

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE 8 MAI 1945 GUELMA
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET SCIENCES DE LA TERRE ET
DE L'UNIVERS
DEPARTEMENT DE SCIENCE DE LA NATURE ET DE LA VIE



Mémoire de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biologie

Spécialité/Option : Biologie Moléculaire et Cellulaire/ Biologie Moléculaire
Des Procaryotes

Thème : Mécanismes de la résistance aux antibiotiques

Présenté par : MEHAMDIA Naima
MOUASSA Selma

Devant le jury composé de :

Président (e) :	Mme. TORCHE A	M.C.B	Université de Guelma
Encadreur :	Mme. ABDAOUI Wissem	M.C.A	Université de Guelma
Examineur :	Mme. BEDIQUI S	M.A.A	Université de Guelma

Juin 2014

Remerciements

Nous tenant à exprimer nos remerciements et notre tout à dieu le tout puissant qui nous a donné le courage et la force pour mener à bout ce modeste travail. Ce mémoire nous a donnée l'occasion de rencontrer et de travailler avec des personnes absolument épatantes. Au terme de ce travail, nous remercions profondément.

*Au premier lieu notre directrice de recherche **Mme.***

***A BDAOUI WISSEM,** Pour ses lectures, ses conseils, ses encouragements et sa continuelle présence tous le long de la réalisation de notre travail.*

*AU professeur : **Mr BENOUARETH .DE,** pour leur aides et orientations*

*Un spécial remerciement à la doctorante **Mme. KHALF.M,** C'est grâce à son aide ses conseils et son soutien, et sa gentillesse que nous avons pu mener ce modeste travail.*

*A mon examinatrice **Mme. BADIOU.S,** qu'elle soit remerciée de nous avoir fait l'honneur de juger notre travail :*

*A Mon présidente du jury **Mme. TORCHE.A,** Pour ses conseils, ses orientations et son aide.*

« Nos remerciements les plus sincères à toutes les personnes qui auront contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'à la réussite de cette formidable année universitaire »

Dédicace

Je profite cette occasion dans ce travail pour annonce à mes fidèles personnages qui sont présents et même qui sont absents je

dédie ce modeste travail a :

Mon très cher et agréable père qui sacrifie sa vie pour me voir heureuse.

Ma très chère mère pour leur encouragement que dieu les gardes pour moi.

Surtouts mon mari Midou (houcine).

Mes très chères sœurs : Zina, Chaima, Nassima et sa marie

Nabile et ses enfants : Chahd et Mouhamed-ali .

Mes chères frères : Zinou, Ameer et sa femme Rima et s'enfant Abde Alwadoude, et Djalale et surtout sa fille Alaa

Mes chères amies et Mes collègues

A tout ma famille

Ainsi à tous ceux qui tiennent dans leurs cours et me souhaitent la réussite.

Naima

Dédicace

Je dédie ce modeste travail : A mes chers parents :

*Ma très chère mère pour sa tendresse et son encouragement
durent toute ma vie.*

Mon très cher père. Le meilleur.

A mon mari : Badri qui m'aider et encourager.

*A mes sœurs et frères : Ahlem, samiha, et Ahmed pour leur
encouragements.*

A ma famille qui m'a soutenue.

A ma belle-famille.

A mes oncles, tantes, cousins, cousines.

A tous mes chères amies.

A tous mes professeurs.

*A tous ceux qui par un moment m'ont donné la force de
continuer.*

SELMA

SOMMAIRE

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction..... 1

Etude bibliographique

CHAPITRE I : GENERALITE

I-1 Définition des antibiotiques 3

I-2 Découverte de l'antibiotique..... 3

I-3 Les caractéristiques et les propriétés des antibiotique..... 4

I-4 Mode d'action des antibiotiques..... 4

A. Action sur la synthèse du peptidoglycane 5

B. Action sur la membrane cytoplasmique..... 6

C. Action sur la synthèse des Protéines..... 6

D. Action sur l'ADN..... 7

E. Action par Inhibition compétitive..... 7

Autres Modes d'action..... 7

I-6 Les principales familles des antibiotiques 8

I-6-1 Critères de Classification..... 8

I-6-2 Le tableau de grandes familles d'antibiotiques 9

CHAPITRE II : LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUE

II-1 Définitions de la résistance aux antibiotiques 15

II-2 Les types de la résistance 15

II-2-1 La résistance naturelle ou intrinsèque 15

II-2-2 La résistance acquise 16

II-3 Mode d'acquisition de la résistance aux antibiotiques..... 17

II-3-1 Résistance par mutation chromosomique..... 17

II-3-2 Résistance par acquisition de matériel génétique exogène..... 17

a) Conjugaison	18
b) Transformation	18
c) Transduction	18
II-3-3 Les éléments génétiques mobiles porteurs de la résistance	19
II-3-3-1 Les plasmides.....	19
II-3-3-2 Les intégrons	19
II-3-3-3 Les éléments transposables.....	20
II-4 Détermination du profil de résistance d'une bactérie.....	21
II-4-1 Détermination de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) et de la Concentration Minimale Bactéricide (CMB).....	21
Définition.....	21
A/Concentration Minimale Inhibitrice (CMI).....	21
B/Concentration Minimale Bactéricide (CMB).....	21
C/Rapport CMI/CMB : tolérance.....	22
II-4-2 Détermination de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI)	23
A/ les méthodes en milieu liquide	24
A-1 Macro méthode	24
A-2 Micro méthode	24
B/ La méthode en milieu gélosé	25
II-4-4 L'antibiogramme et son interprétation	26
A- Définition de l'antibiogramme.....	26
A-1 L'antibiogramme par diffusion en milieu gélosé : méthode des disques.....	26
2 - Antibiogramme en milieu liquide.....	28
II-5 Causes de l'augmentation de la résistance aux antibiotiques.....	29
1) Prescription excessives des ATB.....	29
2) Influence de la population sur la résistance.....	29
3) La cause de l'émergence de la résistance dans le milieu vétérinaire...	30

III-6 Conséquence de l'émergence de la résistance ux antibiotiques....	30
--	----

**CHAPITRE III : MECANISME DE RESISTANCE AUX
ANTIBIOTIQUE**

III-1les principaux Mécanismes de la résistance aux antibiotiques.....	31
III-1-1Résistancepar inactivation enzymatique de l'antibiotique.....	31
III-1-1-1 Les classes des β -lactamases.....	32
III-1-1-2 Les enzymes qui détruisent les antibiotiques sont.....	32
III-1-1-2-1Les β -lactamases	32
<i>A/ Les pénicillinases plasmidiques</i>	32
A-1 La β -lactamase de <i>Staphylococcus aureus</i>	32
A-2 Les β -lactamases des bacilles à Gram négatif.....	32
A-3 Les pénicillinases chromosomiques.....	33
<i>B Les céphalosporinases</i>	33
<i>C/ Les β-lactamases à spectre étendu (BLSE)</i>	33
III-1-1-2-2 Les enzymes inactivant les aminosides	33
III-1-1-2-3 Les enzymes inactivant les MLS	33
III-1-1-2-4 Les enzymes inactivant les phénicolés.....	33
III-1-2 Résistance par Substitution (modification de la cible).....	34
III-1-3 Résistance par diminution de la perméabilité.....	36
III-1- 4 Résistance par Systèmes d'efflux	37
III-2 Résistances aux grandes familles d'antibiotiques	37
III-3 Bactéries Multi-Résistantes (BMR) et Bactéries Hautement Résistantes (BHR).....	41
III-3-1 Bactéries Multi-Résistantes BMR.....	41
III-3-2 Les BHR.....	44

III-4 Les moyens de lutte contre l'augmentation des résistances aux antibiotiques.....	44
III-4-1 Prévenir ou limiter la dissémination des bactéries résistantes...	44
III-4-2 Lutte contre la pression de sélection.....	45
A. Réduire la consommation d'antibiotiques.....	45
B. Utilisation judicieuse des antibiotiques.....	45
C. Control de l'usage des antibiotiques en milieu vétérinaire.....	45
III-4-3 Nouveaux antibiotiques.....	46
III-4-4 Autres voies thérapeutiques.....	46
Conclusion.....	48

Liste des abréviations

ATB : Antibiotique

mg/L : Milligramme/litre

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

PG : Le peptidoglycane

L'UDP -N- acétylglucosamineen: Uridine Diphosphate *N*-acetylglucosamineen.

Acide UDP-N-acétylmuramique : Uridine Diphosphate *N*- acétylmuramique :

30S : une petite sous unités

50S : une grande sous unités

ARNt : Acide RiboNucléique de transfert

MLS : Macrolides, Lincosamides, Synergistines

PAB : Promotion de l'Artisamat au Burkina faso

OMS : Organisation Mondial de Santé

CMI : Concentrations Minimales Inhibitrices

SFM : La Société Française de Microbiologie

% : Pourcentage

Staph-méti-R : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

OXA : OXAcillinase

PSE : Pseudomonas Specific enzyme

F" : Plasmides conjugatifs, facteur F"

F+ : Facteur de fertilité

Ori T: Origine de transfert

kb : kilobase

m : meter

attI : Sites obtained

attC : Sites obtained

pb : pair de base

CMB : Concentration Minimale Bactéricide.

CLSI: Clinical and Laboratory Standarts Institute

°C : Degré Celsius

"c" : concentration critique

"C": concentration critique

h : heur

E test: Epsilometer test

U: plaque à micro titration

mL : millilitre

Zn²⁺: Zinc

BLSE : β -lactamases à spectre étendu

APH : aminosides phospho-transférases ou APH

ANT : aminosides adénylyl-transférases ou ANT

AAC : aminosides acétyl-transférases

PLP : protéines de liaison aux pénicillines

PBP : PenicillinBindingProtein

DHPS : dihydroptérate synthétase

DHFR : dihydrofolate réductase

CmlA : protéine

APH : aminosides phospho-transférases

AAC : aminosides acétyl-transférases

ANT : aminosides adénylyl-transférases

D-Ala-D-Ala : D-alanine—D-alanine

BMR : Bactéries Multi-Résistantes

BHR : Bactéries Hautement Résistantes

PSAP : pneumocoques de sensibilité anormale à la pénicilline

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

C3G : cefpirome et cefépime

BLSE : bétalactamase à spectre étendu

ECP : entérobactéries productrices de carbapénémases

ERG : Les entérocoques résistants aux glycopeptides

Liste des figures

Figure 1 : Mode d'action des antibiotiques.....	7
Figure 2 : La mesure de la CMI.....	23
Figure 3 : La courbe de détermination de la CMI.....	23
Figure 4 : Présentation de macro méthodes.....	24
Figure 5 : Présentation de micro méthodes.....	25
Figure 6 : Présentation de la méthode en milieu gélosé.....	25
Figure 7 : L'antibiogramme par diffusion en milieu gélosé.....	27
Figure 8 : Les limites les zones sensible, intermédiaire et résistantes.....	27
Figure 9 : Antibiogramme en milieu liquide.....	28
Figure 10 : L'automate.....	28
Figure 11 : Nouvelle génération d'automates.....	28
Figure 12 : Inactivation l'enzymatique.....	32
Figure 13 : Exemple de la modification de la cible.....	33
Figure 14 : Une souche d'E. coli imperméable.....	34
Figure 15 : Le système d'efflux active.....	35

Liste des tableaux

Tableau 1 : Le tableau de grandes familles d'antibiotiques.....9

Tableau 2 : La résistance aux grandes familles d'antibiotiques.....36

Introduction :

L'arrivée de la microbiologie à la fin du XIX^e siècle a bouleversée notre relation avec les germes qui nous entourent. Les travaux de grands microbiologistes tels que Pasteur et Koch sont venus changer notre approche du traitement des maladies infectieuses. En 1929, la découverte de la pénicilline par Alexander Fleming venait d'ouvrir l'ère des antibiotiques. En peu de temps, le développement et l'utilisation d'agents antimicrobiens comme les sulfamides (dans les années 1930) et la pénicilline (vers la fin des années 1940) ont remplacé l'utilisation thérapeutique de composés beaucoup plus toxiques comme le mercure. Par la suite, des milliers d'antibiotiques ont été découverts ou synthétisés en laboratoire. Ces « drogues miracles » qui permettaient de traiter des maladies autrefois mortelles, comme la diphtérie et la pneumonie, ont alors laissé faussement présager la fin du règne des maladies infectieuses. À cette époque, des cas de résistance bactérienne aux antibiotiques avaient déjà été décrits. Cela laissait entrevoir la possibilité d'échecs thérapeutiques, mais la menace n'avait alors pas été prise au sérieux.

En effet, La résistance des bactéries aux antibiotiques reste aujourd'hui un problème majeur de santé publique. La situation apparait particulièrement préoccupante en milieu hospitalier. La pression de sélection exercée par l'utilisation importante de l'antibiothérapie et la diffusion épidémique des souches résistantes sont les deux facteurs principaux conditionnant cette évolution (Soussy, 2007).

D'une façon générale, Les prescriptions excessives sont dues à la pression des patients, à un diagnostic imprécis, au manque de confiance du médecin ou au « peer pressure », voire aux lobbies de l'industrie pharmaceutique, « Il n'y a aucune preuve que la prescription d'antibiotiques va prévenir des infections bactériennes secondaires chez des patients ayant une infection d'origine virale ». Les prescriptions excessives d'antibiotiques, l'automédication, des dosages inappropriés, une durée de traitement mal respectée accroissent l'inefficacité des antibiotiques selon des études internationales.

Dans nos jours, certaines bactéries résistantes à plusieurs classes d'antibiotiques connues ont été isolées et les coûts socio-économiques engendrés par le phénomène de la résistance ne cessent d'augmenter. L'utilisation abusive des antibiotiques peut être à l'origine de bien des problèmes rencontrés en clinique. Par exemple, l'ajout d'antibiotiques

comme supplément alimentaire à la nourriture des animaux de ferme, l'exposition des microbes à des concentrations sub-inhibitrices d'antibiotiques causée par le non-respect de la posologie prescrite aux patients et la prescription inutile d'antibiotiques pour des maladies virales du tractus respiratoire ont tous démontré la capacité de générer des clones résistants dans une population bactérienne. En milieu hospitalier, l'utilisation des antibiotiques est souvent associée à une augmentation de la résistance, alors que la diminution d'utilisation d'un antibiotique en particulier sera généralement suivie par une baisse de la fréquence de la résistance à cet antibiotique. Bien que de bonnes politiques d'utilisation des antibiotiques permettent souvent de contrôler les épidémies causées par les bactéries multi résistantes, le problème de la résistance demeure imposant et coûteux pour la société. Il est donc impératif d'étudier le phénomène afin de mieux comprendre l'origine, le fonctionnement et les mécanismes de la résistance aux antibiotiques.

Les principaux objectifs de notre étude sont les suivants :

- ❖ Faire un tour général sur les principales classes des familles des antibiotiques et leurs modes d'action et les effets secondaires de chaque antibiotique.
- ❖ Éclaircir les types et le mode d'acquisition de la résistance aux antibiotiques et comprendre les causes et les conséquences de l'augmentation de la résistance aux antibiotiques.
- ❖ Clarifier les principaux mécanismes de la résistance aux antibiotiques et les moyens de lutte contre l'acquisition des résistances.

Ce mémoire est divisé en trois chapitres, où le 1^{er} chapitre est consacré pour les antibiotiques, le 2^{ème} chapitre est consacré à l'étude de la résistance aux antibiotiques, et le dernier chapitre est consacré pour les principaux mécanismes de la résistances aux antibiotiques.

I-1 Définition des antibiotiques :

Les antibiotiques sont des molécules produites par des microorganismes ou par synthèse chimique dont l'activité bactériostatique ou bactéricide se manifeste à dose faible.

- Substances capables d'inhiber la multiplication ou de tuer des bactéries.
- Substances capables d'inhiber spécifiquement la croissance de micro-organismes ou de les détruire
- Substances chimiques, produites par des micro-organismes ou obtenus par semi synthèse ou synthèse chimique

I-2 Découverte de l'antibiotique :

Avant le XIX^{ème} siècle

1877 : Terme d'antibiose - Pasteur et Joubert montrent l'action antagoniste entre microorganismes (bacille du Charbon)

Exemple d'antibiose entre *E. coli* et *Brucella* à partir de lysier liquide (INRA, 1966)

Exemple d'antibiose *in vitro* de *Pseudomonas* vis-à-vis de mycélium de *G. graminis* var. *Tritici*

1897 : Thèse de Médecine de E. Duchesne : "Concurrence vitale" entre *Penicillium* et bactéries

1909 : Terme de chimiothérapie Utilisation de substances chimiques à visée thérapeutique antibactérienne : doit être nocive contre le microorganisme pas l'hôte eucaryote

1929 : Fleming : **Découverte de la pénicilline G**

1938-1942 : Purification, synthèse et usage clinique des premières b-lactamines (H. Florey, E. Chain)

1935-1936 : Naissance des sulfamides - Domagk montre qu'un colorant utilisé en teinturerie guérit des souris infectées par des streptocoques et soigne la fièvre puerpérale

1939- 1944 : Découverte de la streptomycine suite au criblage de molécules issues de *Streptomyces* (Waksman *et al.*)

1940 : R. Dubois propose le terme d'antibiotique = Contre la vie
 ≥ : Ere de l'antibiothérapie *Stricto sensu* - Antibiotique - Anti bactérien.

I-3 Les caractéristiques et les propriétés des antibiotiques :

Caractéristiques générales des antibiotiques (ATB) :

- Ce sont, à l'origine des agents antibactériens naturels d'**origine biologique**, élaborés par des champignons (ex : le penicillium notatum fabrique la pénicilline G) ou des bactéries.
- Actuellement la plupart des ATB sont d'origine synthétique pour la plupart ou hémisynthétique.
- La sélectivité de leur toxicité est directement liée à leur mécanisme d'action
- Leur effet est lent (de l'ordre de quelques heures)
- Ils agissent à faible concentration (de l'ordre du mg/L)

Les caractéristiques des ATB les opposent aux antiseptiques et désinfectants qui sont des agents :

- antibactériens d'origine chimique
- dont la toxicité est brutale et peu sélective (action locale, pas de prise per os)
- d'action rapide (de l'ordre de la minute)
- utilise à concentration élevée (2ème argument en défaveur de l'utilisation par voie per os)

I-4 Mode d'action des antibiotiques :

Les antibiotiques agissent de manière ciblée. Ils peuvent avoir 2 modes d'action :

- action bactériostatique : ils empêchent le développement des bactéries.
- action bactéricide : ils tuent les bactéries en agissant sur la paroi, l'ADN, la membrane, la synthèse de protéine.

Les antibiotiques à action bactéricide agissent de manière

- **ciblée** (ne détruit qu'un seul type de bactérie) ou
- "**à la large spectre**" (plusieurs types de bactéries).

Les antibiotiques agissent à l'échelon moléculaire au niveau d'une ou de plusieurs étapes métaboliques indispensables à la vie de la bactérie. Deux grands lieux d'action : La paroi et le cytoplasme.

Ils agissent par :

● **Toxicité sélective au niveau de la :**

- Synthèse de la paroi bactérienne
- Membrane cytoplasmique
- Synthèse des protéines
- Acides nucléiques

● **Inhibition compétitive :** dans ce cas l'antibiotique est un analogue structural, il interfère avec une fonction essentielle à la bactérie

Le mécanisme d'action des antibiotiques antibactériens n'est pas toujours parfaitement élucidé mais on distingue cinq grands modes d'action :

A. Action sur la synthèse du peptidoglycane :

- Les antibiotiques interférant avec la biosynthèse du peptidoglycane n'auront aucune action sur les bactéries naturellement dépourvues de paroi, sur les proto-plastes, les sphéro-plastes et les formes L.

Rappels sur le peptidoglycane

Le peptidoglycane (PG) est un polymère qui constitue un réseau tridimensionnel entourant complètement la bactérie. Il constitue un caractère original et constant du monde bactérien.

La biosynthèse du peptidoglycane:

La biosynthèse du peptidoglycane s'effectue en trois étapes:

Étapes cytoplasmiques

Étapes membranaires

Étapes pariétales

Chacune de ces étapes peut être inhibée par des antibiotiques

Fosfomycine :

La fosfomycine (ou phosphomycine) inhibe la conversion de l'UDP-N-acétylglucosamine en acide UDP-N-acétylmuramique en se liant par une liaison covalente à un résidu cystéine de la pyruvyl transférase.

Bêta-lactamines :

- Les bêta-lactamines, et donc la pénicilline, empêchent la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane.
- En effet, ils possèdent une structure tridimensionnelle semblable à celle du substrat des enzymes de cette étape.

*Ces enzymes vont ainsi se complexer avec la pénicilline. Le complexe enzyme-substrat est donc instable.

**L'enzyme ne peut pas catalyser la réaction avec les bêta-lactamines son blocage, donc son inactivité.

- La synthèse du peptidoglycane est ainsi interrompue

B. Action sur la membrane cytoplasmique

La membrane cytoplasmique est constituée d'une double couche de phospholipides dans laquelle se trouvent insérées de nombreuses molécules. (Protéines, glycoprotéines, glycophospholipides.)

Par leur extrémité hydrophobe, les antibiotiques notamment les **POLYMYXINES** pénètrent à l'intérieur de la membrane et s'incorporent à la couche lipidique

Alors que l'extrémité hydrophile reste orientée vers l'extérieur

Spectre d'action : étroit

Cible: Entérobactéries

Ces antibiotiques se fixent sur les phospholipides de la membrane cytoplasmique, entraînant une altération de la perméabilité de cette membrane.

C. Action sur la synthèse des Protéines

Le ribosome bactérien, est une organelle formé de 2 sous unités (30S et 50S) sur lesquelles peuvent se fixer des antibiotiques Différentes étapes de la synthèse protéique peuvent être perturbées par les antibiotiques

- fixation de l' amino-acylARNt sur le site amino-acyl.
- formation de la liaison peptidique.
- translocation du peptide néo-formé sur le site peptidy

- ✓ Antibiotiques altérant la sous-unité 30S

- Aminosides Streptomycine Gentamicine nétilmicine Tobramycine Amikacine

- ✓ Antibiotiques altérant la sous-unité 50S

- Les phénicolés Chloramphénicol et Thiamphénicol

Le chloramphénicol est un antibiotique bactériostatique à large spectre. En Algérie, il est réservé au traitement de la fièvre typhoïde. Le thiamphénicol est très voisin chimiquement du chloramphénicol, son spectre d'action est similaire.

- **MLS**

- Les Macrolides
- Les Lincosamides
- Les Synergistines

D. Action sur l'ADN

La réplication ou la transcription de l'ADN constituent une cible d'action pour des antibiotiques dont certains, comme les Quinolones, sont largement utilisés en thérapie

Les Quinolones

- Agents antibactériens de synthèse traversent la paroi des bactéries à Gram négatif grâce aux porines.
- Pénètrent dans le cytoplasme par diffusion passive
- Agissent sur l'ADN gyrase (ou topoisomérase IV)

La topoisomérase IV : L'ADN gyrase, la topoisomérase IV

E. Action par Inhibition compétitive :

Sulfamides :

Acide par Aminosalicylique Sulfamides

- Sont bactériostatiques
- Un large spectre d'action antibactérienne
- Action s'annule en présence d'un excès de PAB ou de certains métabolites terminaux dont la thymidine. cidepara-aminosalicylique
- Une structure analogue au PAB
- Mécanisme d'action est comparable à celui des sulfamides
- Molécule active sur les mycobactéries et inactive chez les autres bactéries

Autres Modes d'action

Novobiocine

Imidazolés

Inhibition de la transcription

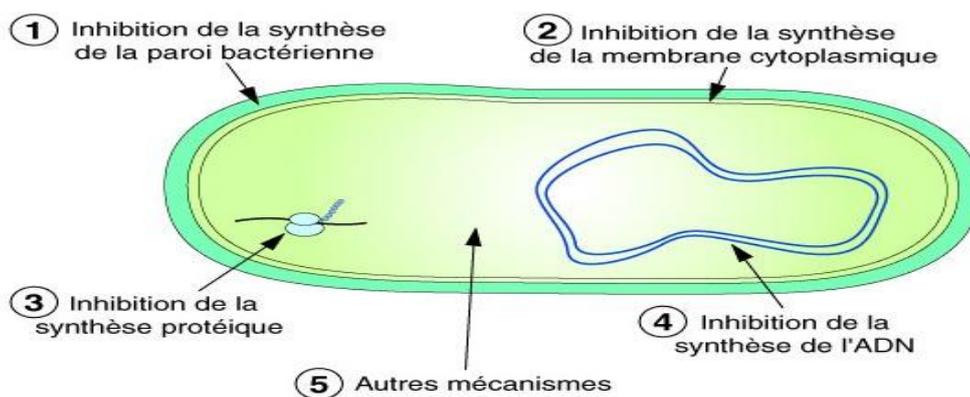


Figure 1 : mode d'action des antibiotiques

I-6 Les principales familles des antibiotiques :

I-6-1 Critères de Classification

La classification des antibiotiques peut se faire selon :

- **Origine** : élaboré par un organisme (naturel) ou produit par synthèse (synthétique ou semi synthétique)
- **Mode d'action** : paroi, membrane cytoplasmique, synthèse des protéines, synthèse des acides nucléiques
- **Spectre d'activité** : liste des espèces sur lesquelles les antibiotiques sont actifs (spectre étroit ou large)
- **Nature chimique** : très variable, elle est basée souvent sur une structure de base (ex : cycle β lactame) sur laquelle il y a hémi-synthèse.

La classification selon la nature chimique nous permet de classer les antibiotiques en familles (β lactamines, aminosides, tétracyclines.....etc.)

Nous adopterons la classification selon le mode d'action.

Classement :

- Cible
- Spectre d'activité : espèces susceptibles d'être sensibles à l'action de l'antibiotique à faibles doses
- Famille Chimique

I-6-2 Le tableau de grandes familles d'antibiotiques :

Cible	Familles d'ATB	Les Classes	Spectre d'activité	Mode d'action	indication	Effet secondaire
La paroi	Betalactamines	Pénems	-cocci gram+	Empêche la synthèse de la paroi bactérienne en inhibent leur enzyme	Diverse (bronchite, pneumonie, méningites,)	Diarrhée, allergie, (jusqu' à 5 des maladies traités), toxicité digestive, rénale,...
		Pénams	-bacilles Gram+			
		Céphems	(pénicilline M et G)			
		Monobactams	-bacilles Gram-			
	Fosfomycine	Fofocine Unidoz Monuril	-Spectre large : cocci Gram+, bacilles Gram-		Indiquer dans le traitement des infections des voies urinaires,...	Changement notable de la santé d'un individu à moyen ou long terme
	glycopeptides	Vancomycine teicoplanine	-spectre étroit : -Les bactéries Gram+ staphylocoques et entérocoques.		Réservés aux infections sévères,...	Allergiques directs néphrotoxicité et ototoxicité rares.

			-traitement de la colite pseudomembraneuse			
Membrane	polymyxines	Colistine	-Actifs sur les bacilles à gram-	Modifient la perméabilité de la membrane externe des bactéries Gram-	Altération de l'Etat général, signes toxico-infectieux, maladies associées,...	Diarrhées, nausées, vomissements toxicité, cochléovestibulaire, rares, gêne,...
	Gramicidines et tyrocidines	Bacitracine tyrothricine	-spectre étroit : bactéries à Gram+	Inhibent la synthèse de la paroi bactérienne et inhibent le transfert,...	Infection à germes sensible avec composant inflammatoire.	Prurit, gonflement des paupières, hypertension, ...
Le ribosome	Aminosides	Streptomycine Néomycines Tobramycine Amikacine Gentamicine	-spectre large -cocci et bacilles Gram+ et Gram-, mycobactéries -toutes les bactéries anaérobies sont résistantes	Inhibiteurs de la synthèse protéique (fonction bactéricide).	Tuberculose germes sensible, par ex : maladies infectieuses des yeux, maladies intestinales, plaies infectées, maladies graves,...	Toxicité au niveau de l'audition (ototoxicité et rénale),...

	Phéni- colés	Chloramphé- nicol Thiamphénicol	-spectre large y compris rickettsies et chlamydi- ales		
	Tétracyclines	Doxycycline Minocycline	-spectre large mais résistances fréquentes, actives sur les germes à développe- ment intra- cellulaire		infection génitales, plumoniaires, ... Allergie, toxicité digestive, rénale, au niveau neuronal,...
	Groupe des « MLS »	Azitromycine Erhytromycine Rithromycine Lincomycine Clindamycine	-spectre assez comparab- le à celui de la pénicilline G : cocci gram+ et bacille gram+		Infection génitales, ORL, ... Allergie, toxicité digestive, toxicité hépatique,...
	Acide fusidique	Acide fusidique	-spectre limité surtout utilisé comme anti		Infection de la peau dues et ces germes, notamment l'impétigo Risque d'ingestion par le nouveau-né, ils pendant les grossesses

			staphyloco ccique			et mal connu,...
	Oxazolidinones	Linézolide	-spectre limité : gram+		Pneumonies communautai res, infection compliquées de la peau et des tissus mous...	Infection et infestation, affection du système immunitaire, ...
Le DNA	Quinotones	Ciprofloxacine Levofloxacine Moxifloxacine Ofloxacine Ciprofloxacine Norfloxacine	-spectre limité aux bactéries Gram- à et l'exceptio n des Pseudomo nas, aeruginosa	Inhibiteur de la gyrase bactérienne (l'ADN des bactéries).	Infection urinaires, infection génitales,...	Réaction allergique, toxicité, auditive,...
	Fluoroquinolon es	Fluméquine Péfloxacine Norfloxacine Ofloxacine Ciprofloxacine Enoxacine Moxifloxacine Levofloxacine	-spectre large au Pseudomo nas et aux bactéries à Gram+ et Gram- notammen t les staphyloco ques.		Diffusent partout, infection urinaires, infection osseuses, infection abdominales,. ..	Arrêt le développeme nt, photo toxicité,...

	Produit nitrés	Oxyquinoléine Nitrofuranes Nitroimidazolés	-spectre large -spectre limité aux bactéries anaérobies (surtout les bacilles Gram- les bacilles Gram+ sporulés)	ils provoquent le relâchement des fibres musculaires lisse du myocarde. Il en résulte une vasodilatation veineuse avec une diminution de la pression intracardiaque et une vasodilatation des coronaires.	Angine de poitrine insuffisances cardiaque gauche,...	Céphalées, hypertensions, bouffées de chaleur,...
Polymérase	Rifamycines	Rifamicine SV Rifampicine	-Spectre large : mycobactéries cocci gram+ et bactéries à gram+, divers bacilles à gram-	Inhibition de la transcription de l'ADN en ARN	Dus à des germes sensible, les traitements local des conjonctivites,...	Réaction allergique, possibilité d'irritation passagère,...

			les germes à développement intracellulaire.			
La synthèse de l'acide folique.	Sulfamides	Sulfaméthoxazole Trimetoprim sulfazalozine	- spectre large théorique ment large, mais résistances fréquentes	Il inhibe le fonctionnement de la dihydrofolate réductase qui catalyse la réduction du dihydrofolate en tétrahydrofolate.	Lors d'échec avec d'autre antibiotique lors d'infection urinaires, génitale,...	Allergie, toxicité sanguine, rénale,...
	Triméthoprim	Triméthoprim	-spectre large - résistances beaucoup -moins fréquentes		Des infections urinaires basses non compliquées chez la femme adulte.	Réaction allergies cutanées, nausées et vomissement, ...

II-1 Définitions de la résistance aux antibiotiques :

La résistance aux antibiotiques est un phénomène important et inquiétant, véritable enjeu de santé publique. **Selon l'OMS** : une souche résistante est une souche qui supporte une concentration d'antibiotiques notamment plus élevée que celle qui inhibe le développement de la majorité des souches de la même espèce (définition de catégories de populations bactériennes). Elle est définie comme la capacité acquise d'un microorganisme à résister à l'action inhibitrice d'antibiotiques auxquelles l'espèce est généralement sensible. Les micro-organismes résistants (bactéries, champignons, virus et certains parasites) peuvent résister à l'attaque des antimicrobiens tels que les antibiotiques, les antifongiques, les antiviraux et les antipaludéens, de sorte que les traitements classiques deviennent inefficaces et que les infections persistent et que le risque de propagation est accru. L'apparition de souches résistantes est un phénomène naturel qui se produit lorsque des micro-organismes sont exposés aux antimicrobiens et que des caractéristiques de résistance peuvent être échangées entre certains types de bactéries. La mauvaise utilisation des antimicrobiens accélère ce phénomène naturel. De mauvaises pratiques de lutte contre l'infection encouragent la propagation de la résistance aux antimicrobiens.

II-2 Les types de la résistance :

II-2-1 La résistance naturelle ou intrinsèque :

Correspond à la capacité de résister à la présence d'un antibiotique pour toutes les souches d'une espèce ou d'un genre bactérien. Elle est stable, transmise à la descendance (elle a pour support génétique le chromosome bactérien) mais elle n'est pas ou peu transmissible sur un mode horizontal (d'une bactérie à l'autre au sein d'une même espèce ou entre espèces différentes). La Société Française de Microbiologie (SFM) définit la résistance naturelle comme la caractéristique d'une espèce bactérienne qui se traduit par des concentrations minimales inhibitrices (CMI) supérieures à la concentration critique supérieure des tests de sensibilité pour l'antibiotique concerné. Habituellement le support de cette résistance est chromosomique. Les mécanismes sont nombreux et décrits pour des cas particuliers par la suite.

Exemple de résistances naturelles :

1/ *Klebsiella* spp. Produit naturellement des bêta-lactamases. Cette enzyme est alors présente dans l'espace péri plasmatique de la bactérie et conduit à la destruction d'antibiotiques comme les pénicillines A, avant que ceux-ci ne puissent atteindre leur cible bactérienne ;

2/ les bactéries anaérobies sont naturellement résistantes aux aminosides car le passage des aminosides à travers la membrane cytoplasmique nécessite un système de transport actif absent chez les anaérobies.

A côté de la résistance naturelle existe aussi :

II-2-2 La résistance acquise :

Il s'agit d'un caractère qui ne concerne alors que quelques (ou parfois de nombreuses) souches d'une espèce donnée. La résistance acquise est moins stable, mais elle se propage souvent de façon importante dans le monde bactérien. La résistance acquise résulte d'une modification du capital génétique de la bactérie, lui permettant de tolérer une concentration d'antibiotique plus élevée que celle qui inhibe les souches sensibles de la même espèce. La résistance acquise a été observée dès le début de l'antibiothérapie mais sa fréquence était initialement faible.

1/ Le pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*) a développé une résistance par modification d'une protéine membranaire spécifique où se fixent les pénicillines (la PLP) imposant des doses plus élevées d'antibiotique (typiquement, l'amoxicilline), voire contraignant à prescrire une céphalosporine de 3^e génération (souvent la ceftriaxone). Les résistances en France sont documentées depuis 1978. En 2000, on comptait environ 50 % de souches résistantes, en particulier dans les grandes villes.

2/ Les staphylocoques multi-résistants, particulièrement redoutables, sont insensibles aux pénicillines (chez eux aussi par modification de leurs PLP), mais aussi par production d'une bêta-lactamase et d'une méticilinase. Les infections à staphylocoque méti-R sont typiquement des infections nosocomiales sévères, responsables d'une lourde mortalité. Les glycopeptides sont une alternative thérapeutique classique.

3/ La production de bêta-lactamase concerne plusieurs souches

bactériennes : gonocoques, haemophilus influenzae , anaérobies, entérocoques.

4/ *P. aeruginosa* 1092. De nombreuses bêta-lactamases (Types TEM, OXA, PSE), conférant la résistance aux pénicillines, ont été identifiées chez *P. aeruginosa*.

II-3 Mode d'acquisition de la résistance aux antibiotiques :

On oppose à la résistance naturelle, propriété d'espèce ou de genre, la résistance acquise qui est une propriété de souche. Cette dernière correspond à la capacité de supporter une concentration d'antibiotique beaucoup plus élevée que celle supportée par les autres souches de la même espèce.

Elle peut s'acquérir soit par mutation chromosomique, soit par acquisition de matériel génétique exogène.

II-3-1 Résistance par mutation chromosomique :

Elle résulte d'une mutation. C'est un phénomène rare, dû au hasard. Il n'est pas provoqué par la présence de l'antibiotique. Mais l'antibiotique révèle la mutation de résistance en sélectionnant les bactéries mutantes résistantes (ou plus exactement, en détruisant les autres bactéries de l'espèce, celles restées sensibles à l'action de l'antibiotique). C'est un phénomène indépendant : l'apparition d'une mutation ne favorise pas l'apparition d'autres mutations de résistance à d'autres antibiotiques. La probabilité de deux mutations simultanées est donc très faible. Cette indépendance des mutations constitue un des meilleurs arguments pour justifier l'association des antibiotiques. Elle est transmissible ; elle est permanente et a donc un caractère héréditaire (transmission sur un mode vertical de bactérie-mère à bactéries-filles). Toutes les mutations ont pour conséquence la perte ou la modification d'une protéine structurale ou enzymatique et une bactérie mutée est souvent contre-sélectionnée en l'absence d'antibiotique.

II-3-2 Résistance par acquisition de matériel génétique exogène :

Ce type de résistance procède de l'acquisition de gènes de résistance par l'intermédiaire d'un plasmide ou de transposons à la faveur de 3 mécanismes d'échange possibles : conjugaison, transformation ou transposition. Généralement, on observe une augmentation brusque de résistance plutôt qu'une augmentation par paliers du niveau de résistance.

a) Conjugaison :

La conjugaison est l'équivalent de l'accouplement chez les bactéries. Il s'agit d'un mécanisme d'échange d'ADN se produisant entre une cellule donneuse (F⁺) et une cellule réceptrice (F⁻). La série de gènes nécessaires (environ 40, incluant la région tra et trb) pour réaliser la conjugaison se retrouve souvent sur un plasmide porté par la cellule donneuse, mais peut également se retrouver au niveau des chromosomes. Le mécanisme nécessite la production d'un pilus de conjugaison de la part de la bactérie donneuse qui fera le contact avec la cellule réceptrice. Une fois le contact établi, un plasmide ou une partie de chromosome possédant l'origine de transfert (oriT) pourra être transmis. Ce mécanisme peut s'effectuer entre bactéries de la même

Espèce, au sein d'un même genre ou parfois entre bactéries de genres différents d'où son efficacité. Par exemple, *Staphylococcus aureus* peut échanger du matériel génétique avec *E. coli*. Un plasmide peut contenir différents gènes de résistance. L'utilisation d'un seul des antibiotiques contre lesquels le plasmide est efficace permet alors sa sélection et son maintien dans son intégralité.

b) Transformation :

La transformation bactérienne survient lorsque de l'ADN étranger présent dans le milieu extracellulaire est absorbé dans une cellule dite «compétente». Cet ADN peut être linéaire ou circulaire et provenir de n'importe quel organisme. Cependant, le maintien de cet ADN est limité par sa capacité à s'auto répliquer (plasmides), à s'intégrer au chromosome, ou à être traduit (fréquence d'utilisation des codons divergente). La compétence des bactéries est un phénomène lié à la perméabilité de la membrane qui peut être induit (via des chocs électriques ou des agents chimiques) ou se retrouver naturellement chez certaines espèces comme *Neisseria* sp. D'autres genres comme *Staphylococcus* et *Bacillus* utilisent aussi la transformation, mais seulement à certaines étapes de leur croissance.

c) Transduction :

La transduction se produit lors de l'encapsidation erronée d'ADN génomique bactérien lors du cycle de réplication d'un bactériophage, puis de l'infection subséquente d'une autre bactérie par ce phage défectif. Si le phage en question est lysogène, il est possible que l'encapsidation d'ADN chromosomique bactérien soit due à une erreur lors du processus d'excision du phage. Le matériel génétique ainsi transféré peut alors être intégré à son

nouvel hôte par recombinaison homologue. Ce mode de transmission d'ADN étranger limite les espèces pouvant recevoir l'ADN à la spécificité du phage infectant.

II-3-3 Les éléments génétiques mobiles porteurs de la résistance :

Les premiers éléments génétiques mobiles ont été découverts dans les années 1940 par Barbara McClintock pour le phénotype d'instabilité génétique qu'ils conféraient chez le maïs. Depuis, une multitude d'éléments génétiques mobiles ont été découverts et cela chez tous les organismes vivants dont le génome a été étudié. Faisant intervenir des mécanismes de transposition et de recombinaison homologue ou spécifique de site, il est de plus en plus évident que ces éléments jouent un rôle primordial dans l'évolution des organismes procaryotes et eucaryotes. Les éléments génétiques mobiles sont aussi nombreux que variés dans leurs mécanismes et fonctionnements. Bien que certains d'entre eux, comme les transposons et les séquences d'insertion, soient considérés comme des parasites moléculaires d'ADN, ils confèrent souvent un avantage évolutif à leur hôte. Ces avantages, allant de la simple régulation génique jusqu'à l'ajout d'une nouvelle fonction à la cellule, sont souvent spécifiques à une classe d'éléments génétiques mobiles, sinon à un élément génétique mobile en particulier.

II-3-3-1 Les plasmides :

Les plasmides sont des ADN circulaires extra chromosomiques capables d'autoréplication grâce à la machinerie moléculaire de l'hôte. Ils sont généralement petits (moins de 400 kb) et possèdent une origine de réplication qui les divise en classes d'incompatibilité, ce qui empêche deux plasmides de la même classe de se répliquer et de ségréguer correctement dans les cellules filles. La plupart du temps, les plasmides codent pour des fonctions conférant un avantage quelconque à la cellule hôte (résistance aux antibiotiques, virulence, toxines, nouvelle voie catabolique, etc.).

II-3-3-2 Les intégrons :

Les intégrons sont des systèmes de recombinaison spécifique de site permettant de réorganiser des gènes sous forme de cassettes mobilisables par l'action d'une intégrase. Depuis leur découverte dans les années 1980, ils se sont avérés les vecteurs d'expression naturels les plus complexes concernant la réorganisation des gènes de résistance aux antibiotiques. Les intégrons peuvent jouer un rôle dans l'évolution rapide des bactéries en acquérant et exprimant rapidement de nouveaux gènes provenant d'autres bactéries. Ces

structures sont retrouvées dans les plasmides et les chromosomes des bactéries à Gram négatif, tout particulièrement chez les *Enterobacteriaceae* et les *Pseudomonadaceae*. Cependant, les intégrons ne sont pas limités à ces familles, puis qu'on en a également retrouvé chez des genres bactériens à Gram positif comme *Corynebacterium*, *Enterococcus* et *Staphylococcus*. Il est possible de retrouver plusieurs intégrons dans une même souche ou sur un même plasmide. Par exemple, le plasmide pACMI de *Klebsiella pneumoniae* contient deux intégrons et on retrouve aussi trois intégrons sur un plasmide conjugatif de 60kb chez *Serratia marcescens*. De façon générale, les intégrons sont composés de 3 éléments distincts: un gène qui code pour une intégrase (intI) de la famille des tyrosine recombinases chargée d'exciser et d'intégrer les cassettes, un site spécifique nommé attI où l'intégrase va intégrer préférentiellement les cassettes, puis un promoteur facilitant l'expression des cassettes. Les cassettes elles-mêmes contiennent un autre élément de recombinaison nommé attC qui est aussi reconnu par l'intégrase. Il existe une grande variété chez les intégrons, notamment par rapport à la diversité des gènes d'intégrase, des sites attC et du nombre de cassettes qu'ils contiennent. Par exemple, les intégrons peuvent contenir de zéro à plus d'une centaine de cassettes. Les éléments attC sont aussi très diversifiés dans la nature. Allant de 56 à 141 pb, ils démontrent souvent une similarité plus grande au niveau de leurs structures secondaires qu'au niveau de leur séquence primaire. On classe généralement les intégrons selon leur gène d'intégrase. Les classes 1, 2 et 3 contiennent généralement des intégrons de résistance plasmidiques, alors que la classe 4 réfère à un intégron chromosomique retrouvé chez le genre *Vibrio*. Depuis les 13 dernières années, une multitude d'autres intégrons chromosomiques ont été décrits et ils reçoivent leurs dénominations selon l'organisme dans lequel ils sont retrouvés, par exemple IntIN eu chez *Nitrosomonas europaea*. Il n'est cependant pas rare de retrouver dans la littérature les anciennes dénominations d'intégrases chromosomiques retrouvées chez le genre *Vibrio*, comme IntI5, IntI9 et IntI10, ou les dénominations temporaires d'intégrases chromosomiques retrouvées chez des espèces non-cultivées comme IntI6, IntI7 et IntI8.

II-3-3-3 Les éléments transposables :

Les éléments transposables forment une classe très hétérogène d'éléments génétiques pouvant s'insérer par transposition à divers endroits sur un chromosome ou un plasmide. Pendant longtemps, on a fait référence à ces éléments par le terme d'ADN égoïste ou « selfish DNA » puis qu'ils ne codaient apparemment que pour leur propre transposition. Bien que certains s'aient conservé cette appellation, plusieurs fonctions adaptatives leurs sont

associées de nos jours. Les éléments transposables varient autant dans leurs mécanismes transpositionnels, leurs structures et leurs choix des séquences cibles pour l'insertion.

II-4 Détermination du profil de résistance d'une bactérie

Il existe actuellement deux méthodes principales pour étudier l'activité des antibiotiques in vitro sont :

- La Concentration Minimale Inhibitrice (CMI)

- la Concentration Minimale Bactéricide (CMB)

III-4-1 La Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) et de la Concentration Minimale Bactéricide (CMB) :

Définitions

A/Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) : la plus faible concentration d'antibiotique qui inhibe toute culture visible d'une souche bactérienne après 18 heures de culture à 37°C. Cette valeur caractérise l'effet bactériostatique d'un antibiotique.

B/Concentration Minimale Bactéricide (CMB) : la plus faible concentration d'antibiotique laissant 0,01% ou moins de survivants de l'inoculum initial après 18 heures de culture à 37°C. Cette valeur caractérise l'effet **bactéricide** d'un antibiotique. Différentes techniques dérivent de ces deux mesures ; le laboratoire de bactériologie effectuera ces techniques en fonction des différentes étapes de l'analyse bactériologique.

C/Rapport CMI/CMB : tolérance

Ce rapport est utilisé pour distinguer les antibiotiques bactéricides ($CMB/CMI < 2$) des antibiotiques bactériostatiques (CMB très éloignée de la CMI). Une bactérie est dite tolérante quand $CMB/CMI > 32$

Il découle de cette mesure une classification des antibiotiques en 2 groupes : les antibiotiques bactéricides, les CMB sont proches des CMI, et les antibiotiques bactériostatiques, les CMB sont éloignées des CMI.

1. Pour les antibiotiques dits **bactéricides** (Béta-lactamines, aminosides, fluoroquinolones), certaines souches peuvent présenter un état de tolérance : dans ce cas, les CMB sont au moins 32 fois supérieures aux CMI.
2. Un antibiotique est dit **bactériostatique** s'il modère la croissance bactérienne en interférant avec : la synthèse des protéines bactériennes ; la production d'ADN bactérien ; et le métabolisme cellulaire bactérien. Ce groupe comprend les cyclines, les sulfamidés, le triméthoprim, le chloramphénicol, les macrolides et les lincosamides. Les antibiotiques bactériostatiques inhibent la croissance et la reproduction des bactéries, mais ne les tuent pas, alors que les antibiotiques bactéricides tuent les bactéries.

La CMI permet d'évaluer la sensibilité des bactéries aux antibiotiques. Cette concentration est déterminée par une méthode standardisée par le CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) [CLSI, 2003 #113]. Un inoculum de 5.10^8 bactéries/mL est exposé à une gamme de concentrations d'antibiotique obtenue par une série de dilutions au demi. La croissance des bactéries est observée à l'œil nu après 15 à 18 heures d'exposition à l'antibiotique à 35°C. La CMI est alors la concentration la plus faible pour laquelle aucune croissance n'est visible à l'œil nu.

La mesure de la CMI permet de déterminer si une souche est sensible ou résistante à l'antibiotique testé. Pour chaque antibiotique, on a pu mesurer les concentrations sériques obtenues chez le patient (humain) dans le cadre d'une posologie normale. on distingue alors :

La souche est dite **RESISTANTE** : la CMI ne peut être atteinte par un traitement réalisé à l'aide de cet antibiotique sans être toxique pour l'animal.

La souche est dite **SENSIBLE** : la CMI peut être atteinte par un traitement usuel réalisé à l'aide de cet antibiotique.

La souche est dite **INTERMEDIARE** : la CMI ne peut être atteinte qu'en augmentant les doses.

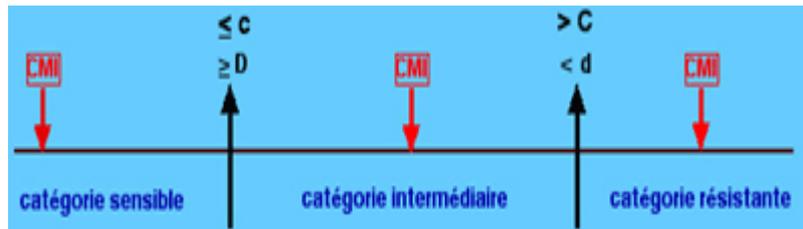


Figure 2 : La mesure de la CMI

II-4-2 Détermination de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) :

La CMI est la plus faible concentration en antibiotique, qui permet d'inhiber la croissance bactérienne dans un milieu de culture. La méthode de détermination de la CMI est une méthode de référence standardisée sur la taille de l'inoculum bactérien et le milieu de culture. La valeur de la CMI est ensuite comparée à :

- la concentration critique inférieure " c ", qui correspond à la concentration d'antibiotique dans le sang, après l'administration de la posologie usuelle ;
- la concentration critique supérieure " C ", qui correspond à la concentration d'antibiotique dans le sang, obtenue après l'administration de la posologie maximale.

On dit que la bactérie est « sensible » si la CMI est inférieure à " c " ; qu'elle est « résistante » lorsqu'elle est supérieure à " C " ; et qu'elle est de profil « limite » ou « intermédiaire » lorsque cette valeur est comprise entre " c " et " C ".

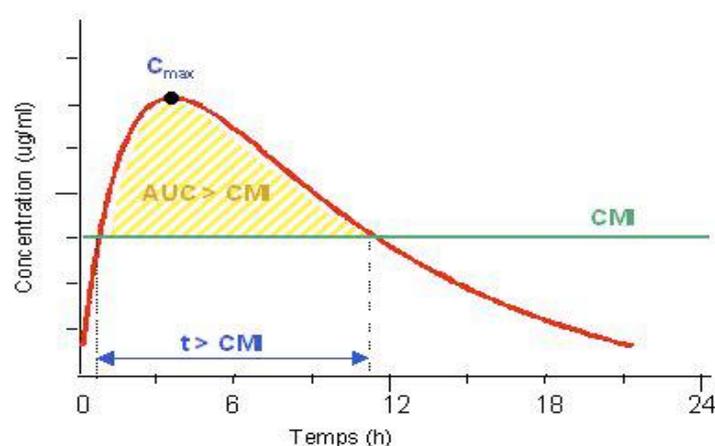


Figure 3 : La courbe de détermination de la CMI

Afin de pouvoir conclure sur la sensibilité d'une souche à un antibiotique donné, il faut déterminer sa CMI vis à vis de cette molécule. Plusieurs méthodes sont à la disposition du laboratoire. On différencie :

- les techniques en milieu liquide (en tube, en microplaque)
- la technique en milieu solide gélosé (E test)

A/ les méthodes en milieu liquide :

Une solution mère d'antibiotique est diluée de 2 en 2. Le diluant est le bouillon de Mueller-Hinton. L'inoculum est préparé à partir d'une culture de 24 heures en milieu liquide

A-1 Macro méthode :

Reporter dans une série de tubes stériles 1 ml de chaque dilution de l'antibiotique. Ajouter dans tous les tubes le même volume d'inoculum. Incuber 24 heures à la température optimale de la souche à tester. Observer les tubes après incubation : la CMI sera la concentration en antibiotique la plus faible pour laquelle il n'y a pas de croissance visible. En fait, elle est comprise entre le tube correspondant à cette définition et le premier tube dans lequel une croissance est observée.

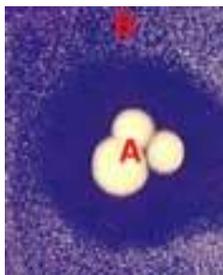


Figure 4: présentation de macro méthodes

Le principal inconvénient de cette méthode est la quantité de tubes à manipuler, soit 100 tubes pour une dizaine d'antibiotiques à examiner.

A-2 Micro méthode :

Des microplaques à fond en U (plaque à micro titration) sont utilisables pour la détermination des CMI. Une plaque 96 puits permet la détermination de la CMI de 8 antibiotiques vis-à-vis de la même souche. Dans les cupules d'une même ligne, les dilutions de l'antibiotique et la souche sont introduit à l'aide d'une pipette automatique.

Incuber 24 h à la température optimale de la souche. Observer la plaque est une éventuelle pousse dans chaque cupule (ou un dépôt au fond de la cupule). La CMI correspond à la concentration de la cupule ne présentant pas de croissance.

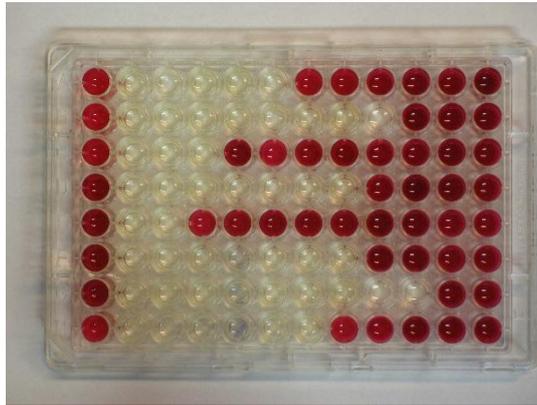


Figure 5 : présentation de micro méthodes

B/ La méthode en milieu gélosé :

C'est la méthode la plus précise car donnant une valeur vraie de la CMI et non un encadrement de celle-ci. Elle est connue sous le nom commercial d'E test®. Elle est cependant rarement utilisée en routine à cause de son coût élevé.

Une bandelette est imprégnée de quantités croissantes d'antibiotiques. Elle est placée sur une gélose pour antibiogrammeensemencée classiquement ; l'antibiotique diffuse en formant un gradient important : la zone d'inhibition à la forme d'une ellipse et la lecture est alors directe sur la bandelette là où celle-ci rencontre la zone d'inhibition.

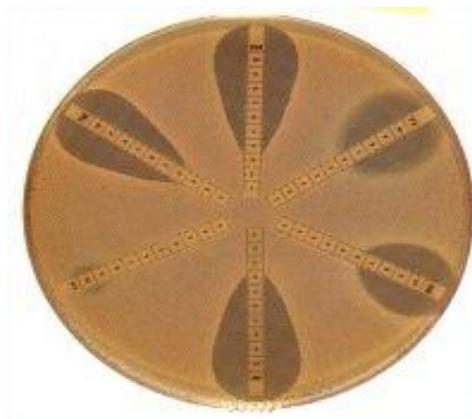


Figure 6 : présentation de la méthode en milieu gélosé

Cependant connaître précisément la CMI d'une souche vis-à-vis des antibiotiques n'est pas essentiel pour le praticien. En effet, il lui suffit de situer cette valeur par rapport aux deux concentrations critiques. On réalise pour cela l'antibiogramme qui permet de positionner la CMI par rapport à CC et Cc.

II-4-4 L'antibiogramme et son interprétation :

Il n'est pas toujours nécessaire de rechercher la sensibilité d'une bactérie à un antibiotique. Car ce type de traitement est bien standardisé dans certaines infections et les espèces bactériennes impliquées sont restées toujours sensibles à cet ou ces antibiotiques : classe thérapeutique "habituellement sensible" et "modérément sensible".

Malheureusement certaines espèces bactériennes peuvent s'adapter plus rapidement aux antibiotiques (résistance acquise) et donc, être classées en "inconstamment sensible" à tel ou tel antibiotique, ce qui nécessitera d'effectuer au laboratoire, un antibiogramme. La résistance acquise des bactéries a toujours été préoccupante et a justifié de préciser des règles de prescription.

A- Définition de l'antibiogramme :

C'est un examen de laboratoire de bactériologie indispensable dans bien des cas. Il permet de définir les ATB vis à vis desquels la souche bactérienne isolée est sensible. Il permet ainsi de guider la prescription et de surveiller la survenue et l'évolution des résistances acquises. Il implique au préalable de pratiquer les prélèvements bactériologiques nécessaires, de façon impérative avant le début d'une antibiothérapie.

A-1 L'antibiogramme par diffusion en milieu gélosé : méthode des disques :

Principe général :

Pour réaliser l'antibiogramme par la méthode des disques, la culture bactérienne estensemencée à la surface d'une gélose spécialement étudiée, la gélose de Mueller-Hinton, éventuellement additionnée de sang. Des disques pré-imprégnés d'une dose connue d'antibiotique sont déposés à la surface de la gélose. L'antibiotique diffuse à partir du disque en créant un gradient de concentration. La détermination du diamètre de la zone d'inhibition permet une estimation de la concentration minimale inhibitrice. Les caractères de sensibilité ou de résistance de la souche bactérienne en seront déduits.

Technique :

En pratique, on réalise à partir de l'isolement (souche pure) un ensemencement en tapis sur le milieu. On dispose ensuite les disques d'antibiotiques et on place à l'incubateur. Au bout de 24 h, on lit les différents diamètres d'inhibition et on peut conclure en comparant ceux-ci aux abaques de lecture.

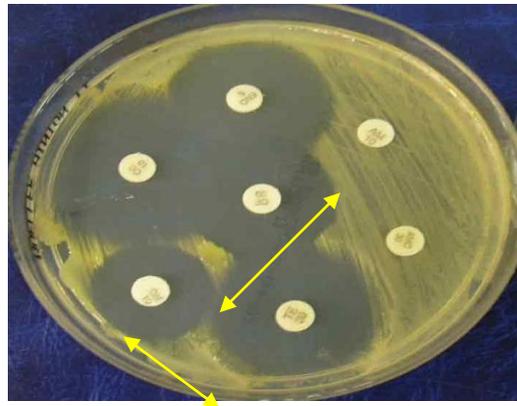


Figure 7: L'antibiogramme par diffusion en milieu gélosé

Interprétation :

Les abaques de lecture se présentent sous forme de bandes présentant deux données qui délimite les zones SENSIBLE, INTERMEDIAIRE et RESISTANTE. Un report du diamètre mesuré sur la boîte permet de conclure rapidement.

Exemple : 3 souches bactériennes sont testées vis a vis de l'ampicilline. On mesure Les diamètres d'inhibition suivants : souche A 8 mm, souche B 25 mm et souche C 15 mm.

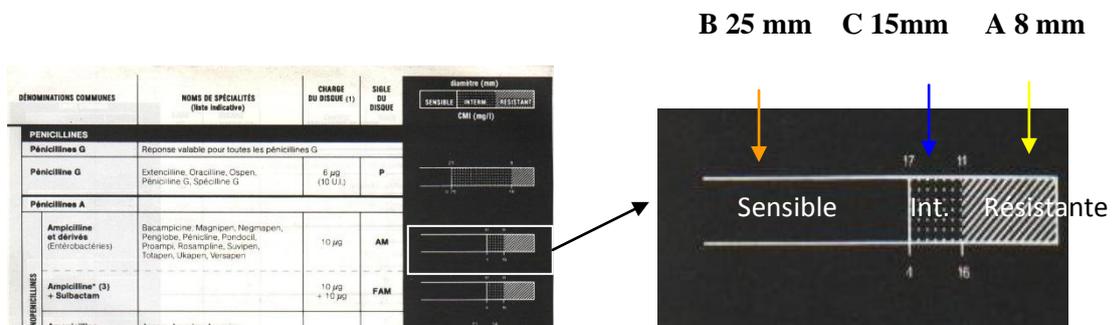


Figure 8 : résultat de l'antibiogramme

La souche A est donc RESISTANTE, la souche B SENSIBLE et la souche C est déclarée INTERMEDIAIRE.

2 - Antibiogramme en milieu liquide :

- D'autres méthodes dont certaines semi-automatiques ont été proposées depuis une vingtaine d'années.

- E-test : Un gradient de concentrations d'antibiotique est obtenu dans une bandelette plastifiée. Il suffit de déposer l'une de celle-ci (une bandelette par antibiotique) à la surface d'une boîte de Pétri ensemencée par la suspension de la bactérie à tester puis après un nuit d'incubation à 37°C dans une étuve, de lire directement la valeur de la CMI au niveau de la zone à lire.

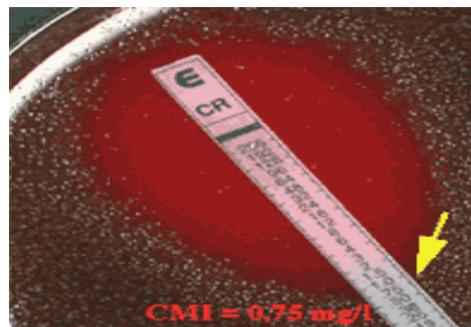


Figure 9 : Antibiogramme en milieu liquide

- Semi-automates :
 - méthode rapide en 4 heures



Figure 10 : Les appareillages de la méthode de en milieu liquide

-Nouvelle génération d'automates mais méthode un peu plus lente en 6 -10 heures :



Figure 11 : la nouvelle génération de l'automate

II-5 Causes de l'augmentation de la résistance aux antibiotiques :

Les causes de la résistance bactérienne sont multiples.

1) Prescription excessive des ATB :

L'équation la plus simple consiste à relier la résistance bactérienne à la consommation d'antibiotiques, mais la complexité du phénomène laisse encore de grands volets à découvrir. Cette vision de la résistance bactérienne est trop simpliste et ne tient pas compte de très nombreuses autres composantes. Certes, il est absolument vrai que dans certains cas l'utilisation d'un antibiotique favorise l'augmentation de la résistance d'un agent pathogène à cette molécule (par exemple, pénicilline et *Streptococcus pneumoniae*). Mais dans d'autres cas, l'utilisation du même antibiotique n'influe pas toujours sur la résistance d'une autre bactérie (par exemple, pénicilline et streptocoque du groupe A). L'usage excessif de certaines molécules constitue évidemment un facteur de pression considérable sur l'écologie bactérienne. Il faut de plus comprendre que la prescription d'un antibiotique, contrairement à toutes les autres classes de médicaments, a des répercussions non seulement sur la personne qui le prendra, mais aussi sur l'ensemble de la population, parce qu'ultimement, une espèce bactérienne pourrait en être affectée et se propager chez d'autres personnes.

D'autres facteurs peuvent être à l'origine de la résistance : la consommation d'antibiotiques, bien sûr, mais aussi certaines propriétés pharmacodynamiques de la molécule, l'utilisation d'antibiotiques dans le monde animal (médecine vétérinaire ou agriculture) et les voyages.

2) Influence de la population sur la résistance :

La densité de la population semble également jouer un rôle, puisqu'elle permet une dissémination plus rapide d'un clone résistant. Il a été démontré que les enfants, surtout ceux qui fréquentent les garderies, constituent un groupe comprenant une forte proportion

de porteurs de pneumocoques résistants à la pénicilline ou de streptocoques du groupe A résistants aux macrolides. Une étude québécoise portant sur la résistance de souches de streptocoques du groupe A aux macrolides a montré des niveaux de résistance variables selon les régions, qui n'étaient pas forcément en relation avec la consommation de macrolides en fonction de la population.

3) La cause de l'émergence de la résistance dans le milieu vétérinaire :

L'utilisation d'antibiotiques dans le monde animal pour augmenter la productivité représente également un grand défi à relever. Il est clair que certains problèmes de résistance humaine sont directement issus du monde animal (*Salmonella*, *Campylobacter*, entérocoque résistant à la vancomycine, etc.). Au Canada, on pense que plus de 50 % de la consommation totale d'antibiotiques se fait dans le monde animal, où le contrôle est bien moindre que chez les humains. L'émergence d'entérocoques résistants à la vancomycine trouve son origine dans le monde animal. L'utilisation d'antibiotiques a même atteint l'industrie de l'aquaculture ; bien que cette dernière constitue une part négligeable de la consommation globale d'antibiotiques, elle est cependant révélatrice de l'étendue de l'emploi des antimicrobiens. Enfin, depuis quelques années, un certain battage publicitaire vise à inciter le grand public à utiliser des produits antiseptiques (savons, détersifs à lessive, etc.), et les répercussions de cette pratique sont encore méconnues. Certains auteurs mettent même en garde la communauté médicale sur les dangers potentiels d'une telle pratique.

Le champ de bataille de la résistance microbienne met en relation l'hôpital, la collectivité, le monde agricole et les caractéristiques démographiques d'une population (densité de la population, type de pyramide des âges, importance des voyages, etc.). (Livermore DM.,2010)

III-3 conséquence de l'émergence de la résistance aux antibiotiques :

Il faut voire l'émergence de la résistance bactérienne comme la conséquence. La généralisation de la résistance aux antibiotiques va avoir des conséquences graves. Les conséquences sont considérables :

L'échec d'un traitement prolonge la maladie et augmente le risque de décès. Les patients restent contagieux plus longtemps, d'où un risque accru de propagation et l'obligation de se rabattre sur des médicaments plus rares et plus chers. Les conséquences sont considérables : augmentation de la morbidité et, dans certains cas, de la mortalité, augmentation des couts du système de santé. (Livermore DM.,2010)

III-1 les principaux Mécanismes de la résistance aux antibiotiques :

Les bactéries ont su développer des mécanismes divers et variés afin d'inhiber l'action des antibiotiques utilisés en thérapeutique.

Les principaux mécanismes par lesquels les micro-organismes développent de la résistance sont : l'inactivation enzymatique, la modification de la cible de l'antibiotique, la diminution de la perméabilité de la paroi bactérienne, et la mise en place ou la multiplication de systèmes d'efflux. (Davey P, Parker S., 2012)

III-1-1 Résistance par inactivation enzymatique de l'antibiotique :

Le micro-organisme produit une enzyme qui détruit ou inactive l'antibiotique. Ce mécanisme est décrit contre Les principales familles d'antibiotiques concernées sont les β -lactamines, les aminosides, la famille des macrolides-lincosamides-streptogramines (MLS) et les phénicolés. La production enzymatique peut être induite par un facteur externe (un autre antibiotique) ou constante (non affectée par stimuli externes). Exemple des β -lactamines.

Production de β -lactamases :

Les β -lactamases sont des enzymes produites par les bactéries et transmises par des chromosomes ou des plasmides. Elles constituent un mécanisme de résistance très efficace. Les β -lactamases inactivent les lactamines en détruisant le lien amide sur le cycle lactame. (Lewis R.,2011)

L'activité d'antibiotique des β -lactames est dépendante du temps. Elle ne se manifeste qu'aussi longtemps que leur concentration au site d'infection est supérieure à la CMI (activité statique) ou à la CMB (activité cidale). L'effet de la dose n'est que très modéré. Ces caractéristiques expliquent la nécessité d'administrations fréquentes de doses suffisantes, voire de perfusions continues, et l'inutilité de doses élevées mais trop espacées. Il existe une synergie entre β -lactames et aminoglycosides, les premières favorisant la pénétration des seconds dans la bactérie. Par contre, les associations de β -lactames avec les tétracyclines, le chloramphénicol ou les sulfamidés sont antagonistes, du moins *in vitro*.

III-1-1-1 Les classes des β -lactamases :

Les β -lactamases catalysent l'hydrolyse du cycle β -lactame. On en distingue

Plusieurs classes:

- Classe A : enzymes caractérisés par la présence d'une sérine dans leur site actif, qui dégradent préférentiellement les pénicillines. Elles sont inhibées par l'acide clavulanique.
- Classe B : métallo-enzymes qui ne sont actifs qu'en présence de Zn^{2+} . Ils sont donc inhibés par des agents chélateurs. Ces enzymes ont généralement un large spectre d'activité.
- Classe C : enzymes présentant surtout une activité sur les céphalosporines. Elles ne sont pas inhibées par l'acide clavulanique.
- Classe D : ces enzymes agissent principalement sur les pénicillines ; elles sont variablement inhibées par l'acide clavulanique.

Les β -lactamases sont le plus souvent codées par des plasmides. Les plus grands producteurs de β -lactamases sont les staphylocoques, mais surtout les Gram (-). Les Anaérobies produisent surtout des céphalosporinases.

III-1-1-2 Les enzymes qui détruisent les antibiotiques sont :

III-1-1-2-1 Les β -lactamases :

A/ Les pénicillinases plasmidiques :

A-1 La β -lactamase de *Staphylococcus aureus* :

C'est une enzyme inductible, extracellulaire (excrétée par la bactérie) qui inactive toutes les pénicillines sauf les pénicillines M (encore appelées, pénicillines anti-staphylococciques) et le pivmécillinam. Une enzyme est inductible lorsque sa biogenèse est induite lors de l'administration d'un antibiotique.

Elle est neutralisée par les inhibiteurs de β -lactamases, comme l'acide clavulanique ; si bien que l'amoxicilline (aminopénicilline) associée à l'acide clavulanique retrouve son activité contre les *S. aureus* résistants par production de β -lactamases.

A-2 Les β -lactamases des bacilles à Gram négatif :

Elles sont nombreuses, constitutives et périplasmiques. A l'opposé des enzymes inductibles, les enzymes constitutives sont produites en permanence au sein de la bactérie.

Elles possèdent entre autre, une activité pénicillinase qui est plus ou moins inactivée par les inhibiteurs de β -lactamases, suivant la quantité d'enzymes produites.

A-3 Les pénicillinases chromosomiques :

Enzymes constitutives spécifiques du genre *Klebsiella*, elles leur confèrent une résistance naturelle aux aminopénicillines et aux carboxypénicillines. Elles sont sensibles aux inhibiteurs de β -lactamases.

B/ Les céphalosporinases

Ce sont des enzymes périplasmiques, dont l'information génétique est portée par le chromosome. Elles sont produites à bas niveau chez certaines entérobactéries les rendant résistantes aux aminopénicillines, aux C1G et aux inhibiteurs de β -lactamases.

Leur production est souvent inductible, parfois dérégulée devenant de ce fait beaucoup plus importante. Les souches ainsi modifiées deviennent résistantes à toutes les bétalactamines, à l'exclusion du pivmécillinam et des carbapénèmes.

C/ Les β -lactamases à spectre étendu (BLSE)

Ce sont des enzymes plasmidiques qui hydrolysent toutes les β -lactamines sauf les céphamycines et les carbapénèmes. Elles sont principalement retrouvées chez *Escherichia coli*. Elles peuvent être sensibles aux inhibiteurs de β -lactamases.

III-1-1-2-2 Les enzymes inactivant les aminosides :

Il s'agit d'enzymes constitutives, intracellulaires et plasmidiques, classées en 3 groupes en fonction des réactions qu'elles catalysent :

Les aminosides phospho-transférases ou APH ;

Les aminosides adénylyl-transférases ou ANT ;

Les aminosides acétyl-transférases ou AAC.

III-1-1-2-3 Les enzymes inactivant les MLS :

On décrit chez les staphylocoques des enzymes qui inactivent l'érythromycine, les streptogramines A, B et les lincosamides. Ces résistances restent limitées aux antibiotiques cités et présentent une faible influence sur la fréquence de résistance aux MLS.

III-1-1-2-4 Les enzymes inactivant les phénicolés

Il s'agit d'une résistance portée par un plasmide, due à la production d'une chloramphénicol-acétyl-transférase, décelable chez certaines entérobactéries, et chez certaines espèces des genres *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Neisseria*, *Haemophilus*.

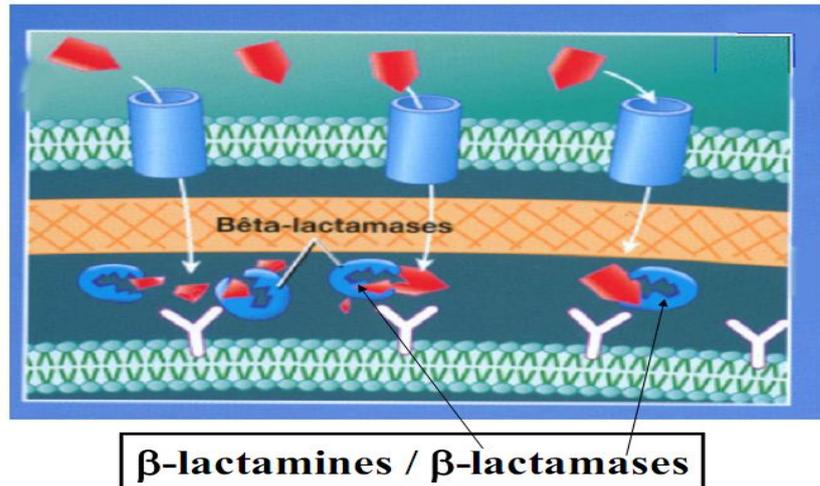


Figure 12 : Inactivation l'enzymatique. (M.Archambaud.,2009)

III-1-2 Résistance par Substitution (modification de la cible) :

Ce type de résistance se produit lorsqu'une bactérie contourne le mode d'action de l'antibiotique. Elle peut alors posséder une version modifiée de la cible d'un antibiotique, ou acquérir une voie métabolique complète pour contourner l'effet de l'antibiotique. Une mutation peut induire une modification de la cible de l'antibiotique utilisé. A cause d'une moindre affinité, l'efficacité sera réduite. c-à-dire Les bactéries s'adaptent en synthétisant des récepteurs modifiés qui ne fixent plus l'antibiotique. Voici quelques exemples de ce mécanisme de résistance :

1. Altération des protéines de liaison aux pénicillines (PLP) aussi connues sous PBP (Penicillin Binding Protein).

Ce phénomène réduit l'affinité de la cible (PLP) pour les β -lactamines. Soit par une mutation des gènes chromosomiques, soit par l'acquisition des gènes supplémentaires exprimant de nouvelles PLP. Ce mécanisme de résistance est important chez les cocci à Gram positif, comme le staphylococcus aureus et le streptococcus pneumoniae, alors qu'il serait beaucoup plus rare chez les bactéries à Gram négatif. Parmi les bactéries à Gram négatif, la résistance par altération des PLP s'observe chez les espèces du genre Neisseria et, plus rarement, chez l'Haemophilus influenzae.

2. Altération des précurseurs cibles de la paroi cellulaire bactérienne

Ce phénomène peut être induit par l'utilisation de la vancomycine, comme pour l'entérocoque résistant à la vancomycine.

3. Altération des sites des liaisons ribosomiaux.

L'altération cellulaire de la sous-unité ribosomale ciblée dans la bactérie peut atténuer les effets antibactériens des macrolides, des aminosides, ou du chloramphénicol. Cette altération cause une inhabilité de la synthèse protéique de la croissance bactérienne pour les antibiotiques qui ne peuvent plus se lier au site ribosomal.

4. Altération de l'ADN-gyrase et la topoisomérase.

L'ADN gyrase est une enzyme à l'activité des quinolones. Des mutations spontanées d'un seul acide aminé de l'ADN gyrase en genre de la résistance. Il en est de même pour les topoisomérase IV. (Sanders CC, Sanders WE Jr., 2012)

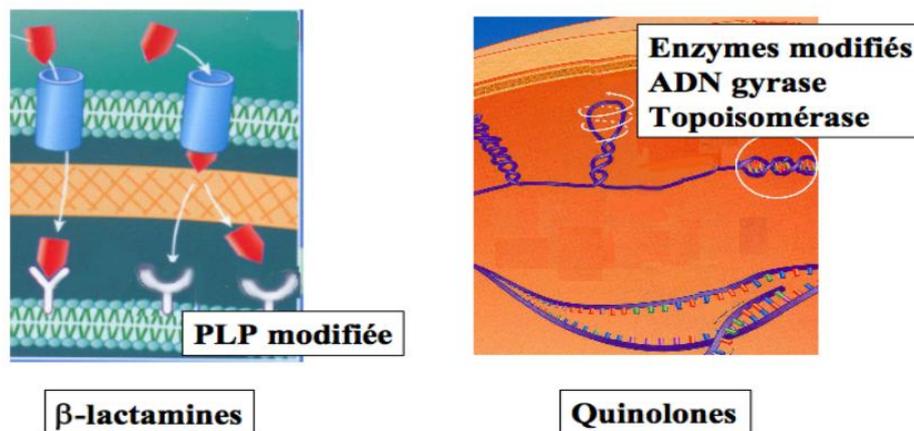


Figure 13 : Exemple de la modification de la cible. (M.Archambaud., 2009)

5. Modification de l'ARN polymérase

Les mutations qui vont porter sur la chaîne β de l'ARN polymérase confèrent aux bactéries qui la portent une résistance aux rifampicines.

6. Modification des enzymes impliquées dans la synthèse des folates

Des modifications au niveau de la dihydroptérate synthétase (DHPS) procurent aux bactéries une résistance aux sulfamides ; de même que les modifications au niveau de la dihydrofolate réductase (DHFR) leur procurent une résistance au triméthoprim.

7. Modification du facteur l'élongation G

Ces mutations sont à l'origine de la résistance à l'acide fusidique.

III-1-3 Résistance par diminution de la perméabilité :

La diminution de la perméabilité membranaire est un mécanisme de résistance rencontré essentiellement chez les bactéries à Gram négatif. Si dernières sont également munies d'une enveloppe additionnelle, la paroi externe, qui sert de barrière et protège les protéines de liaison aux pénicillines(PLP) du milieu externe. Les nutriments et les antibiotiques doivent traverser cette enveloppe pour pénétrer dans la bactérie. Le passage se fait par diffusion passive à travers les canaux que forment les protéines caniculaire nommées porines ; Les porines (Omp ou Opr) sont des canaux aqueux ou hydrophiles constitués de trois molécules de protéines qui laissent diffuser diverses molécules de faible masse moléculaire comme des substrats ou encore des antibiotiques. La réduction de la perméabilité cellulaire se produit par diminution de l'entrée de l'antibiotique sur son site, provoquée par une modification de la perméabilité de la membrane interne ou externe de la bactérie. Une altération des porines dans la paroi des bactéries à Gram négatif peut réduire bloquer la pénétration de l'antibiotique jusqu'à son site d'action. Ce figure présent un Exemple d'une souche de *E. coli* imperméable. (Sanders CC, sanders WE Jr., 2012)



Figure 14 : une souche d'*E. coli* imperméable.

III-1- 4 Résistance par Systèmes d'efflux :

Les systèmes d'efflux sont constitués de protéines jouant le rôle de pompe capable d'expulser l'antibiotique présent dans l'espace péri plasmique ou dans le cytoplasme hors de la cellule. Les mécanismes d'efflux observés chez les bactéries à Gram-positif ou à Gram-négatif. Les systèmes d'efflux peuvent être spécifiques d'un antibiotique ou d'une classe thérapeutique (ex : protéine CmlA qui excrète les phénicolés) ou se comporter comme des systèmes de résistance multiple conférant une résistance plusieurs groupes d'antibiotiques. (Yamashita SK et all.,2011)

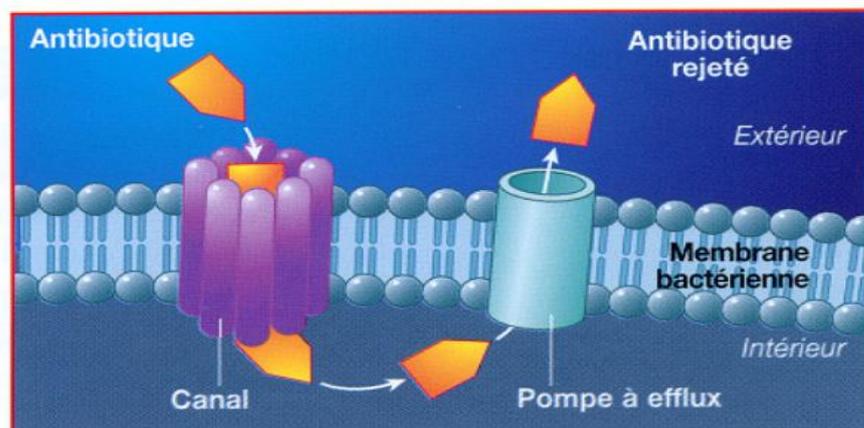


Figure 15 : le système d'efflux active. (M.Archambaud.,2009)

III-2 Résistances aux grandes familles d'antibiotiques

Les différentes familles d'antibiotiques sont touchées par les différents mécanismes de résistances présentés ci-dessus.

Le tableau ci-dessous synthétise quelques mécanismes retrouvés pour les familles d'antibiotiques les plus utilisées.

Tableau 2 : La résistance aux grandes familles d'antibiotiques

	Inactivation enzymatique	Modification de cible	Diminution de perméabilité	Efflux
β-lactamines	Plusieurs centaines de β -lactamases existent chez les bactéries. <i>Vous trouverez dans l'annexe 1, deux tableaux précisant les principales caractéristiques des β-lactamases, ainsi que leur action sur cette famille d'antibiotiques.</i>	- Par mutations -Par acquisition de gènes -Par hyperproduction de PLP Chez le staphylocoque, modification qualitative de la PLP2A, la rendant moins affine pour les β -lactames. Chez le pneumocoque, il peut y avoir jusqu'à 4 PLP sur 5 modifiées par recombinaison avec des PLP de streptocoques, naturellement résistants. Chez les entérocoques, il y a hyperproduction de la PLP5.	<i>P. aeruginosa</i> est résistant aux carbapénèmes par une mutation provoquant un déficit en porine D2 nécessaire à l'entrée de l'antibiotique. D'autres entérobactéries sont aussi devenues résistantes par ce mécanisme en y ajoutant une hyperproduction de céphalosporinases.	Chez <i>P. aeruginosa</i> , il y a surexpression de la pompe MexABM suite à des mutations survenues sur le gène régulateur. Ceci entraîne une résistance aux céphalosporines, aux carboxypénicillines et aux monobactames.

Aminosides	<ul style="list-style-type: none"> - Par les aminosides phospho-transférases (APH) - Par les aminosides adénylyl-transférases (ANT) - Par les aminosides acétyl-transférases (AAC). 	<ul style="list-style-type: none"> - Par altération des protéines ribosomales - Par modification au niveau de l'ARN ribosomal. Touche surtout la streptomycine et la gentamicine et est souvent rencontrée chez <i>H. influenzae</i>, <i>S. pneumoniae</i>, et <i>E. faecalis</i>. 	<p>Les streptocoques sont naturellement résistants aux aminosides.</p> <p>Ils ne possèdent pas de systèmes actifs dans leur membrane permettant la pénétration de l'antibiotique.</p> <p>Cette résistance est corrigée par les associations :</p> <ul style="list-style-type: none"> - aminoside + glycopeptide, lorsqu'elle s'exprime à un bas niveau - aminoside+β-lactame, qui est efficace en cas d'expression de bas niveau et de haut niveau. 	
-------------------	--	--	--	--

	Inactivation enzymatique	Modification de cible	Diminution de perméabilité	Efflux
Quinolones		Mutation des gènes des topo-isomérases provoquant le plus souvent des résistances de haut niveau.	Défaut de porines	Il y a surexpression des systèmes naturels d'efflux présents dans les bactéries (<i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i>). Touche particulièrement la ciprofloxacine et la norfloxacine, qui sont les quinolones les plus hydrophiles.
Glycopeptides		Chez certains entérocoques il y a altération du motif D-Ala-D-Ala, qui est le site de fixation des glycopeptides. On distingue 2 phénotypes de résistance acquise inductible : - Le phénotype VanA, plasmidique ou porté par un transposon - Le phénotype Van B,		

		chromosomique		
MLS	On décrit chez les staphylocoques des enzymes qui inactivent l'érythromycine, les streptogramines A, B et les lincosamides.	Des bactéries (staphylocoques, streptocoques, pneumocoques) peuvent acquérir le gène <i>erm</i> , qui code pour une méthylase. Cet enzyme est responsable de la méthylation de l'ARN ribosomal, cible des MLS, diminuant ainsi leur affinité.		C'est une résistance inductible, acquise via un plasmide. Le gène <i>mrsA</i> code pour une protéine d'efflux. Elle touche surtout les macrolides à 14 et 15 chaînons.

III-3 Bactéries Multi-Résistantes (BMR) et Bactéries Hautement Résistantes (BHR) :

Les BMR et BHR sont des bactéries qui sont devenues résistantes à de nombreuses familles d'antibiotiques, réduisant ainsi les possibilités thérapeutiques.

Bactéries Multi-Résistantes BMR :

Ce sont ses souches bactériennes résistantes à plusieurs familles d'antibiotiques pour lesquelles les possibilités thérapeutiques sont réduites et parfois anéanties.

On constate, en milieu hospitalier surtout, une recrudescence de la fréquence d'isolement de ces souches qui doivent être détectées rapidement et signalées car elles imposent aux services d'hospitalisation des mesures strictes pour éviter leur diffusion.

En outre, des recommandations très précises qui ont fait l'objet d'un consensus doivent être appliquées pour le traitement des infections dont ces souches sont responsables.

Certaines espèces bactériennes sont plus particulièrement concernées par cette multi-résistance.

❖ *Streptococcus pneumoniae*

De sensibilité diminuée à la pénicilline (PSAP pour pneumocoques de sensibilité anormale à la pénicilline) pour lesquels la CMI de la pénicilline est supérieure à 0,06 mg/l. Les souches pour lesquelles cette CMI dépasse 1 mg/l sont résistantes et cette résistance s'étend à la plupart des bêtalactamines dont la CMI doit être mesurée. On recommande un traitement associant glycopeptide et ceftriaxone ou cefotaxime.

Cette résistance est détectée au laboratoire en testant l'activité de l'oxacilline. Elle est due à une modification des PLP acquise par transformation.

❖ **Staphylocoques** méticillino-résistants (**Staph. méti R ou SARM**)

Dont la fréquence varie selon les sites hospitaliers. Les pourcentages signalés en France oscillent entre 10 et 60%. Cette résistance s'étend à toutes les bêtalactamines et aux fluoroquinolones. Restent actifs les glycopeptides, les synergistines et moins fréquemment les autres antistaphylococciques : rifampicine, acide fusidique et fosfomycine.

Le traitement recommandé des infections à Staph. Méti R est une association glycopeptide-aminoside ou autres antistaphylococciques testés actifs sur l'antibiogramme mais toujours en association

Le mécanisme responsable de cette résistance est une modification des PLP. On la détecte en testant l'oxacilline.

❖ Les entérobactéries et souches de *Pseudomonas*

Productrices de céphalosporinase dérégulée. Ces souches sont résistantes aux bêtalactamines jusqu'aux uréidopénicillines, carboxypénicillines, C3G et monobactames. Seul l'imipénème reste actif ainsi que les dernières C3G : cefpirome et cefépime.

Pour traiter les infections provoquées par ces souches, on utilise les bêtalactamines sus-citées ou une fluoroquinolone en association avec un aminoside actif.

L'hyperproduction de céphalosporinase est due à une mutation atteignant le gène régulateur.

✓ Les *Pseudomonas*

sont résistants aux pénicillines A, G et M, aux C1G et C2G et à la plupart des C3G. Sont acifs les carboxypénicillines, les uréidopénicillines et les céphèmes ainsi que certaines C3G dites "antipyocyaniques" telles que cefsulodine, cefépime et cefpirome.

Les souches hyperproductrices de céphalosporinase sont plus résistantes, en particulier aux carboxy et uréidopénicillines. Enfin, certaines souches sont résistantes à l'imipénème par un mécanisme d'imperméabilité.

✓ Les entérobactéries

Productrices de bêtalactamase à spectre étendu (BLSE), principalement *Klebsiella* et *Enterobacter* mais parfois *Escherichia coli*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Proteus*, résistent à toutes les bêtalactamines sauf à l'imipénème et aux cephamycines. Cette bêtalactamase plasmidique est inactivée par les inhibiteurs de bêtalactamase.

Les infections sévères dues à ces souches sont traitées par imipénème ou mérépénème associé à un aminoside actif.

Pour les infections moins graves, on peut utiliser une céphamycine ou une céphalosporine associée à un produit contenant un inhibiteur de bêtalactamase.

La détection de ces souches doit être rapide car la résistance de ce type diffuse rapidement. On le fait en testant côte à côte une C3G et une association contenant de l'acide clavulanique : on observe une image de synergie d'activité entre les deux disques donnant la classique image en "bouchon de champagne".

❖ Les *Acinetobacter*

Et en particulier l'espèce *baumannii* résistent naturellement à de nombreux antibiotiques (pénicillines, céphalosporines, aminosides et quinolones). Les produits le plus souvent actifs sont l'imipénème et les carboxypénicillines ou uréidopénicillines associées à un inhibiteur. Ces produits doivent être utilisés en association.

Les BHR sont des bactéries porteuses de résistances acquises et émergentes :

- Les entérobactéries productrices de carbapénémases (ECP)

Les ECP (principalement, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*) sont résistantes à l'ensemble des β -lactamines y compris les carbapénèmes. Ces souches bactériennes associent très souvent une céphalosporinase ou une BLSE à une carbapénémase.

Les infections qu'elles provoquent sont très souvent liées à un séjour à l'étranger ou à un séjour en établissement de soin à l'étranger.

Le panel thérapeutique se retrouve alors limité à la tigécycline, la colistine, les polymyxines, la fosfomycine, certains aminosides et certaines quinolones, avec des associations synergiques.

- Les entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG ou ERV)

III-4 Les moyens de lutte contre l'augmentation des résistances aux antibiotiques :

La propagation des bactéries multirésistantes et l'absence de nouveaux antibiotiques font courir un risque d'impasse thérapeutique de plus en plus fréquent. Pour faire face à cette situation, l'idée n'est pas de trouver une solution permettant d'éviter l'apparition de résistances, car les bactéries trouveront toujours un moyen de s'adapter. Il convient plutôt de préserver le plus longtemps possible l'efficacité des antibiotiques disponibles.

III-4-1 Prévenir ou limiter la dissémination des bactéries résistantes

Depuis plus de quinze ans, des stratégies visant à contrôler la résistance aux antibiotiques en milieu hospitalier ont été proposées. Elles concernent surtout la transmission croisée des bactéries résistantes de malade à malade lors des soins et reposent essentiellement sur l'identification des malades porteurs de bactéries résistantes (les réservoirs), les techniques de prévention de la transmission (lavage des mains, politique de désinfection et d'élimination des déchets, antisepsie), mesures techniques dont l'application est favorisée par des décisions organisationnelles (séparation des malades porteurs et des malades indemnes).

III-4-2 Lutte contre la pression de sélection :

A. Réduire la consommation d'antibiotiques

Il est nécessaire de réduire la consommation d'antibiotiques pour baisser la pression de sélection qui pèse sur les bactéries. Grâce aux plans de rationalisation des prescriptions et aux campagnes de sensibilisation destinées au grand public, la consommation de ces médicaments a chuté de 16 % entre 2000 et 2009.

Dans ce contexte, il est important que les médecins puissent distinguer les infections virales des infections bactériennes : si l'infection est virale, l'antibiotique est inutile. Des tests de dépistage rapide existent pour les angines.

B. Utilisation judicieuse des antibiotiques

L'émergence de résistance, bien qu'étant un phénomène naturel d'adaptation des micro-organismes à leur environnement, peut être accélérée par divers facteurs. Toute mauvaise utilisation des antimicrobiens, tout usage abusif et traitement trop court, toute posologie insuffisante, activité trop faible et maladie ne relevant pas du médicament en question renforcent considérablement la probabilité que la bactérie ou d'autres micro-organismes s'adaptent et se multiplient au lieu de disparaître.

L'usage éclairé d'antibiotiques se définit comme étant la sélection optimale de l'agent, de la dose et de la durée du traitement antibactérien résultant en la meilleure évolution clinique en termes de thérapie ou de prévention, avec le moins de toxicité et d'impact sur la résistance.

C. Control de l'usage des antibiotiques en milieu vétérinaire

L'utilisation d'antimicrobiens dans le secteur agroalimentaire contribue au fardeau environnemental de la résistance, puisque des populations bactériennes comportant de nombreuses souches résistantes aux antibiotiques sont libérées dans les excréments. Le transfert d'agents pathogènes résistants des animaux aux êtres humains peut aussi se faire par voie de contact direct ou au moyen d'eau ou de nourriture contaminées et permettre le transfert de gènes de résistance aux bactéries humaines.

III-4-3 Nouveaux antibiotiques :

De nouveaux antibiotiques sont nécessaires pour lutter contre les bactéries multirésistantes. Mais les incitations publiques à une moindre consommation ont découragé les laboratoires pharmaceutiques d'investir dans cette voie de recherche et l'arrivée de nouveaux antibiotiques a fait cruellement défaut au cours des dernières années. C'est pourquoi l'Innovative Medicines Initiative (programme européen) a lancé en mai 2012 « New Drugs 4 Bad Bugs », un programme de recherche disposant de 223 millions d'euros pour le développement de nouveaux médicaments. L'objectif est d'accélérer le développement clinique d'antibiotiques pour les bactéries résistantes prioritaires, notamment les entérobactéries.

III-4-4 Autres voies thérapeutiques :

Concernant les alternatives aux antibiotiques, des développements sont en cours notamment sur :

- les vaccins anti-bactériens (Sanofi-Aventis a une collaboration avec deux sociétés de biotechnologie américaines pour le développement de deux vaccins),
- les agents chimiques qui peuvent bloquer l'action des antibiotiques (la société française DaVolterra travaille entre autres sur cette alternative)
- l'utilisation de probiotiques pour prévenir l'apparition d'infections résistantes.

Certaines de ces alternatives ne sont pour le moment qu'à un stade très précoce de développement.

- Des chercheurs tentent d'inhiber l'action des enzymes bêta-lactamases produites par certaines bactéries, qui les rendent résistantes aux antibiotiques de la famille des bêta-lactamines (comme les céphalosporines de 3ème et de 4ème génération). Un tel inhibiteur est actuellement en cours de développement.
- D'autres équipes tentent de développer des thérapies « antivirulence ». L'objectif n'est plus de tuer la bactérie responsable de l'infection, mais de bloquer les systèmes qui la rendent pathogène pour l'homme. Des antitoxines dirigées contre certaines toxines bactériennes sont à l'étude, ainsi qu'une

molécule permettant de bloquer la cible du mécanisme de virulence du méningocoque. Toutefois, l'utilisation de ces produits est encore en phase expérimentale.

- La phagothérapie les phages (longtemps utilisés puis abandonnés, ils suscitent aujourd'hui un regain intérêt), mais dans laquelle tout reste à faire. Elle consiste à éliminer les bactéries grâce à des phages.
- Ces derniers sont des virus qui infectent spécifiquement certaines bactéries, s'y reproduisent puis les détruisent en libérant les nouveaux phages produits. Cette spécificité permet d'éliminer les bactéries pathogènes sans affecter les autres, contrairement aux antibiotiques à spectre large qui sont couramment utilisés.
- Le développement industriel de cocktails de phages, préparés à l'avance ou « sur-mesure » pour lutter contre une bactérie spécifique, paraît complexe. Néanmoins, un essai visant à évaluer cette stratégie dans le traitement des infections cutanées provoquées par les bactéries *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients brûlés a été lancé en juin 2013.

Une collaboration multidisciplinaire et la mise sur pied d'un programme de surveillance efficace de l'usage des antimicrobiens devraient être intégrées dans les objectifs d'amélioration de la qualité des soins dans tous les établissements de santé.

Conclusion :

Les médicaments antibactériens sont au départ des substances naturelles générées par des champignons mais aussi par certaines bactéries pour se défendre contre les autres bactéries. Comme nous venons de le voir, il existe une multiplicité de mécanismes biochimiques et de systèmes génétiques permettant aux bactéries d'échanger de divers gènes dont ceux de la résistance et d'échapper à l'activité des antibiotiques. Cette diversité, combinée à l'utilisation exagérée et abusif d'antibiotiques pour les maladies humaines et animales peuvent aboutir à l'émergence des bactéries résistantes à ces médicaments. La résistance aux antimicrobiens est un problème complexe dû à de nombreux facteurs liés entre eux. Une action coordonnée s'impose pour maintenir au minimum l'émergence et la propagation de cette résistance. En effet, l'évolution de la résistance des bactéries aux antibiotiques a entraîné des mutations dans la flore bactérienne. On assiste ainsi à l'émergence de bactéries multirésistantes responsables d'infections nosocomiales. Ces dernières peuvent avoir des conséquences graves sur le pronostic vital des malades et entraîner une augmentation de la durée d'hospitalisation et des frais annexes. Alors il est impératif de surveiller les phénotypes de résistance des agents infectieux à l'hôpital. La surveillance régulière de la résistance aux antibiotiques et la connaissance de l'écologie bactérienne de l'hôpital sont indispensables pour supporter le choix de traitements efficaces et adaptés à l'épidémiologie locale, limiter l'émergence et la diffusion des souches multirésistantes et préserver les molécules les plus actives.

La recherche de nouvel antibiotique selon de nouveaux paradigmes doit s'intéresser aux fonctions que ces molécules ont dans la nature, à leurs relations avec les populations résistantes, et où et comment les trouver.

Références bibliographique

- BENAICHE R., BOUDECHICHE R., TOUAHRIA A .**2007 . Les générations d'antibiotiques. Mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme d'Ingénieur d'Etat en biologie, Université du 8 Mai 1945, Guelma ,55p.
- BERGOGNE B., DELLAMONICA P.**1995, Antibiothérapie en pratique clinique. Edition : Masson. Paris 17-32.
- BOULAHBAL F., HACHEMI O., MALEK N., DALILA T., FATIMA A., OUARDIA A.Y., SAID D., MUSTAPHA T., DJAMEL Y., MOHAMED Y., MOHAMED S.** 1986. Microbiologie S1 Clinique.
- CARLIA.**1983.Microbiologie générale. 1^{ère} Edition de Back et Larciens, 114p.
- FLANDROIS., CHOMARAT M., PAGER K.**1988. Bactériologie médicale. Edition : Doin. 362p.
- LAVIGNE J.P.** 2007. Bactériologie. Edition : Collège des universitaires, paris, 80p.
- NICKLN J., GRAEME-COOK K., PAGET T., KILLINGTON R.** 2000. Essentiel en microbiologie. *Berti*, 365p.
- PEQUIGNONT H.**1975. Pathologie Médicale. Paris : Masson, 1658 p.
- SIMON P et MEUNIER R.** 1970. Microbiologie industrielle et génie biochimique. Edition : Masson et Cie. 128 p.
- BERGERON L, CARLE S, MICHEL M C, THIRION D.** 2009. Le cadre de référence provincial pour le parrainage des antimicrobiens en établissement de santé : encore des voeux pieux ? *Pharmactuel*, Vol. 42, 22-32p.
- YAHY M.** 1997. L'antibiotique spécifique adapté. Edition : *Berti*.36-44p.
- YALA D., MERAD A.S., MOHAMMEDI D., OUAR KORICH M.N.** 2001. Résistance bactérienne aux Antibiotiques. *Médecine de Maghreb*. Vol, 91,14p.
- Thuong M, Zahar J-R, Cohen Y.** 2001. GRILLE DE SURVEILLANCE DE LA PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES EN REANIMATION, *Epidémiol et santé*, 39, France, 15p. [<http://aeema.vetalfort.fr/public/pdf/revue/39.04.pdf>] (15/ 03 /2014).

Hanberger H, Garcia-Rodriguez J, Gobernado M, Goossens H, Nilsson LE, Struelens M, et al.,1999. Antibiotic susceptibility among aerobic Gram-negative bacilli in Intensive Care Units in 5 European countries. JAMA .Vol, 281:67-71.

Monnet DL, Archibald LK, Phillips L, Tenover FC, McGowan JE, Gaynes R.,1998 Antimicrobial use and resistance in eight US hospitals: complexities of analysis and Modeling. Infect. Control. Hosp. Epidemiol.Vol,19:388-94.

Pierre Servais, Stéphanie Duchateau et Sophie Reis., 2012 « Evaluation de la résistance aux antibiotiques des bactéries E. coli dans les eaux du bassin de la Seine ». Ecologie des Systèmes Aquatiques, Université Libre de Bruxelles, Campus Plaine, CP 221, 1050 Bruxelles. Vol, 1. p9.

Dr Jacques Choucair., 2012 Prescription des antibiotiques en communautaire, Beyrouth. p26.[<http://www.hdf.usj.edu.lb/imag/clin/14/6%20Prescription%20antibiotiques%20en%20communautaire>] (07/ 01 /2014).

DAHAN M, HANOTAUX P, DURAND F et LIEBERT F. 2013. Encadrement des pratiques commerciales pouvant influencer la prescription des antibiotiques vétérinaires .RAPPORT - IGAS, RAPPORT N°RM2013-078P/IGF2013-M-006-02/CGAAER N°13014.p123.

Vera VON GUNTEN., 2004.Optimisation de l'utilisation des antibiotiques en milieu hospitalier : impact des services pharmaceutiques dans une approche interdisciplinaire .Thèse. Faculté des Sciences de l'Université de Genève. Doctorat en sciences, mention sciences pharmaceutiques. p140.

ANDEM., 1996 ; Prescription d'antibiotiques en odontologie et stomatologie. In Recommandations et références dentaires. Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale .Vol, 105-156.

Guillemot D, Maison P, Carbon C, Balkau B, Vauzelle-Kervodrean F, Sermet C, Bouvenot G, Eschwege E., 1998. Trends in antimicrobial drug use in the community between 1981 and 1992 in France. J Infect Dis .Vol, 177 : 492-6.

Saint Denis., 1998. Observatoire National des Prescriptions et Consommations des Médicaments. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé - Etude de la prescription et de la consommation des antibiotiques en ambulatoire. p182

Lecomte T, Paris V., 1994 Centre de Recherche, d'Etude et de Documentation de l'Economie de la Santé. Consommation de pharmacie en Europe, 1992 (Allemagne, France, Italie, Royaume-Uni).CREDES. Vol, n° 1048.

Dr M Lapeyre-Mestre., 2012. Service de Pharmacologie P2-Rangueil Antibiotiques : aspects pharmacologiques. p48. [http://microbiologie.univ_tours.fr/ue_libre_antibiotiques.pdf] (10/ 02 /2014).

M. Archambaud., 2009.Bactériologie-Hygiène CHU Rangueil Toulouse Mars.p38. [<http://www.fstm.ac.ma/cours/MEDICAMENTS%20ANTIBIOTIQUES.pdf>] (21/ 12 /2014).

ADAM F. ET DROUILLARD I., 2003. Sulfamides et associations. Encycl Méd Chir, Maladies infectieuses, Vol, 8-004-A-10 :9 p.

AUCKENTHALER R. ,1995 . Activité antibactérienne. Spectre. Mode d'action. Cibles bactériennes. In : Antibiothérapie en pratique clinique. BERGOGNE-BEREZIN E., DELLAMONICA P. Masson .Vol, P17-32

BRYSKIER A., 1999. Fluoroquinolones (II) Usage en thérapeutique et tolérance. Encycl Méd Chir, Maladies infectieuses, Vol, 8-004-B-11 :14 p.

CATTOIR V., 2006. Chloramphénicol, fosfomycine, acide fusidique et polymyxines. In : ANTIBIOGRAMME COURVALAIN.P, LECLERCQ.R, BINGEN.E 2ème édition : Vol, P349-364

LE MINOR L., VERON M., 1989. Bactériologie Médicale, Flammarion Vol, 1107 p.

POYART C., 2006. Tétracyclines. In : ANTIBIOGRAMME COURVALAIN.P, LECLERCQ.R, BINGEN.E 2ème édition : Vol, P325-334

RABAUD C et MAY T., 2000. Acide fusidique. Encycl Méd Chir, Maladies infectieuses, 8-004-J-20 : Vol, 3 p.11.

RABAUD C et MAY T., 2007. Glycopeptides. Encycl Méd Chir , Maladies infectieuses, 8-004-L-10: 7 p.

Hedi Mammeri., 2012, Service de Bactériologie, CHU Amiens. MODE D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES. p40. [http://www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/ECN/38-ECN-item_173.pdf] (20/ 11 /2013).

Jean-Didier CAVALLO., 1999. Modes d'action et résistance bactérienne aux antibiotiques. *Ecole du Val-de-Grâce*; 43:1379-1382. 72p
[http://www.invs.sante.fr/publications/2004/raisin_081104/etude_raisin.pdf] (25/ 12 /2013).

Justine Gellen., 2008. << Pharmacologie et Thérapeutique >> Lariboisière Service de médecine interne A. UE2.11, S3. p730 [<http://www.medecine.upstlse.fr/pcem2/bacteriologie/atb%20action%202009.pdf>] (04/ 01 /2014).

Lapouge Alice., 2011. Les antibiotiques : structure, mode d'action, mécanismes de résistance. Plage horaire : PCEM2 . Enseignant : Pr. C. Bebear UE : De l'agent infectieux à l'hôte – Bactériologie. p17.pdf.

Jean-Pierre Marcel., 2004. Société Française de Microbiologie 191 rue de Vaugirard, Paris 15, France. p14.

Julian E. Davies., 2009. University of British Columbia, Canada 4428 6th Avenue West. Vancouver. British Columbia V6R 1V3. *Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 24, (3), p 413.

D. YALA, A.S. MERAD D. MOHAMED, M.N. OUAR KORICH., 2001. Classification et mode d'action des antibiotiques. *Médecine du Maghreb* n°91 p8.

Prescott, J.F., 1999. Antimicrobial Chemotherapy, in *Veterinary microbiology*, D.C. Hirsh, Editor, Blackwell Science, Inc. p. 29.

LOZNIEMSKI A., RABAUD C., Nancy Juillet., 2010. RESISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES . Infections associées aux soins Fiches conseils pour la prévention du risque infectieux – Infections associées aux soins. p4.
[<http://www.bacteriologie.net/generale/resistanceantibiotiques.html>] (03/ 01 /2014).

A CAR ET COLL., 2009. Résistance aux antibiotiques : une perspective aux antibiotiques : une perspective écologique à un vieux problème. *Bull Soc Fr Microbiol. Biochimie de la résistance* (P Plésiat) in *Antibiogramme* Ed Eska, 21ème édition 2006. Génétique de la résistance (I Podglalen) in *Antibiogramme* Ed Eska, 21ème édition 2006. 276(1667): 2521-2530. [<http://nosobase.chu-lyon.fr/Nosotheme/antibiotique/Nosotheme8.pdf>] (09/ 03 /2014).

PHILIPPON.A., 2007. RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES MECANISMES.Faculté de Médecine Paris Descartes. [[http://www.ibacterionet.org/université paris descartes p54.pdf](http://www.ibacterionet.org/université%20paris%20discartes%20p54.pdf)] (03/04/2014).

Favet.M., 2013. ANTIBIOTIQUES ET RÉSISTANCE BACTÉRIENNE. Séminaire de Bactériologie 7, offensives et contre-offensives p14.

Françoise Van Bambeke, Dr Sc. Pharm. Paul Tulkens, Dr. Méd., 2008 .Pharmacologie et Pharmacothérapie Anti-infectieuse. Antibiotiques, Antifongiques. Syllabus national belge de pharmacologie. Unité de Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire. Université catholique de Louvain.D'Etienne Sonveaux .p212 .

Pr Stahl., 2002. Claire Wintenberger. Interne – Service Maladies Infectieuses, Grenoble. Fluoroquinolones .p74.

PRESCOTT, J.F., 2000. Antimicrobial drug resistance and its epidemiology, in Antimicrobial therapy in veterinary medicine, J.F.B. Prescott, J. D.; Walker, R. D., Editor., Iowa State University Press. Vol. 27-49.

PRESCOTT J.F, J.D. BAGGOT AND R.D. WALKER., 2000 .Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine. Third ed: Iowa State University Press. P. 509-14.

JOSET F, GUESPIN-MICHEL J., 1993. Prokaryotic genetics: genome organization, transfer and plasticity. Blackwell Pub, Williston, Vermont, USA.p30.

TRIEU-CUOT, P., C. CARLIER, AND P. COURVALIN., 1988. Conjugative plasmid transfer from *Enterococcus faecalis* to *Escherichia coli*. J Bacteriol 170:4388-91.

Prescott, L. M., Harley, J.P., Klein, D.A., 2004. Microbiology. McGraw-Hill Higher Education.

McClintock, C. B., 1998. The origin and behavior of mutable loci in maize. Proc Natl Acad Sci U S A 36:344-55.

Bowen, N. J., and I. K. Jordan., 2002. Transposable éléments and the évolution of eukaryotic complexity. Curr Issues Mol Biol 4:65-76.

Rosser, S. J., and H. K. Young., 1999. Identification and characterization of class 1 intégrons in bacteria from an aquatic environment. J Antimicrob Chemother **44:11-8**.

Stokes, H. W., and R. M. Hall., 1989. A novel family of potentially mobile DNA éléments encoding site-specific gene-integration functions: intégrons. *Mol Microbiol* 3:1669-83.

Clark, N. C, O. OIsvik, J. M. Swenson, C. A. Spiegel, and F. C. Tenover., 1999. Détection of a streptomycin/spectinomycin adenylyltransferase gène (aadA) in *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 43:157-60.

Kazama, H., H. Hamashima, M. Sasatsu, and T. Arai., 1998. Distribution of the antiseptic-resistance gènes qacE and qacE delta 1 in gram-negative bacteria. *FEMS Microbiol Lett* 159:173-8.

Nesvera, J., J. Hochmannova, and M. Patek., 1998. An integron of class 1 is présent on the plasmid pCG4 from gram-positive bacterium *Corynebacterium glutamicum*. *FEMS Microbiol Lett* 169:391-5.

Centron, D., and P. H. Roy., 2002. Présence of a group II intron in a multiresistant *Serratia marcescens* strain that harbors three intégrons and a novel gène fusion. *Antimicrob Agents Chemother* 46:1402-9.

Hall, R. M., and C. M. Collis., 1995. Mobile gène cassettes and intégrons: capture and spread of gènes by site-specific recombination. *Mol Microbiol* 15:593-600.

Giuliani, F., J. D. Docquier, M. L. Riccio, L. Pagani, and G. M. Rossolini., 2005. OXA-46, a new class D beta-lactamase of narrow substrate specificity encoded by a blaVIM-1-containing integron from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate. *Antimicrob Agents Chemother* 49:1973-80.

Recchia, G. D., and R. M. Hall., 1995. Gène cassettes: a new class of mobile élément. *Microbiology* 141 (Pt 12):3015-27.

Léon, G., and P. H. Roy., 2003. Excision and intégration of cassettes by an integron integrase of *Nitrosomonas europaea*. *J Bacteriol* 185:2036-41.

Davey P, Parker S., 2012. Cost-effectiveness of once-daily oral antimicro-bial therapy. *J clin Pharmacol* ; 32: 706- 10.

Lewis R., 2014. The rise of antibiotic-resistant infections. US Food and Drug Administration. (<http://www.fda.gov/fdac/features/795-antibio.html>)

- M.Archambaud.**, 2009.la boratoire bactériologie-Hygiène CHU rangueil Toulouse.p55.
- Davies, J.**, 1994. Inactivation of antibiotics and the dissemination of résistance genes. *Science* 264:375-82.
- Shaw, K. J., P. N. Rather, R. S. Hare, and G. H. Miller.** 1993. Molecular genetics of aminoglycoside résistance gènes and familial relationships of the aminoglycoside-modifying enzymes. *Microbiol Rev* 57:138-63.
- Dowson, C. G., T. J. Coffey, and B. G. Spratt.** 1994. Origin and molecular epidemiology of penicillin-binding-protein-mediated résistance to beta-lactam antibiotics. *Trends Microbiol* 2:361-6.
- Sanders CC, sanders WE Jr .**,2012.B-lactam resistance in gram-negative bacteria: global trends and clinical impact. *Clin Infect Dis*;15:824-39.
- Shlaes, D. M., and L. B. Rice.,** 1994. Bacterial résistance to the cyclic glycopeptides. *Trends Microbiol* 2:385-8.
- Yoshida, H., T. Kojima, J. Yamagishi, and S. Nakamura.,** 1988. Quinolone-resistant mutations of the *gyrA* gène of *Escherichia coli*. *Mol Gen Genêt* **211:1-7**.
- Sanders CC, sanders WE Jr.,** 2012. B-lactam resistance in gram-negative bacteria: global trends and clinical impact. *Clin Infect Dis*;15:824-39.
- Kohler, T., M. Michea-Hamzehpour, S. F. Epp, and J. C. Pechere.,** 1999. Carbapenem activities against *Pseudomonas aeruginosa*: respective contributions of OprD and efflux Systems. *Antimicrob Agents Chemother* 43:424-7.
- Yamashita SK, Louie M, Simor AE, Rachlis A.,** 2011 Microbiological surveillance and parenteral antibiotic use in a critical care unit. *Can J Infect Dis*;11:107-11.
- Bissonnette, L., S. Champetier, J. P. Buisson, and P. H. Roy.,** 1991. Characterization of the nonenzymatic chloramphenicol résistance (*cmlA*) gene of the *In4* integron of *Tnl696*: similarity of the product to transmembrane transport proteins. *J Bacteriol* 173:4493-502.
- MARGER, M. D., AND M. H. SAIER, JR.,** 1993. A major superfamily of transmembrane facilitators that catalyse uniport, symport and antiport. *Trends Biochem Sci* 18:13-20.

Dinh, T., I. T. Paulsen, and M. H. Saier, Jr., 1994. A family of extracytoplasmic proteins that allow transport of large molecules across the outer membranes of gram-negative bacteria. *J Bacteriol* 176:3825-31.

Saier, M. H., Jr., R. Tain, A. Reizer, and J. Reizer., 1994. Two novel families of bacterial membrane proteins concerned with nodulation, cell division and transport. *Mol Microbiol* 11:841-7.

Higgins, C. F., 1992. ABC transporters: from microorganisms to man. *Annu Rev Cell Biol* 8:67-113.

Saier, M. H., Jr., I. T. Paulsen, and A. Matin., 1997. A bacterial model system for understanding multi-drug resistance. *Microb Drug Resist* 3:289-95.

F. JEHL, M. CHOMARAT, M. WEBER, A., 2004. De l'antibiogramme à la prescription, GERARD deuxième édition.

Site d'internet

http://www.ifr48.com/IMG/pdf/copie_de_diapo.pdf (Consulté le 3/03/2014)

[http : facmed. Univ-rennes1.fr/wkf/stock/RENNES201004111309cmicheleMecanismes d'action des antibiotiques PYDONNIO.pdf](http://www.facmed.univ-rennes1.fr/wkf/stock/RENNES201004111309cmicheleMecanismes_d'action_des_antibiotiques_PYDONNIO.pdf) (consulté 3/03/2014)

<http://www.biocentric.com/publications/AFSSAPS%20%20prescriptions%20des%20antibiotiques%20en%20odontologie%20et%20stomatologie.pdf>

<http://www.creapharma.ch/antibiotique-definition.htm>

<http://www.sante.dz/aarn/classification.pdf>

<http://medicament.comprendrechoisir.com/comprendre/medicament-antibiotique>

<http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/antibiotique/11230>

<http://www.fda.gov/cvm/antiresistvideo.htm> **image**

<http://www.inserm.fr/dossiers-d-information/multiresistance-bacterienne> (BHR)

<http://www.advin.org/documentation-specialisee/bacteries-multiresistantes-de-quoi-s-agit-il.html>

<http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2013/Surveillance-des-bacteries-multiresistantes-dans-les-etablissements-de-sante-en-France>

http://www.invs.sante.fr/surveillance/enterobactries/situation_07012011.htm

http://www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/ECN/38-ECN-item_173.pdf

[http://www.rivm.nl/earss/result/Rôle des antibiotiques dans l'émergence de la résistance](http://www.rivm.nl/earss/result/Rôle_des_antibiotiques_dans_l'émergence_de_la_résistance). Site NoSoBase (Nosothème n° 8 – Mars 2009)

<http://facewho.net/buscar?cx=partner-pub8563978294670768:s01lryumlv:10&ie=ISO-88591&q=&sa=Buscar&siteurl=facewho.net/>

Résumé

L'usage abusif des antibiotiques est responsable en grande partie de la résistance bactérienne aux antibiotiques. Cette résistance est une réalité présente et une menace pour l'avenir par son impact sur la morbidité et la mortalité.

L'objectif de notre étude est consacré à définir les principaux mécanismes de la résistance aux antibiotiques, de comprendre les modes d'acquisition de cette résistance sur le plan génétique, et finalement d'identifier les mesures de lutte contre la propagation et l'émergence des souches résistantes.

Parmi les stratégies de prévention, l'usage optimal des antibiotiques constitue la pierre angulaire de la réduction de l'antibiorésistance. La lutte contre les infections et les mesures préventives contribueraient également à limiter la propagation des souches bactériennes résistantes.

Mot clés : résistance aux antibiotiques, mécanisme, prévention, souche bactérienne.

Abstract

The misuse of antibiotics is largely responsible for bacterial resistance to antibiotics. This resistance is a present reality and a threat to the future through its impact on morbidity and mortality.

The aim of our study is devoted to definition of the main mechanisms of resistance to antibiotics, to understand the genetic acquisition modes of resistance and finally to identify the control measures against the spread and emergence of resistant strains.

Among prevention strategies, optimal use of antibiotics is the cornerstone of reducing antibiotic resistance. The fight against infections and preventive measures also help to limit the spread of resistant bacterial strains.

Keywords: antibiotic resistance, mechanism, prevention, bacterial strain.

المخلص

سوء استخدام المضادات الحيوية هي المسبب الرئيسي في انتشار مقاومة الجراثيم للمضادات الحيوية. هذه المقاومة تمثل واقعا وتهديدا للمستقبل من خلال تأثيرها على معدلات الاعتلال والوفيات.

والهدف من دراستنا هو تحديد الآليات الرئيسية لمقاومة المضادات الحيوية، لفهم أساليب المقاومة اقتناء وراثيا، وأخيرا التعرف على تدابير المكافحة ضد انتشار وظهور سلالات مقاومة.

من بين استراتيجيات الوقاية يوجد الاستخدام الأمثل للمضادات الحيوية وهو يمثل حجر الزاوية في الحد من مقاومة المضادات الحيوية. مكافحة العدوى والتدابير الوقائية يساعد أيضا على الحد من انتشار سلالات بكتيرية مقاومة.

الكلمات المفتاح: مقاومة للمضادات الحيوية، الآليات، الوقاية، سلالات بكتيرية.