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* et *Enterobacter aerogenes*.
- Les paramètres physicochimiques des porines produits chez les bactéries n'ont pas amené l'intervention d'une porine spéciale pour le transport de molécule de β -lactamines particulières, à l'opposé de ce qui se produit chez *Pseudomonas aeruginosa*.

3.3.1.3. Régulation d'expression des porines et résistances :

La diminution de synthèse des porines joue un rôle dans la résistance et résulte de :

- La régulation rapide et efficace de l'expression de la porine d'*Enterobacter aerogenes* a été montrée chez un patient colonisé soumis à un traitement par l'imipénème.
- Chez *E. aerogenes* la prescription du carbapénème amène la disparition de la porine et une résistance par imperméabilité, alors que l'arrêt du traitement cause son apparition chez les bactéries redevenue sensible.
- Chez plusieurs bactéries, la régulation négative fait intervenir l'opéron MAR qui via MIC F déstabilise l'ARNm de la porine et ce conjointement à l'expression des pompes d'efflux.

- Le système OMPR–ENVZ qui module la synthèse des porines OmpC – OmpF chez *E. coli* pourrait aussi jouer un rôle chez des isolats résistants.
- La production de la protéine OmpX est associée à une chute d'expression des porines chez *E. coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae* et *Klebsiella pneumoniae*.
- Les cascades de régulation génétique (via SOXS, RAMA, IHF) sont associées à la diminution de la synthèse des porines.
- L'influence de facteurs structuraux associés.
- Les facteurs externes peuvent aussi intervenir en fonction du site de colonisation ou du traitement.
- On décrit des souches d'entérobactéries avec une synthèse normale de porine.
- La bactérie pourrait exprimer une porine naturellement inefficace pour la diffusion de certains antibiotiques.
- La charge trouvée sur la molécule d'antibiotique devient un paramètre clé du dialogue (champ électrostatique, interaction électrostatique).
- La présence d'un antibiotique génère des modifications des caractéristiques physicochimiques du pore OmpF.

3.3.2. Efflux et résistance :

Les systèmes d'efflux sont des mécanismes de transport membranaire présents dans toutes les cellules, ils s'opposent à l'accumulation intracellulaire de divers substrats (**Pages et Garnotel, 2003**).

3.3.3. Structure des pompes RND MSF :

Chez les bactéries à Gram négatif qui possèdent une enveloppe complexe, on rencontre un système triparti comprenant :

- Une protéine insérée dans la membrane cytoplasmique qui fournit l'énergie au transport.
- Une lipoprotéine péri plasmique qui assume la liaison / fusion avec.
- Le canal protéique dans la membrane externe libérant la molécule dans le milieu.

Ce système a trois composants protéiques, montre une organisation complexe.

3.3.4. Régulation :

La régulation est décrite suivant le système d'efflux impliqué, le mieux documenté actuellement est le régulon MAR. Le répresseur code par MAR R, réprimée de manière

constitutive l'expression de l'opéron en se fixe sur le site opérateur O et bloque la transcription. Certains indicateurs tels que le salicylate peuvent déplacer la protéine MAR R et libérer l'opéron du blocage. Une fois la lecture engagée MAR A est synthétisé. Il induit la transcription de l'opéron MAR ainsi que d'autres loci dans les quels des sites MAR (MAR box) ont été décrits. On trouve ainsi les gènes de pompes d'efflux (ACR AB) ou de réponse au stress (fPr) (Pages et Garnotel, 2003).

3.4. Perméabilité et résistance en clinique :

La modification de la perméabilité membranaire représente un événement important dans la résistance bactérienne aux antibiotiques, l'impact soit de la disparition des porines, soit de l'expression d'un mécanisme d'efflux se traduit par une augmentation notable des CMI. L'efficacité de pénétration de l'antibiotique est fortement altérée dans la bactérie dépourvue de porine. Les polyamines peuvent aussi bloquer la pénétration des antibiotiques. En ce qui concerne l'efflux, son rôle dans la résistance multiple peut être mise en évidence, soit en inactivant les gènes codant pour les différents composés. Soit en utilisant des inhibiteurs de la pompe. Les variations de la concentration en antibiotique en absence ou en présence d'un inhibiteur reflètent l'activité intrinsèque de la pompe et indiquent l'efficacité de ce système de transport (Pages et Garnotel, 2003).

Tableau 4 : Modification de la cible de l'antibiotique par la bactérie (*in Yala et al, 2001*).

Germes	Antibiotiques	Mécanisme
<i>Staphylococcus aureus</i> Meti R	Métiline - Bêtalactamines	Nouvelle cible PLP*
<i>Neisseria meningitidis</i>	Pénicilline	Modification de la PLP
Staphylocoques	Macrolides, Lincosamides	Modification du ribosome
Streptocoque	Streptogramine B (MLSB)	
Pneumocoque	Pénicilline	Modification de la PLP

Conclusion

Conclusion :

La découverte des antibiotiques est une avancée majeure dans le domaine de la santé. Cependant, durant les dernières décennies ont à observé, principalement, le développement de résistances bactériennes contre l'activité des antibiotiques [1].

Aujourd'hui, les progrès qu'on croyait avoir réalisé dans la lutte contre les bactéries sont anéantis par la résistance aux antibiotiques. L'OMS a tiré la sonnette d'alarme pour une prise en charge dans les temps conduisant au traitement des patients sans apport abusifs (**Lemaoui et al., 2017**).

La résistance est influencée par l'utilisation abusive des agents anti bactériens. Pas seulement, les pratiques non contrôlés peuvent aussi agir sur l'efficacité de traitement des infections. Les mesures de réduction de cette résistance peuvent être pris par les administrations et services de santé publique (**Lemaoui et al., 2017**).

Quelques recommandations peuvent êtres prise par les praticiens de santé surtout concernant le dosage, posologie, durée du traitement afin de bien garantir l'efficacité de l'agent anti bactérien. Les campagnes d'information et de sensibilisation, tel que le slogan « les antibiotiques ce n'est pas automatique » sont a encouragé, mais aussi les règles suivantes :

- Les recommandations de règles hygiéno-diététiques simples (lavage des mains, utilisation de solutions hydro-alcooliques, matériel de soin à usage unique).
- La promotion des vaccinations préventives contre les infections.
- Le renforcement des techniques d'hygiène pour la protection des malades en milieu hospitalier et l'amélioration de la lutte contre les maladies nosocomiales.
- Le renforcement des systèmes de surveillance durant la consommation d'antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire [1].

La maîtrise de la résistance aux antibiotiques passe par plusieurs formes comme la réduction de la pression des ATB. La mise au point de nouvelles molécules antibiotiques capables de détruire les bactéries résistantes et pour développer d'autres thérapeutiques antibactériennes comme la phagothérapie.

Les laboratoires pharmaceutiques jouent un rôle axial durant ce problème de santé publique par des solutions, des stratégies, et des essais clinique en particulier pharmacologiques. Cela permet de limiter le problème (**Lemaoui et al., 2017**).

Parmi ces solutions la structuration moléculaire des anciens antibiotiques et le clivage par inhibiteurs des bêta-lactamase, application du sel de bismuth, la substitution par les peptides antimicrobiens cationiques, l'inhibition du transfert des plasmides, l'inhibition de l'ATP synthétase et l'usage des nanoparticules et la thérapie génique (**Lemaoui et al., 2017**).

Références bibliographiques

Références bibliographiques :

ACAR, J, ROSTEL, B (2001). Antimicrobial resistance: an overview. Rev. Sci. Tech., 20(3): 797-810. DOI : 10.2056/rst.20.3.1309.

AMAZIAN K, FENDRI C, MISSOUM MFK, BOUZOUAIA M, RAHAL K, SAVEY A, et al. Multicenter pilot survey of resistant bacteria in the Mediterranean area. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2006 ; 25 : 340-3.

BEAN, DC, KRAHE, D, WAREHAM, DW (2006). Antimicrobial resistance in community and nosocomial *Escherichia coli* urinary tract isolates. London (ed).

BOERLIN, P, WHITE D.G. (2006). Antimicrobial resistance and its epidemiology. In : Giguère S., Prescott J.F., Baggot J.D., Walker R.D., Dowling P.M. (Eds), Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine, Fourth Edition. Blackwell publishing : 27-43.

BORG MA, SCICLUNA E, DE KRAKER M, VAN DE SANDE-BRUINSMA N, TIEMERSMA E, GÜR D, et al. Antibiotic resistance in the southeastern Mediterranean-preliminary results from the AR Med project. Euro Surveill 2006 ; 11 : 164-7.

BOUKADIDA, J, BOUKADIDA, N, et ELRAII, S (2002). Profil et sensibilité aux antibiotiques de 2063 bactéries uropathogènes isolées dans le centre de la Tunisie. Bull Soc Pathol Exot ; 95 (1):8-10.

BEN REDJEB S, BOUTIBA-BEN BOUBAKER I. L'antibiorésistance en Tunisie (LART) données 2004-2007. Laboratoire « Résistance aux antimicrobiens ». Ministère de l'enseignement supérieur, de la recherche scientifique et de la technologie.

BELMONTE O, DROUET D, ALBA J, MOITON MP, KULI B, LUGAGNE-DELPON N, et al. Évolution de la résistance des entérobactéries aux antibiotiques sur l'île de la Réunion : émergence des bêta-lactamases à spectre élargi. Pathol Biol 2010 ; 58 : 18-24.

CHAOUCH, C, HASSAIRI, A, RIBA, M et BOUJAAFAR, N (2014). Relation entre la résistance bactérienne et la consommation des antibiotiques. Ann Bio Clin, 72 (5) : 555 – 560.

CHAUVIN, C (2009). Usage des antibiotiques et résistance bactérienne en élevage de volailles (Thèse de doctorat), Université Rennes 1, 25 p.

COURVALIN, P (2007). La résistance des bactéries aux antibiotiques: combinaisons de mécanismes biochimiques et génétiques. BULL. acad. vét. France, 161 : 7-12.

EVANS, M.E, FEOLA D.J et RAPP R.P. (1999). Polymyxin B sulfate and colistin: old antibiotics for emerging multiresistant Gram-negative bacteria. *Ann Pharmacother* ; 33 : 960–967.

FERGANI, A, MARZOUK, M, BEN MOUSSA, F, BOUKADIDA, J (2009). La résistance des souches d'*Escherichia coli* isolée de prélèvements d'origine urinaire vis-à-vis de l'association amoxicilline acide clavulanique et divers antibiotique. *Med mal infect*, 40 : 161-164.

FLEMING, A (1945). Penicillin. Nobel lecture, December 11th, 1945. [pdf en ligne] URL : http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1945/fleminglecture.html consulté le 30/05/2022.

GOLDSTEIN, F.W (2000). Multicentric study group. Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections in France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* ;19: 112–117.

HARBOTTLE, H, THAKUR, S, ZHAO, S, WHITE, D.G (2006). Genetics of antimicrobial resistance. *Anim. Biotechnol.* 17 : 111-124.

HEYM, B et COLE, S.T (1996). Les mécanismes moléculaires de la résistance de *Mycobacterium tuberculosis* aux antibiotiques. *Med Mal Infect*, 26 : 926-929.

JUMPEAU, A.M, VESSIERES-SCAVIZZI, M.R (1994). Evolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques E.M.C. *Maladies infectieuses* 8-006-0-10.

LEMAOUI, C.E, LAYAIDA, H, BADI, A et FOUDI, N (2017). Stratégies actuelles de lutte contre la résistance aux antibiotiques. *Journal des Anti-infectieux (In press)* <http://dx.doi.org/10.1016/j.antinf.2017.01.003>

MUYLAERT, A. et MAINIL, J.G (2012). Résistances bactériennes aux antibiotiques : les mécanismes et leur « contagiosité ». *Ann. Méd. vét*, 156 : 109-123.

ONERBA (2005). Résistance bactérienne aux antibiotiques. Données de l'observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne. *Med Mal Infect* ; 35:155–169.

PAGES, J.M et GARNOTEL, E (2003). Perméabilité membranaire et résistance aux antibiotiques chez les bactéries à Gram négatif. *Revue Française des Laboratoires*, 352 : 57-63.

PRETRE, M.F, LICZNAR, P, DECRAMER, S et al (2004). *E. coli* des infections urinaires et pyélonéphrites aiguës en pédiatrie : 1% des souches sont résistantes a certaines céphalosporines de 3eme génération. *Pathol Biol* 52 : 497-505.

QUINCAMPOIX, J.C et MAINARDI, J.L (2001). Mécanismes de résistance des Cocci à Gram positif. *Réanimation*, 10 : 267-75.

ROUSSEL-DELVALLEZ, M, CAILLAUX, M, CATTOEN, C, DECOSTER, A, DESCAMPS, D (2007). Prévalence de la résistance d'Escherichia coli isolés de prélèvements urinaires (U) ou gastro-intestinaux (D) à l'association ticarcilline-acide clavulanique et aux autres antibiotiques. *Antibiotiques* ; 9:260–264.

SANDERS, P, BOUSQUET-MELOU, A, CHAUVIN, C, TOUTAIN, P.L (2011). Utilisation des antibiotiques en élevage et enjeux de sante publique. *INRA Prod. Anim.* ; 24:199-204.

TURNER PJ. Trends in antimicrobial susceptibilities among bacterial pathogens isolated from patients hospitalized in European medical centers: 6-year report of the Mystic Surveillance Study (1997-2002). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005 ; 51 : 281-9.

UNGEMACH, F.R, MÜLLER-BAHRDT, D, ABRAHAM, G (2006). Guidelines for prudent use of antimicrobials and their implications on antibiotic usage in veterinary medicine. *Int. J. Med. Microbiol.* 296 (S2) : 33-38.

YALA, D, MERAD, A.S, MOHAMEDI, D, OUAR KORICH, M.N (2001). La Resistance bactérienne aux antibiotiques. *Médecine du Maghreb* 91 : 13-14.

Web graphie :

[1] <https://medicament.ooreka.fr/astuce/voir/626873/resistance-aux-antibiotiques>.

[2] <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques#:~:text=La%20lutte%20contre%20l'antibior%C3%A9sistance%20implique%20la%20pr%C3%A9vention%20des%20infections,en%20sant%C3%A9%20humaine%20et%20animale>.

Annexes

Mécanismes de résistance des cocci à Gram positif

J.C. Quincampoix, J.L. Mainardi*

Service de microbiologie clinique, hôpital européen Georges-Pompidou, 20, rue Leblanc, 75015 Paris, France

(Reçu le 19 janvier 2001 ; accepté le 23 janvier 2001)

Résumé

L'association, chez les bactéries à Gram positif responsables d'infections communautaire et nosocomiale, de résistances naturelle et acquise aux antibiotiques confère une importance particulière à la prise en charge thérapeutique. Chez ces bactéries, le mécanisme prépondérant est lié à des modifications au niveau des cibles bactériennes des antibiotiques : modifications quantitatives et/ou qualitatives des protéines de liaison à la pénicilline rendant compte de la résistance à la pénicilline chez les pneumocoques et les entérocoques, à la méticilline chez les staphylocoques, modifications du peptidoglycane responsable de la résistance aux glycopeptides, anomalies du ribosome et modifications des gyrases rendant compte de la résistance aux macrolides et aux quinolones. L'association à d'autres mécanismes de résistance (enzymes inactivatrices, efflux) est responsable du caractère souvent multirésistant des souches nosocomiales. © 2001 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

antibiotiques / bactéries à Gram positif / cibles bactériennes

Summary – Mechanisms underlying resistance of Gram-positive bacteria.

Resistance of Gram-positive bacteria to antimicrobials is due to both natural and acquired factors. In these bacteria, the main mechanism involves modifications in the bacterial targets of antimicrobials; for instance, quantitative and/or qualitative changes in the penicillin-binding proteins lead to penicillin resistance in enterococci and pneumococci; to methicillin resistance in staphylococci; changes in peptidoglycan responsible for the glycopeptide resistance; and abnormalities in the ribosome and gyrase modifications, resulting in resistance to macrolides and quinolones. The concomitant presence of other mechanisms (production of inactivating enzymes, efflux) is common and, as a result, many nosocomial strains are multiresistant. © 2001 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

antimicrobials / Gram-positive bacteria / bacterial targets

En France, depuis environ dix ans, la proportion des cocci à Gram positif responsables d'infections nosocomiales n'a cessé de progresser au détriment des bactéries à Gram négatif [1]. Les cocci à Gram positif se caractérisent par la capacité d'évolution de leurs phénotypes de

résistance aux antibiotiques, ainsi que par leur grande faculté d'acquisition de nouveaux mécanismes de résistance, que ce soit par l'intermédiaire de transferts de matériel génétique au sein d'une même espèce bactérienne ou entre espèces différentes. Étant donné le

*Correspondance et tirés à part.
Adresse e-mail : jean-luc.mainardi@bhd.c.jussieu.fr (J.L. Mainardi).

LA RÉSISTANCE DES BACTÉRIES AUX ANTIBIOTIQUES : COMBINAISONS DE MÉCANISMES BICHIMIQUES ET GÉNÉTIQUES

BACTERIAL ANTIBIOTIC RESISTANCE : COMBINATIONS OF BIOCHEMICAL AND GENETIC MECHANISMS

Par Patrice COURVALIN⁽¹⁾
(communication présentée le 4 octobre 2007)

RÉSUMÉ

L'utilisation, souvent abusive, des antibiotiques favorise l'évolution des bactéries vers la résistance entraînant fréquemment des échecs thérapeutiques. La résistance bactérienne peut être intrinsèque ou acquise. La résistance intrinsèque est spécifique d'espèce ou de genre et définit le spectre d'activité de l'antibiotique. La résistance acquise est présente seulement dans certaines souches de l'espèce ou du genre. Elle est le résultat de mutations dans un gène localisé dans le chromosome de la bactérie ou dans un plasmide ou celui de l'acquisition d'informations génétiques, principalement par conjugaison ou transformation.

Mots-clés : antibiotique, bactérie, conjugaison, intégron, mutation, plasmide, résistance, transposon.

SUMMARY

The use of antibiotics, often excessive, promotes the development of bacterial resistance, frequently resulting in therapeutic failure. Bacterial resistance can be intrinsic or acquired. Intrinsic resistance is species or genus specific and define the spectrum of activity of the antibiotic. Acquired resistance is only present in certain strains of the species or genus. It is due either to a mutation in a gene located in the host chromosome or in a plasmid, or to the acquisition of genetic information by a bacterium, mainly by conjugation or transformation.

Key words : antibiotic, bacteria, conjugation, integron, mutation, plasmid, resistance, transposon.

(1) Unité des Agents Antibactériens, Institut Pasteur, 25-28 rue du Docteur Roux, 75724 Paris Cedex 15, France. E-mail : pcourval@pasteur.fr

RESISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES

D.YALA*, A.S. MERAD**, D. MOHAMEDJ***, M.N. OUAR KORICH***

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

La résistance bactérienne aux antibiotiques se caractérise par son caractère naturel ou acquis, son mécanisme et son support génétique.

DEFINITIONS

Résistance naturelle

C'est une insensibilité aux antibiotiques, existant naturellement chez tous les membres d'un genre ou d'une espèce bactérienne. Elle fait, donc, partie du patrimoine génétique normal du germe.

Résistance acquise

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

- **Plasmides**

L'information génétique est portée par des plasmides, transférables à d'autres bactéries par conjugaison, transduction ou transformation.

- **Transposons**

Ce sont des fragments d'ADN "sautiers" qui peuvent s'intégrer soit dans le chromosome soit dans des plasmides, en allant de l'un à l'autre.

MECANISMES DE LA RESISTANCE

Trois mécanismes principaux sont responsables de la résistance aux antibiotiques.

- Modification de la cible des antibiotiques,

* S. Tuberculose, Institut Pasteur d'Algérie

** Labo. G. anaérobies, Institut Pasteur d'Algérie

- Synthèse d'enzymes inactivant les antibiotiques,
- Diminution de la perméabilité bactérienne aux antibiotiques

Une espèce bactérienne peut être résistante à plusieurs antibiotiques selon des mécanismes différents.

Exemple : le staphylococcus aureus Méti R est résistant par modification de la cible (PLP) et peut être résistant aux aminosides par production d'enzyme.

Pour chaque mécanisme de résistance bactérienne aux antibiotiques sera traitée dans un premier temps la résistance naturelle qui par sa connaissance aidera le praticien dans l'antibiothérapie de première intention et servira comme moyen d'identification de l'espèce bactérienne au laboratoire et dans un deuxième temps, quelques exemples de résistance acquise seront cités.

Modification de la cible

Résistance naturelle

Les mécanismes enzymatiques et/ou diminution de la perméabilité responsable de la résistance bactérienne naturelle sont les plus fréquents.

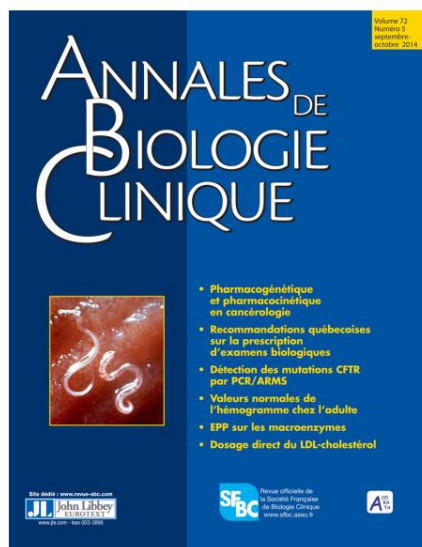
Le Lactobacille (bactérie à Gram positif) est naturellement résistant à la Vancomycine et la Teicoplanine par modification de la cible.

Résistance acquise (tableau 1)

La résistance acquise du Staphylococcus aureus à la métiline (Méti R) touche l'ensemble des β lactamines.

En Algérie, 27,5 % des pneumocoques isolés des méningites sont résistantes à la pénicilline [7]. Il existe deux types de résistance, la résistance intermédiaire où le traitement par l'amoxicilline à forte dose ou aux C1G injectables est actif et la résistance de haut niveau où seules les céphalosporines de 3ème génération sont efficaces.

*** Labo. de biologie, EHS El Haddi Flici - El Kettar, Alger



Montrouge, le 01-11-2014

Cherifa Chaouch

Vous trouverez ci-après le tiré à part de votre article au format électronique (pdf) :

Relations entre la résistance bactérienne et la consommation des antibiotiques

paru dans

Annales de biologie clinique, 2014, Volume 72, Numéro 5

John Libbey Eurotext

Ce tiré à part numérique vous est délivré pour votre propre usage et ne peut être transmis à des tiers qu'à des fins de recherches personnelles ou scientifiques. En aucun cas, il ne doit faire l'objet d'une distribution ou d'une utilisation promotionnelle, commerciale ou publicitaire.

Tous droits de reproduction, d'adaptation, de traduction et de diffusion réservés pour tous pays.

© John Libbey Eurotext, 2014

Dossier scientifique

Résistance aux antibiotiques : aspects techniques

PERMÉABILITÉ MEMBRANAIRE ET RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES CHEZ LES BACTÉRIES À GRAM NÉGATIF

Jean-Marie Pagès ^{a,*}, Eric Garnotel ^b

Résumé

Un des facteurs clés intervenant dans l'activité antibactérienne des antibiotiques est la concentration intracellulaire atteinte sur la cible. Chez les bactéries à Gram négatif, l'enveloppe comprend la membrane externe et la membrane cytoplasmique ; la perméabilité de ces deux structures joue un rôle majeur dans la sensibilité. Elle peut en effet moduler la diffusion (passive) de l'antibiotique lors de son entrée, et réguler son expulsion (active). Les porines situées dans la membrane externe et les pompes d'efflux qui forment des complexes protéiques intra- et intermembranaires sont parmi les voies principales de ce transport. Les événements génétiques et biochimiques qui contrôlent l'expression fonctionnelle de ces divers canaux membranaires sont des questions importantes de la physiologie bactérienne ; plusieurs de ces mécanismes cellulaires sont impliqués en clinique, dans la manifestation et le niveau de résistance aux antibiotiques.

Bactérie Gram négatif – résistance aux antibiotiques – porines – pompe d'efflux.

Summary

Intracellular concentration of active antibiotic molecules reaching the target is a key factor for the expression of antimicrobial activity. The envelope of gram-negative bacteria includes the outer membrane and the cytoplasmic (inner) membrane ; the permeability of both structures plays a major role in bacterial susceptibility to antibiotics. The permeability can modulate antibiotic entry by regulating passive diffusion process and can also control active transport (expulsion) of the antibiotic. The outer membrane porins and the efflux pumps that form intra- and intermembrane complexes are the main mechanisms involved in drug transport. Genetic and biochemical events that control the functional expression of these various membrane channels have large consequences on the bacterial physiology ; in clinical practice, many of these cellular mechanisms are involved in the expression and level of antibiotic resistance.

Gram-negative bacteria – antibiotic resistance – porins – efflux pump.

^a EA2197-Enveloppe bactérienne, perméabilité et antibiotiques
Faculté de médecine
27, bd Jean-Moulin
13385 Marseille cedex 05

^b Service de biologie
Hôpital d'Instruction des Armées Laveran
13998 Marseille Armées

* Correspondance
Jean-Marie.Pages@medecine.univ-mrs.fr

article reçu et accepté le 26 mars 2003.

© Elsevier, Paris.

Revue Française des Laboratoires, avril 2003, N° 352

1. Introduction

Chez les bactéries à Gram négatif, l'enveloppe comprend deux membranes, la membrane externe et la membrane cytoplasmique ou interne (figure 1). Elles constituent à la fois une barrière de protection contre les agents toxiques présents dans le milieu, et une structure complexe qui contient divers mécanismes protéiques assurant le transport d'éléments indispensables à la survie et à la croissance bactérienne. L'activité des diverses familles d'antibiotiques est fortement dépendante de ces mécanismes de transport membranaire, puisqu'ils interviennent en modulant la concentration intracellulaire de la molécule antibactérienne. Avec l'émergence d'une résistance croissante aux antibiotiques [19] et la dissémination de souches MDR (*multidrug resistance*, résistantes à plusieurs types d'antibiotiques), la connaissance des mécanismes qui sont impliqués dans la physiologie membranaire est devenue un enjeu crucial. La caractérisation des bases moléculaires, génétiques, biochimiques et structurales des systèmes de transport membranaire associés à ces mécanismes de résistance est maintenant indispensable. Ces connaissances permettront :

- d'élaborer de nouvelles méthodes de diagnostic et d'identification des mécanismes de résistance ;
- d'entreprendre la recherche d'alternatives thérapeutiques face aux résistances.

2. Perméabilité membranaire et pénétration des antibiotiques

2.1. Membrane externe et porines

La membrane externe des bactéries à Gram négatif (figure 1) est constituée de phospholipides, de lipopolysaccharide (LPS) et de protéines [33]. Elle protège la bactérie contre des agressions physiques telles qu'un choc mécanique ou une variation de température, chimiques comme les sels biliaires, les acides ou les antibiotiques, et biologiques telles que les défensines, les bactériocines ou les anticorps. La membrane externe, avec le LPS et les phospholipides, est ainsi le premier obstacle aux molécules hydrophiles chargées devant pénétrer la bactérie pour la détruire. De la même manière, la densité des sucres et des chaînes latérales du LPS organise un filtre efficace pour les autres molécules. Plusieurs revues documentées décrivent le rôle de ces structures membranaires [1, 12, 31, 34].

Chez les bactéries à Gram négatif, une classe de protéines membranaires particulières, les porines, organise des canaux membranaires capables d'assurer la pénétration des nutriments. Ces systèmes de transport passif (qui ne nécessite pas une source d'énergie) constituent une grande famille de protéines de la membrane externe : OmpF, OmpC, OmpD, PhoE, LamB, OmpA, OmpK36 et Omp36, décrites chez *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Salmonella typhimurium* [12, 17, 34, 42, 43]. Cette superfamille des porines présente une certaine conservation dans leur séquence protéique, et notamment pour les régions intramembranaires [15, 44].

Résistances bactériennes aux antibiotiques : les mécanismes et leur « contagiosité »

MUYLAERT A., MAINIL J.G.

Service de Bactériologie, Département des Maladies infectieuses et parasitaires, Faculté de Médecine vétérinaire, Université de Liège, 20 Boulevard de Colonster, bâtiment 43a, 4000 Liège.

Correspondance : docteur Adeline Muylaert Email : amuylaert@ulg.ac.be.

RÉSUMÉ : Au terme de six décennies d'utilisation des antimicrobiens, les bactéries pathogènes humaines et animales ont atteint des niveaux alarmants de résistance vis-à-vis de nombreux antibiotiques. Cette revue de la littérature présentera une description des principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques rapportés à ce jour. Ainsi, les mécanismes de résistance les plus fréquents tels que l'inactivation enzymatique de l'antibiotique, la modification ou le remplacement de la cible de celui-ci, l'efflux actif ou la réduction de la perméabilité à l'agent antimicrobien, seront abordés. Nous exposerons ensuite quelques notions relatives à l'épidémiologie de ce phénomène, et notamment les voies d'acquisition des gènes responsables des résistances telles que les plasmides conjugatifs, les éléments transposables et le système des intégrons qui permettent le déplacement de gènes non seulement entre les différentes parties du génome bactérien mais également entre différentes bactéries.

1. INTRODUCTION

Depuis l'introduction de la pénicilline au cours des années quarante du siècle passé, un grand nombre d'agents antibactériens ont été développés et commercialisés à des fins thérapeutiques, réduisant ainsi la morbidité et la mortalité humaine importantes associées aux infections bactériennes observées avant « l'ère des antibiotiques ». Pourtant, l'optimisme initial, fondé sur l'intime conviction que toute infection bactérienne pouvait être traitée avec ces composés, fut rapidement renversé quand les premiers rapports d'émergence de résistances aux antibiotiques virent le jour peu après leur introduction en clinique (Boerlin et White, 2006 ; Harbottle *et al.*, 2006). En réalité, ce phénomène était tout à fait prévisible, et en 1945, Alexander Fleming, lors de la conférence qu'il donna au cours de la cérémonie de remise du Prix Nobel, mettait déjà en garde la communauté scientifique du danger encouru lors d'un usage inapproprié, tel qu'un sous-dosage, des pénicillines et des conséquences d'un tel acte *in vitro* et *in vivo* (Fleming, 1945).

En plus des bénéfices évidents pour la santé humaine, l'introduction et

l'usage des antimicrobiens en médecine vétérinaire ont, sans nul doute, contribué à l'amélioration de la productivité et de la santé animale au cours des dernières décennies (Pidcock, 1996 ; Johnston, 1998). Cependant, leur utilisation dans l'alimentation animale en tant que promoteur de croissance (usage interdit depuis le 1^{er} janvier 2006 dans l'Union européenne (Union européenne, 2005)) ou pour la prévention et le traitement de différentes maladies infectieuses, a également, progressivement, contribué à une sélection de résistances vis-à-vis de différentes familles d'antibiotiques parmi les microorganismes pathogènes et commensaux rencontrés au niveau des différentes flores de l'organisme des individus traités (Harbottle *et al.*, 2006).

Malgré l'abondance de phénotypes de résistance aux antibiotiques observés au sein des bactéries, seul un nombre limité de mécanismes par lesquels ces résistances sont acquises ont été décrits. Ainsi, les gènes codant pour les déterminants des résistances aux antibactériens sont localisés, soit sur le chromosome bactérien, soit sur des éléments génétiques mobiles tels que

des plasmides ou des transposons, pour être transmis verticalement et horizontalement. La facilité avec laquelle les populations bactériennes s'adaptent à un environnement hostile, associée à leur grande capacité d'échange de matériel génétique, souligne le caractère inévitable du phénomène biologique des résistances aux antibiotiques, auquel nous faisons face aujourd'hui et qui sera probablement un problème récurrent de santé publique pour les décennies à venir (Harbottle *et al.*, 2006).

Actuellement, environ 25.000 personnes décèdent chaque année, dans l'Union européenne, des suites d'une infection à bactérie résistante (Codex alimentarius commission, 2010). En effet, comparativement aux pathologies à bactéries sensibles aux antibiotiques, les infections causées par des germes résistants sont associées à une morbidité et une mortalité plus élevées (Boerlin et White, 2006). Et les conséquences économiques n'en demeurent pas moins importantes, avec un allongement des séjours hospitaliers et une augmentation des coûts liés aux soins de santé, dans un contexte où les alternatives antibiotiques en cas de

Les mécanismes moléculaires de la résistance de *Mycobacterium tuberculosis* aux antibiotiques*

B. HEYM**et*** et S.T. COLE**

RESUME La tuberculose représente, à l'échelle mondiale, un énorme problème de santé publique dont l'ampleur est croissante en raison de l'épidémie de SIDA et de l'émergence de souches de *M. tuberculosis* résistantes à au moins deux des antibiotiques les plus couramment utilisés dans le traitement de cette maladie. On sait maintenant que, comme pour les autres eubactéries, la résistance à la rifampicine, à la streptomycine et aux fluoroquinolones résulte de mutations faux-sens au sein des gènes chromosomiques essentiels codant pour les cibles des médicaments. Cependant, au moins deux nouveaux mécanismes responsables de la résistance au plus puissant des agents antituberculeux, l'isoniazide, ont été découverts. Il est maintenant établi que la résistance à haut niveau est associée à des mutations qui rendent inactif le gène *katG* ou provoquent une réduction considérable de l'activité de son produit, la catalase-peroxydase, que l'on suppose être à l'origine de l'activation du médicament à l'intérieur de la bactérie. La résistance à plus faible niveau, de même que la résistance croisée à l'éthionamide, sont dues à la surexpression du gène *inhA*, qui code pour une synthase d'acide gras qui pourrait être impliquée dans la production d'acide mycolique. Contrairement à ce qui se produit chez de nombreuses bactéries, la multirésistance n'est pas due à l'acquisition des plasmides ou des transposons portant des gènes de résistance, mais à l'accumulation de mutations dans les gènes des cibles.

Mots-clés : Fluoroquinolones - Isoniazide - Multirésistance - Rifampicine - Chimiothérapie standard - Tuberculose.

La tuberculose est une maladie infectieuse connue depuis plus de cinq millénaires, due à *Mycobacterium tuberculosis*. Aujourd'hui, grâce à la polychimiothérapie qui consiste à associer l'isoniazide, la rifampicine, le pyrazinamide et l'éthambutol, on parvient à soigner la quasi-totalité des tuberculoses humaines. L'incidence de la maladie a donc été considérablement réduite depuis la fin de la dernière guerre mondiale et, jusqu'au milieu des années quatre-vingts, on considérait que la tuberculose ne représentait plus un problème majeur de santé publique dans les pays industrialisés (1, 2). Néanmoins, depuis plusieurs années, nous assistons à une recrudescence de cette maladie, non seulement dans les pays en voie de développement mais également dans les pays industrialisés. De plus l'apparition de nouvelles souches de *M. tuberculosis* résistantes aux agents antituberculeux pose un grave problème aux services de Santé Publique (3, 4). Plusieurs études ont été menées pour tenter d'expliquer les

modes d'action des agents antituberculeux ou les mécanismes de résistance de *M. tuberculosis* depuis la découverte du premier antibiotique en 1943, mais seuls le développement des outils génétiques appliqués aux mycobactéries et l'apparition de techniques sophistiquées comme l'amplification génique ont permis d'approfondir nos connaissances.

LES MECANISMES MOLECULAIRES DE LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

La compréhension des mécanismes de résistance de *M. tuberculosis* a fait des progrès considérables surtout en ce qui concerne les antibiotiques à large spectre. Il s'agit des antibiotiques qui sont utilisés à la fois pour le traitement de la tuberculose et pour le traitement des infections banales, comme la rifampicine, la streptomycine, et les fluoroquinolones (tableau I). Il a ainsi été démontré que la résistance à la rifampicine résulte des mutations du gène *rpoB* qui code pour un composant clé de l'ARN-polymérase, la cible primaire de la rifampicine, et que ce mécanisme est identique chez d'autres espèces bactériennes. La résistance à la streptomycine et aux fluoroquinolones est due aux mutations faux-sens dans les gènes de certaines sous-unités ribosomales et de l'ADN gyrase, comme cela a respectivement été observé chez d'autres espèces bactériennes (5-8). Cependant, nos

* 45e réunion conjointe organisée à l'initiative du Comité d'Interface entre l'INSERM et la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française - Paris - 9 novembre 1995.

** Unité de Génétique Moléculaire Bactérienne, Institut Pasteur, 28 rue du Docteur Roux - F-75724 Paris Cedex 15.

*** Hôpital Ambroise Paré, 9 avenue Charles de Gaulle - F-92104 Boulogne Cedex.



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
 www.em-consulte.com

Médecine et maladies infectieuses 40 (2010) 161–164

Médecine et
 maladies infectieuses

Article original

Résistance des souches d'*Escherichia coli* isolées de prélèvements d'origine urinaire vis-à-vis de l'association amoxicilline–acide clavulanique et divers antibiotiques

Resistance of Escherichia coli isolated from the urinary tract to amoxicillin–clavulanic acid and other antibiotics

A. Ferjani*, M. Marzouk, F. Ben Moussa, J. Boukadida

Laboratoire de microbiologie et d'immunologie UR02SP13, CHU Farhat-Hached, Sousse, Tunisie

Reçu le 1^{er} août 2008 ; accepté le 4 juin 2009

Disponible sur Internet le 17 juillet 2009

Résumé

Objectif. – Évaluer l'activité de l'amoxicilline–clavulanate et des principaux antibiotiques antibacilles à Gram négatif vis-à-vis des souches urinaires d'*Escherichia coli*, en particulier les souches résistantes à l'amoxicilline, et analyser les résultats en fonction des différents tests de sensibilité utilisés.

Matériel et méthode. – Ce travail prospectif (avril–mai 2008) a porté sur 301 souches non redondantes d'*E. coli* isolées des prélèvements urinaires. La sensibilité aux antibiotiques a été réalisée par la technique de diffusion sur milieu gélosé selon les recommandations du Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie. La détermination des concentrations minimales inhibitrices (CMI) a été réalisée par E-test.

Résultats. – Sur antibiogramme, 59,8 % des souches étaient résistantes à l'amoxicilline, 33,2 % à l'amoxicilline–clavulanate, 1,7 % au céfotaxime, 8,3 % à l'acide nalidique, 6,6 % à l'ofloxacine, 4,7 % à la ciprofloxacine et à la gentamicine et 38,1 % au cotrimoxazole. Après détermination des CMI, parmi les souches d'*E. coli* résistantes à l'amoxicilline et sensibles à l'amoxicilline–clavulanate, 37,5 % ($n = 30$) restaient réellement sensibles, 61,25 % ($n = 49$) étaient de sensibilité intermédiaire et une seule souche (1,25 %) s'est révélée résistante. Parmi les souches d'*E. coli* résistantes à l'amoxicilline et ayant une sensibilité intermédiaire à l'amoxicilline–clavulanate, 83,3 % ($n = 55$) restaient de sensibilité intermédiaire, 13,7 % ($n = 9$) étaient sensibles et deux souches (3 %) se sont révélées résistantes.

Conclusion. – Les tests de sensibilité aux antibiotiques, notamment pour l'amoxicilline–clavulanate, doivent être standardisés afin d'éviter les discordances observées entre l'antibiogramme standard et la détermination exacte de la CMI.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Amoxicilline–clavulanate ; *Escherichia coli* ; Infection urinaire

Abstract

Objective. – The aim of this study was to determine the antimicrobial activity of amoxicillin–clavulanic acid against *Escherichia coli* urinary strains, especially those resistant to amoxicillin, and to analyze the results according to the susceptibility testing methods.

Method. – This prospective study was made from April to May 2008, on 301 *E. coli* strains isolated from urine samples. The susceptibility to antibiotics was studied by agar disk diffusion according to French Society of Microbiology Antibigram Committee recommendations. MIC were determined with the E-test.

Results. – According to the antibiogram, 59.8% of strains were resistant to amoxicillin, 33.2% to amoxicillin–clavulanic acid, 1.7% to cefotaxim, 8.3% to nalidixic acid, 6.6% to ofloxacin, 4.7% to ciprofloxacin, 4.7% to gentamicin and 38.1% to cotrimoxazole. After determining the MIC of *E. coli* strains resistant to amoxicillin and susceptible to amoxicillin–clavulanic acid, 37.5% ($n = 30$) remained susceptible, 61.25% ($n = 55$) were of intermediate susceptibility and only one strain (1.25%) was resistant.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : aferjeni@lycos.com (A. Ferjani).