

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
**République Algérienne Démocratique et Populaire**

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**

Université Frères Mentouri Constantine  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de MICROBIOLOGIE

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة  
كلية علوم الطبيعة والحياة  
قسم الميكروبيولوجيا

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master**

**Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie**  
**Filière : Sciences biologique**  
**Spécialité : Ecologie microbienne**

N° d'ordre :  
N° de série :

Intitulé :

---

**Antibiorésistance et alternatives aux antibiotiques conventionnels**

---

**Présenté par :** BIRECHE Imane  
HADERBACHE Hiba Hadile

**Le 22/06/2023**

**Jury d'évaluation :**

**Président :** Mr. BOUDEMAGH Alaoueddine (Prof. UFM, Constantine 1)  
**Encadrante :** Mme. LIFA Maroua (MAB, UFM, Constantine 1)  
**Examinatrice :** Mme ABDELAZIZ Ouided (MCB - UFM, Constantine 1)

**Année universitaire**  
**2022 – 2023**

## *Remerciement*

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

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

Nos vifs remerciements vont également aux membres de jury qui ont bien voulu accepter d'examiner et de juger ce modeste travail :

Monsieur **BOUDEMAGHE** Alaou Eddine, Professeur à l'Université des Frères Mentouri Constantine 1, et Madame **ABDELAZIZ Ouided**, Maitre de Conférence à l'Université des Frères Mentouri Constantine 1.

Nos remerciements s'adresse également à tous les professeurs et les enseignants de la faculté SNV, Université des Frères Mentouri Constantine 1 qui nous ont beaucoup encouragé et soutenu depuis le début de nos premiers cycles d'étude jusqu'à la fin de la cinquième année universitaire.

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

## *Dédicace*

Je dédie ce mémoire à

Mes parents qui m'ont permis de poursuivre mes études et m'ont soutenu tout au long de ces nombreuses années. Merci pour votre confiance à moi, merci pour vos encouragements qui m'ont donné vraiment la force pour continuer et surtout merci pour votre amour, je suis fière d'être votre fille, vous êtes ma vie.

Mes sœurs (*HADJER, ASMA, ISRAA, RAGHAD*) et mes frères (*ABDERAHMAN* et *JOUD*) qui m'ont toujours encouragé et soutenue.

Le plus beau cadeau que m'a donné l'université, mon bras droit, ma sœur *SIRINE*, avec qui nous avons ri et pleuré ensemble. Je t'aime très fort et merci pour tout. Heureusement tu es ma meilleure amie pour toujours

*HADIL*, qui a un bon cœur et un sourire merveilleux qui ne quitte jamais son visage, et qui a toujours été à mes côtés à tout moment

Mes grands parents que dieu le protège

Mes cousins et mes cousines

Tous mes amis et collègues spécialement les plus beaux jumeaux du monde (*AHLAM* et *OUMNIA*) je vous aime mes sœurs.

Toutes les personnes qui m'ont soutenu et assisté tout au long de ma vie et que je ne saurais nommer

***IMANA.***

## *Dédicace*

Je dédie ce travail

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

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

A la mémoire de mon grand-père, à qui je dois tout tant le souvenir de ses conseils de son soutien dans les moments importants de ma vie et de ses encouragements qui m'ont permis d'aller de l'avant et d'atteindre mes objectifs aucun hommage ni remerciement ne saurait être suffisant.

A mes deux chères sœurs Dania et Titi A mon petit frère Moumou.

A mes oncles et surtout mon cher oncle MALIK, mes tantes, cousins cousines paternelles et maternelle.

A mes très chères amies : Kinda, Souha, Zahra, Sara, Maissa et rawane.

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

**Hiba hdb**

## Résumé

La découverte des antibiotiques au 20<sup>ème</sup> siècle et leur utilisation injustifiée dans d'autres domaines a favorisé l'émergence des bactéries multi-résistantes. L'évolution dynamique de la multi-résistance aux antibiotiques demeure un sujet alarmant et d'actualité due à la pression de sélection liée à l'usage inapproprié des anti-infections. Comprendre les mécanismes développés pour échapper à l'action des antibiotiques et le mode de transmission de la résistance est essentiel pour pouvoir développer des stratégies alternatives et efficaces de lutte contre les bactéries multi-résistantes. Notre travail s'inscrit dans cette perspective et porte sur les différents mécanismes utilisés par les bactéries pour la résistance aux antibiotiques, tels que l'inactivation enzymatique de l'antibiotique, la modification ou le remplacement de la cible de celui-ci, l'efflux actif, etc. Nous avons aussi évoqué quelques exemples de bactéries multi-résistantes largement distribuées, notamment les *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM), les *Enterococcus* résistants à la vancomycine (ERV) et les *Streptococcus pneumoniae* résistants à la pénicilline. Nous abordons également les différentes stratégies alternatives pour lutter contre les bactéries multi-résistantes. Il s'agit de la thérapie phagique, les peptides antimicrobiens, les huiles essentielles et les nanoparticules. Les nouvelles stratégies de lutte contre l'antibiorésistance suscitent un intérêt croissant vu qu'elles présentent l'avantage d'être spécifiques, sûrs, moins susceptibles que les antibiotiques conventionnels d'induire une résistance, présentent un large spectre d'activité contre un large éventail d'agents pathogènes et peuvent dégrader et empêcher la formation des biofilms. Les alternatives de lutte contre les bactéries multi-résistantes offrent de nouvelles possibilités pour le traitement des infections bactériennes. Cependant, il est important de poursuivre les recherches pour évaluer leur sécurité, leur efficacité et leur applicabilité clinique avant de les utiliser de manière généralisée.

**Mots clés :** antibiorésistance, bactéries multi-résistantes, alternatives aux antibiotiques

## **Abstract**

The discovery of antibiotics in the 20th century and their unjustified use in other areas have facilitated the emergence of multi-resistant bacteria. The dynamic evolution of antibiotic resistance remains a concerning and current issue due to the selection pressure associated with the inappropriate use of antimicrobials. Understanding the mechanisms developed to evade the action of antibiotics and the mode of transmission of resistance is essential to develop alternative and effective strategies to combat multi-drug resistant bacteria. Our work is part of this perspective and focuses on mechanisms of bacterial resistance to antibiotics, such as enzymatic inactivation of the antibiotic, modification or replacement of its target, active efflux, and so on. We also mentioned some examples of widely distributed multidrug-resistant bacteria, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE), and penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. We also discuss various alternative strategies to combat multidrug-resistant bacteria. These include phage therapy, antimicrobial peptides, essential oils, and nanoparticles. The emerging strategies to combat antibiotic resistance have generated increasing interest as they offer the advantage of being specific, safe, less likely to induce resistance compared to conventional antibiotics, possess a board spectrum of activity against a wide range of pathogens, and can degrade and prevent biofilm formation. These alternatives for combating multidrug-resistant bacteria offer new possibilities for the treatment of bacterial infections. However, it is important to continue research to evaluate their safety, efficacy, and clinical applicability before using them on a widespread basis.

**Key Word:** antibiotic resistance, multidrug-resistant bacteria, alternatives to antibiotics.

## الملخص

ان اكتشاف المضادات الحيوية في القرن العشرين واستخدامها غير المبرر في مجالات اخرى ساهم في ظهور البكتيريا المقاومة للعديد من المضادات الحيوية. يبقى تطور المقاومة المتعددة للمضادات الحيوية موضوعا مثيرا للقلق ومعاصرا بسبب الاختيار المرتبط بالاستخدام غير الملائم للمضادات الحيوية ومعرفة طرق انتقال المقاومة امر ضروري لتطوير استراتيجيات بديلة وفعالة لمكافحة البكتيريا متعددة المقاومة. عملنا يندرج في هذا السياق ويهتم بآليات مقاومة البكتيريا للمضادات الحيوية مثل الغاء نشاط الانزيم المضاد للبكتيريا, تعديل او استبدال هدف المضاد الحيوي, او الطرد النشط للمضاد الحيوي... وغيرها. تحدثنا ايضا عن بعض امثلة البكتيريا متعددة المقاومة الموزعة على نطاق واسع مثل العنقوديات الذهبية المقاومة للميثيلين والمكورات المقاومة للفانكوماسين و العقديات الرئوية المقاومة للبنيسيلين. نناقش ايضا استراتيجيات بديلة ومختلفة لمكافحة البكتيريا متعددة المقاومة والتي تشمل المواجهة البكتيرية العائية, البيبتيدات المضادة للميكروبات, الزيوت العطرية, والجسيمات النانوية. تثير استراتيجيات مكافحة مقاومة المضادات الحيوية الجديدة اهتماما متزايدا نظرا لتمييزها بالخصائص التالية: محددة وامنة واقل عرضة للتسبب في المقاومة مقارنة بالمضادات الحيوية التقليدية, تتمتع بنطاق واسع من النشاط ضد مجموعة واسعة من الكائنات الممرضة وقدرتها على التحلل ومنع تكوين الاغشية الحيوية. هذه البدائل المكافحة للبكتيريا المقاومة للعديد من المضادات الحيوية توفر فرصا جديدة لعلاج العدوى البكتيرية, ومع ذلك فمن المهم مواصلة الابحاث لتقييم سلامتها وفعاليتها وتطبيقها السريري قبل استخدامها على نطاق واسع.

**الكلمات المفتاحية:** مقاومة البكتيريا, بكتيريا مقاومة للعديد من المضادات الحيوية, بدائل المضادات الحيوية

## Liste des abréviations

**AAC** : aminosides acétyltransférase

**ABC** : ATP-binding-cassette

**ADN** : acide désoxy-ribonucleique

**AMP** : Les peptides antimicrobiens

**ANT** : Aminosides nucléotidyltransférase

**APH** : Aminoside phosotransférase

**ARN**: acide ribonucleique

**ARNm**: ARN messenger

**ARNr**: ARN ribosomal

**ATP**: Adénosine-triphosphate

**BGN** : *bacilles* à gram négatif

**BMR** : Bactérie multi-résistante

**CEO** : L'huile essentielle de cannelle

**CMI** : Une concentration minimale inhibitrice

**HGT** : transfert horizontal de gènes

**MDR** : Multiple-drug-resistance

**MLS** : macrolides, lincosamides, streptogramines

**NP** : Les nanoparticules

**PAB** : Para-amino-benzoïque

**PAS** : Phage–Antibiotique Synergie

**PBP** : Pénicilline binding protéine

**PCV** : Les vaccins anti-*pneumocoques* conjugués

**PG** : peptidoglycane

**PGLEO** : L'huile essentielle de feuille de *Psidium guajava*



**PLP** : protéines de liaison à la pénicilline

**PLP2a** : protéine de liaison à la pénicilline altérée

**PT** : phagothérapie

**Qnr** : quinolone résistance

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

**SARM** : *Staphylocoques aureus* résistantes à la méthiciline

**SCCmec** : cassette chromosomiques *staphylococciques mec*

**SCN** : *Staphylocoques* à coagulase négatives

**SDR** : specific-drug-resistance

**SFM** : La société française de microbiologie

## Listes des figures

<b>Figure 1 :</b> Les <i>Staphylocoques</i> ne peuvent pas se développer à proximité de <i>Penicillium notatum</i> .....	3
<b>Figure 2 :</b> classes d'antibiotiques $\beta$ -lactamines .....	5
<b>Figure 3 :</b> structure chimique des aminosides .....	6
<b>Figure 4 :</b> structure chimique des tétracyclines .....	7
<b>Figure 5 :</b> structure chimique des différentes classes de sulfamide .....	8
<b>Figure 6 :</b> représentation schématique de la biosynthèse de peptidoglycane .....	10
<b>Figure 7 :</b> différents mécanismes de résistance aux antibiotiques dans une bactérie Gram négative.....	18
<b>Figure 8 :</b> L'effet PAS du phage wMFP sur E. coli MFP sur des plaques de gélose LB .....	32
<b>Figure 9 :</b> Le phénomène de « synergie phages-antibiotiques » (PAS) dans l'environnement (A) et en phagothérapie (B) .....	33

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> : classification des macrolides .....	7
<b>Tableau 2</b> : résistance acquise par modification de la cible .....	17
<b>Tableau 3</b> : Nombre et pourcentage des entérobactéries BLSE positives isolées chez les patients hospitalisés .....	20
<b>Tableau 4</b> : Nombre et pourcentage des SARM, ERV, <i>Pseudomonas</i> et <i>Acinetobacter</i> multirésistants (B.M.R) par secteurs de soins .....	21
<b>Tableau 5</b> : Nombre et pourcentage d'entérobactéries multi-résistantes par secteurs de soins .....	22
<b>Tableau 6</b> : plantes médicinales utilisées pour lutter contre la multi-résistance bactérienne.	37

## Tables des matières

Résumé	
Abstract	
ملخص	
Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
<b>Introduction</b> .....	1

### Chapitre 1 : les antibiotiques

<b>1.</b> Découverte de l'antibiotique .....	3
<b>2.</b> Définition .....	4
<b>3.</b> Classification .....	4
<b>3.1.</b> Selon l'origine .....	4
<b>3.2.</b> Selon leur spectre activité .....	4
<b>3.3.</b> Selon leur nature chimique .....	4
<b>A.</b> Les bêta-lactamines .....	5
<b>B.</b> Les aminosides.....	5
<b>C.</b> Les tétracyclines .....	6
<b>D.</b> Les macrolides .....	7
<b>E.</b> Les sulfamides .....	8
<b>F.</b> Les polypeptides .....	9
<b>4.</b> Mode d'action des antibiotiques .....	9
<b>4.1.</b> Action sur la synthèse du peptidoglycane .....	9
<b>4.2.</b> Action sur la membrane cytoplasmique .....	10
<b>4.3.</b> Action sur la synthèse des protéines .....	10
<b>4.4.</b> Action sur l'ADN .....	11
<b>5.</b> Forme d'administration des antibiotiques .....	11

## Chapitre 2 : les bactéries multi-résistances aux antibiotiques

1. L'antibiorésistance .....	12
2. Les causes de la résistance bactérienne .....	13
3. Les types de la résistance bactérienne .....	14
3.1 résistance naturelle .....	14
3.2 résistance acquise .....	14
4. Mécanismes de la résistance bactériennes .....	14
4.1.Synthèse d'enzymes inactivant les antibiotiques .....	15
4.2.Modification ou remplacement de la cible de l'antibiotique .....	15
4.3. Pompes à efflux .....	16
4.4. Perméabilité réduite .....	17
4.5. Piégeage de l'antibiotique .....	17
5. Surveillance de l'antibiorésistance en Algérie .....	18
6. Bactéries multirésistantes .....	22
6.1. <i>Staphylococcus aureus</i> résistant aux antibiotiques .....	22
6.1.1 Résistance à la méticilline (SARM) .....	22
6.1.2 Résistance aux $\beta$ -lactamines .....	23
A. Résistance par production de $\beta$ –lactamases .....	23
B. Résistance par modification d'une protéine de liaison .....	23
6.1.3 Résistance aux aminosides .....	24
6.1.4 Résistance aux macrolides lincosamides et streptogramines (MLS) .....	24
A. Résistance par modification de la cible de l'antibiotique .....	24
B. Résistance par efflux .....	25
C. Résistance par enzymes inactivatrices .....	25
6.2 Entérocoques résistants aux antibiotiques .....	25
6.2.1 La résistance aux $\beta$ -lactamines .....	26
6.2.2 Résistance acquise aux aminosides .....	26
6.2.3 Résistance aux glycopeptides .....	27
6.3 <i>Streptococcus pneumonie</i> résistant aux antibiotiques .....	28
6.3.1 Résistance aux $\beta$ -lactamines .....	28
6.3.2 Résistance aux macrolides .....	29
6.3.3 Résistance aux fluoroquinolones .....	30

## **Chapitre 3 : Les alternatives de lutte contre la résistance bactérienne**

1. Méthodes alternatives aux antibiotiques .....	31
1.1 La thérapie phagique .....	31
1.2 Les peptides antimicrobiens. ....	33
1.3 Les huiles essentielles .....	34
1.4 Les nanoparticules .....	35
1.5 Les plantes médicinales .....	36
<b>Conclusion</b> .....	<b>38</b>
<b>Références bibliographiques</b> .....	<b>40</b>

# **Introduction**

L'avènement des antibiotiques a été un véritable miracle médical qui a contribué à un formidable progrès thérapeutique. Mais son utilisation abusive et injustifiée a conduit à l'émergence d'une sélection de souches bactériennes résistantes. Il s'agit de l'antibiorésistance (CHAUVIN, 2009).

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

La résistance aux antibiotiques est devenue l'une des plus grandes menaces pour la santé mondiale au 21<sup>ème</sup> siècle. Les données de surveillance de l'antibiorésistance publiées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) mettent en évidence des niveaux élevés de résistance à plusieurs infections bactériennes graves, tant dans les pays à revenu élevé que dans les pays à revenu faible. S'appuyant sur les données communiquées par 87 pays, le GLASS (Global Antimicrobial Resistance Surveillance System) révèle, en 2021, des niveaux élevés de résistance (supérieurs à 50 %) signalés pour des bactéries qui entraînent souvent des infections sanguines en milieu hospitalier, comme *Klebsiella pneumoniae* et *Acinetobacter spp.* Par ailleurs, des niveaux médians de 42 % et 35 % ont été enregistrés pour *E. coli* et *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline – SARM) ; les deux indicateurs de la RAM dans les objectifs de développement durable (OMS, 2022).

Le nombre des décès associé à l'infection par les bactéries multirésistantes est également inquiétant. Ainsi en 2019, plus de 1,27 millions de personnes sont décédées dans le monde à cause d'infections bactériennes courantes devenues résistantes aux antibiotiques (MURRAY et *al.*, 2022). En Europe, le Centre européen de contrôle et de prévention des maladies (ECDC) évalue à 33 000 le nombre de décès résultants de bactéries résistantes aux antibiotiques. Une surmortalité équivalente est observée aux Etats Unis par le CDC d'Atlanta (Institut Pasteur, 2021).

Les bactéries résistantes les plus souvent signalées sont *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, d'*Acinetoobacter baumannii* suivies de *Pseudomonas aeruginosa* (MURRAY et *al.*, 2022).



Face à cette situation, Il est impératif d'étudier avec précision le phénomène de la résistance bactérienne afin de mieux comprendre le fonctionnement et les mécanismes de la résistance aux antibiotiques.

Dans ce contexte et face à la crainte de l'émergence de nouvelles souches multirésistantes pouvant encore compliquer la situation, il nous a paru important d'aborder une étude bibliographique actualisée sur le phénomène de résistance aux antibiotiques causé par la nouvelle classe de bactéries appelées « bactéries multi-résistantes » et les solutions possibles pour y faire face. Ce manuscrit est subdivisé en trois chapitres : le premier présente des généralités sur les antibiotiques, le deuxième est focalisé sur la résistance bactérienne chez les souches les plus résistantes et le troisième traite les stratégies alternatives pour lutter contre la résistance aux antibiotiques.

# Chapitre 1

## Les antibiotiques

## 1. Découverte des antibiotiques

En 1928, ALEXANDER FLEMING a accidentellement découvert une substance miracle, qui devint plus tard l'un des médicaments les plus efficaces. De retour de vacances, il retrouve son laboratoire londonien et ses cultures de staphylocoques. Il a la mauvaise surprise de constater leur contamination par un champignon microscopique (*Penicillium notatum*) utilisé dans un laboratoire voisin. Ce genre de contamination n'est pas rare, mais avant de se débarrasser des cultures désormais inutilisables, il a le réflexe de les examiner attentivement. Il constate que les staphylocoques ne se développent pas à proximité du champignon (figure1), il émet alors l'hypothèse que ce dernier synthétise une substance qui bloque le développement de la bactérie et l'appelle « pénicilline » (figure1). Fleming publie sa découverte en 1929 et signale les possibilités thérapeutiques « la pénicilline utilisée en doses massives n'est ni toxique ni irritante, elle peut constituer, par applications ou en injections, un antiseptique efficace contre les microbes ». Mais la pénicilline est très difficile à purifier et isoler en quantités appréciables et elle est bientôt oubliée. Il faut attendre une dizaine d'années avant qu'elle revienne sur le devant de la scène. (HAGOP, 2006).

Entre 1941 et 1950, les premiers membres des grandes familles d'antibiotiques ont été découverts, dont la streptomycine, la tyrothricine, le chloramphénicol et la tétracycline. Ces nouvelles molécules ont le potentiel d'élargir le champ d'action des antibiotiques et donc de renforcer la lutte contre les maladies bactériennes. La liste des antibiotiques n'a cessé de s'allonger depuis 1950. Chaque année entre 1951 et 1959, 40 à 60 nouvelles molécules ont été décrites (GUILLOT, 1989).

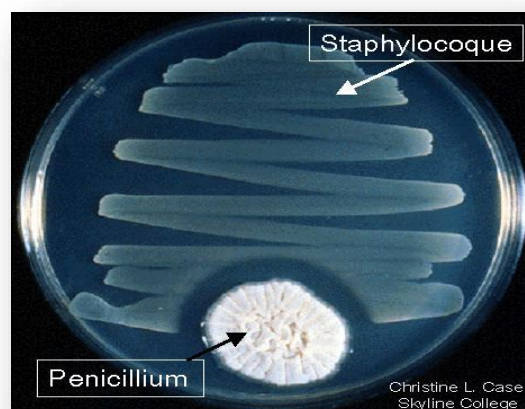


Figure 1 : Les *Staphylocoques* ne peuvent pas se développer à proximité de *Penicillium notatum* (HAGOP, 2006)

---

## 2. Définition

L'antibiotique (du grec *anti* : contre, *biotikos* : concernant la vie), s'agit d'une substance chimique produite par un micro-organisme qui a la capacité d'inhiber sélectivement la croissance d'autres micro-organismes et même de les détruire lorsqu'elle est présente en solution diluée. Les professionnels de la santé et les profanes désignent fréquemment les substances utilisées à des fins thérapeutiques lors du traitement des maladies bactériennes chez les humains et les animaux comme des « antibiotiques » (MUYLAERT et MAINIL, 2012).

## 3. Classification

La classification des antibiotiques peut se faire :

### 3.1. Selon leur origine

Les antibiotiques peuvent provenir de diverses sources, mais jusqu'à la fin du siècle dernier, les médicaments utilisés pour traiter les maladies étaient fabriqués à partir de produits naturels comme :

- Bactéries : *Bacillus licheniformis* : bactiracine.
- Champignons : *Penicillium notatum* : pénicilline.
- Actinomycètes : *Micromonospora inyoensis* : sisomycine

### 3.2. Selon leur spectre d'activité

Le spectre d'un antibiotique a pour but de caractériser l'activité microbiologique d'un antibiotique sur une espèce bactérienne en tenant compte des résistances acquises et naturelles. Plus le spectre est étendu, plus les pathogènes infectieux sensibles à l'antibiothérapie sont nombreux et diversifiés (CAVALLO et MÉRENS, 2007).

### 3.3. Selon leur nature chimique

C'est la classification la plus adaptée pour laquelle les antibiotiques sont classés en famille

### A- Les bêta-lactamines

Les bêta-lactamines comprennent les pénicillines, les céphalosporines, les carbapénèmes et les monobactames (figure 2). Les pénicillines et les céphalosporines contiennent le cycle  $\beta$ -lactame fusionné à des cycles à cinq et six chaînons, respectivement, qui contiennent un groupe carboxyle aux positions C-3 et C-4. En tant que groupe, ces antibiotiques présentent une large gamme d'activité contre les bactéries Gram-positives et Gram-négatives. (TIMOYHY, 2012).

Les  $\beta$ -lactamines agissent au niveau de la paroi bactérienne en inhibant la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane entraînant une lyse bactérienne. (YALLA et al. ,2010).

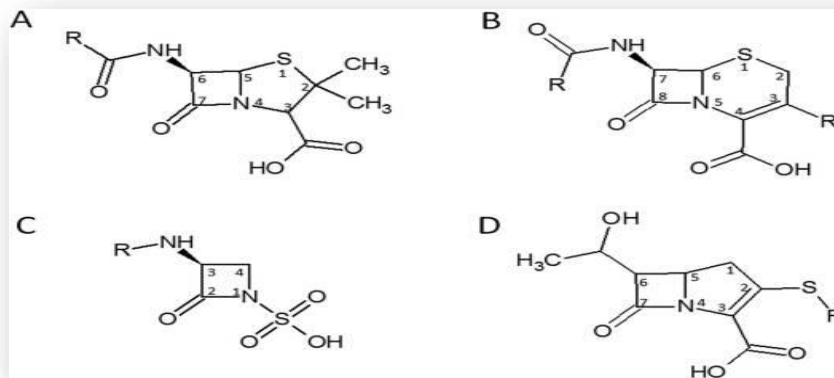


Figure 2: classes d'antibiotiques  $\beta$ -lactamines. A. Structure centrale de la pénicilline. Différents groupes R distinguent diverses pénicillines. B. Structure centrale des céphalosporines. C. Structure centrale du monobactame. D. Structure centrale des carbapénème (TIMOYTHY ,2012).

### B- Les aminosides

Les aminosides sont soit des molécules naturelles, extraites de cultures de *Streptomyces* et *Bacillus* ou des produits semi-synthétiques. Classés d'après la formule chimique du noyau central en trois groupes : streptomycines, désoxystreptamines, et fortimicines (figure3).

Étant donné qu'ils sont des bases, les aminosides fonctionnent mieux à des pH alcalins et ont des poids moléculaires modérés (entre 500 et 800), ce qui les rend facilement

dialysables. Ils sont thermostables et peuvent être conservés à température ambiante pendant des mois ou ajoutés à des préparations comme le ciment chirurgical (TOUMI, 2008).

Les aminosides interfèrent avec la synthèse des protéines dans la fraction 30S du ribosome conduisant à la destruction bactérienne. Ils sont bactéricides (YALLA *et al.*, 2010).

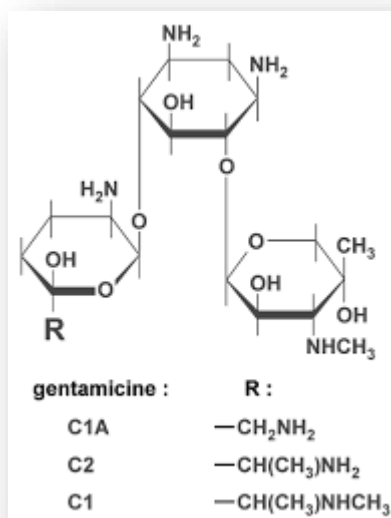


Figure 3: structure chimique des aminosides (TOUMI, 2008).

Les aminosides interfèrent avec la synthèse des protéines dans la fraction 30S du ribosome conduisant à la destruction bactérienne. Ils sont bactéricides.

### C- Les tétracyclines

Les tétracyclines sont l'une des classes d'antibiotiques les moins chères disponibles aujourd'hui, ce qui les rend attrayantes pour une utilisation dans les pays en développement avec des budgets de santé limités (ELIOPOULOS et MOARILYN, 2003).

Comme leur nom l'indique, les tétracyclines possèdent une structure chimique (figure 4) qui résulte de la condensation de quatre cycles (A, B, C et D) associée à plusieurs groupements hydroxyle et cétone ainsi que la fonction carboxamide (en C2) et le groupement diméthylamine (en C4) (CHOPRA et ROBERT, 2001). Ils sont distingués en cyclines naturelles : Chlortétracycline (*Auréomycine*), Tétracycline base (*Tétracyne*) et cyclines semi-synthétiques : Oxytétracycline (*Terramycine*), Doxycycline (*Vibramycine*), Minocycline (*Mynocine*).

Les tétracyclines inhibent la synthèse des protéines au niveau de la sous unité 30 S du ribosome (YALLA *et al.*, 2010).

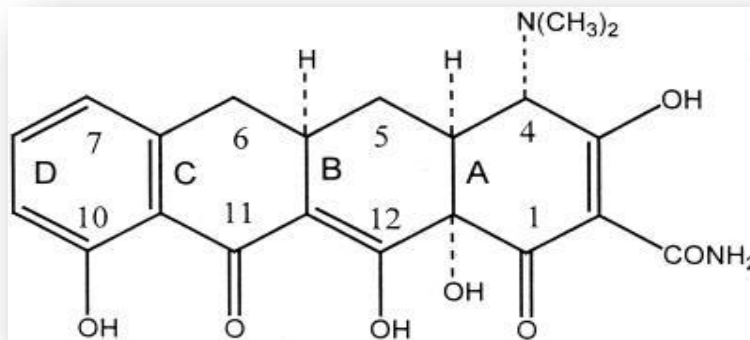


Figure 4: structure chimique des tétracyclines (HEDI ,2013)

#### D- Les macrolides

L'une des plus anciennes classes d'antibiotiques à large spectre est la famille des macrolides. Ce sont des macrocycles lactones liés à des sucres neutres ou aminés. Le noyau central lactone sert de base pour les classer selon le nombre d'atomes de carbone (tableau1).

Les macrolides agissent en inhibant la synthèse des protéines bactériennes. Ils se connectent à l'unité 50S du ribosome et empêchent l'impact de la dernière étape de synthèse. Ils sont bactériostatiques (YALA *et al.*, 2010).

Tableau 1: classification des macrolides (YALA *et al.*, 2001).

Nombre de carbone par molécule	Dénomination Commune Internationale	Stabilité en milieu gastrique
14	Erythromycine, Troléandomycine Roxithromycine Clarithromycine Dirithromycine	Instable
15	Azithromycine	Stable
16	Josamycine Spiramycine, Midecomycine Midecomycine	Stable

### E- Les sulfamides

Les premiers médicaments antibactériens efficaces utilisés sur les humains étaient les sulfamides. Ils ont une structure avec l'acide para-aminobenzoïque (figure 5), un substrat nécessaire à la synthèse de l'acide folique bactérien. La plupart des sulfamides sont actuellement utilisés comme N1-dérivés. Selon leurs variations structurales ils sont classés en :

- a) Dérivés aryliques : sulfaméthoxazole, hydrochlorothiazide, sulfanilamide.
- b) Dérivés hétérocycliques contenant des cycles à six chaînons (par exemple pyridine, pyrimidines, pyridazines et pyrazines).
- c) Dérivés hétérocycliques contenant des cycles à cinq chaînons (par exemple, thiazole, oxazole, isoxazole, 1,3,4-thiadiazole et pyrrazole) (ELQALIEI *et al.*, 2020)

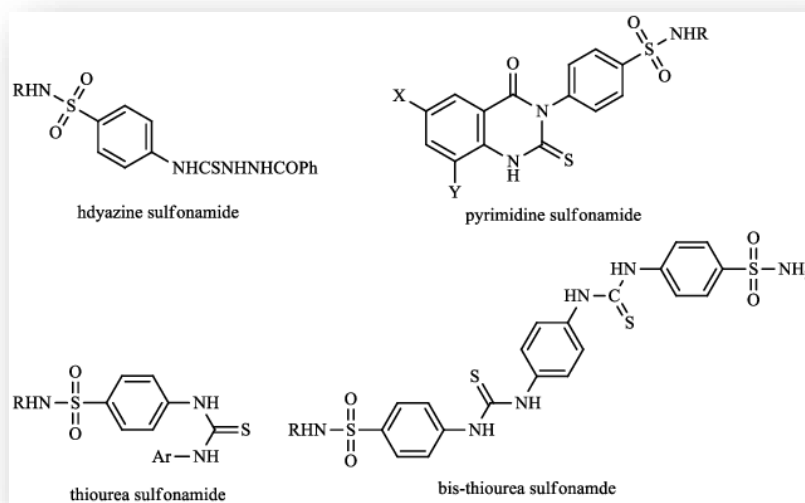


Figure 5: structure chimique des différentes classes de sulfamide (ELQALIEI *et al.* , 2020).

En s'appuyant sur leur taux d'absorption et de la demi-vie, les sulfamides sont classés en trois groupes :

- 1) Action courte : sulfamides à demi-vie moins de 10 heures : sulfaméthizole, sulfisoxazole et sulfanilamide. Ils sont utilisés pour le remède des infections urinaires.



2) Action intermédiaire : Sulfamides avec une demi-existence entre 10 et 24 heures : Sulfaméthoxazole, sulfacétamide et sulfadiazine. Utilisés pour diverses infections particulièrement actives contre les envahisseurs aspergillose chez les patients atteints du SIDA.

3) Longue durée d'action : sulfamides dont la demi-existence est supérieure à 24 heures (par exemple, la sulfadiméthoxine et la sulfadoxine). Utilisés pour le traitement de la colite ulcéreuse (ELQALIEI *et al.*, 2020).

Les sulfamides ont une activité bactériostatique. Ils entrent en compétition avec l'acide para-amino benzoïque (PAB) bloquant ainsi l'action de la synthétase (YALLA *et al.*, 2010).

## F- Les polypeptides

Les polypeptides sont une classe d'antibiotiques utilisée pour traiter plusieurs types d'infection. Ils se distinguent en :

- Peptides cycliques : représentés par la capréomycine, la viomycine, la D-cycloserine ou D-cycloceine.
- Glycopeptides : représentés par la vancomycine, la ristocetine et la LY 33332 (anti Staph.MétiR et antientérocoque Vanco- Teico R).
- Glycolipopeptides : représentés par la telcoplanine ; la ramoplanine.
- Lipopeptides : représentés par la daptomycine (en développement clinique), la polymyxine
- Polypeptides thiazolidiques : bacitracine (actif sur les cocci à Gram positif).

Ces différents groupes sont divisés en sous-groupes selon la nature de leur structure chimique, leur activité antimicrobienne, leur mécanisme d'action et leurs cibles cellulaires (YALLA *et al.*, 2010).

## 4. Mode d'action des antibiotiques

### 4.1. Action sur la synthèse de peptidoglycane

Les glycopeptides, comme les  $\beta$ -lactamines et la fosfomycine, sont des inhibiteurs de la synthèse de la paroi bactérienne, notamment de son composant principal, le polymère peptidoglycane. Leur forte affinité pour les précurseurs monomères de la paroi qui se terminent par un dipeptide D-alanyl-D-alanine auquel ils se lient via cinq liaisons hydrogène pourrait être à la base de leur mécanisme d'action. Les glycopeptides y adhèrent au niveau de

la face externe de la membrane cytoplasmique (figure 6). Du fait de leur masse moléculaire élevée d'environ 1500 Da, ils évitent les étapes enzymatiques (transglycosylation et transpeptidation) lors de l'assemblage du peptidoglycane en développement en évitant de pénétrer dans le cytoplasme (CATTOIR et LECLERQ, 2010).

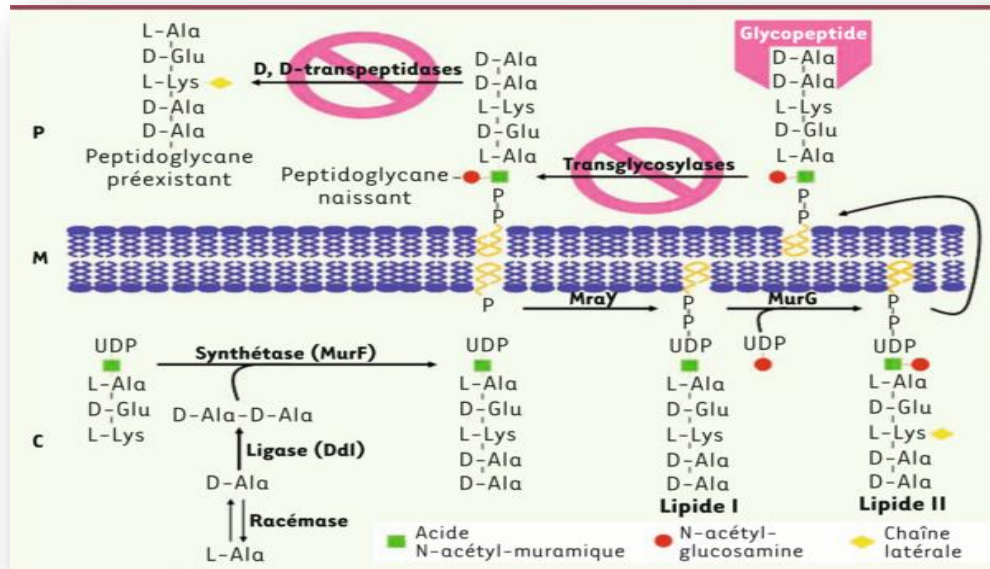


Figure 6: représentation schématique de la biosynthèse de peptidoglycane (CATTOIR et LECLERQ, 2010).

#### 4.2. Action sur la membrane cytoplasmique

Il existe de nombreuses molécules antibiotiques aux propriétés tensioactives, cela lui permet de s'insérer entre les phospholipides de la membrane externe. Cela perturbe la perméabilité membranaire (augmentation anormale), les substances solubles dans l'eau se diffusent hors des bactéries et les bactéries sont détruites.

#### 4.3. Action sur la synthèse des protéines

La traduction des ARNm en protéines s'effectue au niveau des ribosomes. (HEDI, 2013). Ce sont des organites trouvés dans les cellules eucaryotes et procaryotes (cellules bactériennes). Il joue un rôle important dans la transcription des protéines. Il code ainsi une protéine anormale non fonctionnelle. Ces protéines défectueuses s'intègrent alors dans la membrane cytoplasmique et provoquent des anomalies structurelles nocives pour les bactéries. Ces protéines défectueuses s'intègrent dans la membrane cytoplasmique et

provoquent des anomalies structurelles préjudiciables à la bactérie. Selon les différentes familles d'antibiotiques existants, certains se lient à la sous-unité 30S tandis que d'autres ciblent la sous-unité ribosomique 50S (SCHELEMMER, 2009).

#### **4.4. Action sur l'ADN**

L'acide désoxyribonucléique, ou ADN, est une macromolécule présente dans tous les êtres vivants. Il est responsable de la transformation de l'information génétique. 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 clinique (HEDI, 2013). Ces derniers empêchent la synthèse de l'ADN en entravant le fonctionnement des enzymes indispensables à l'obtention de son organisation spatiale (topo-isomérase) (SCHLEMMER, 2009).

### **5. Forme d'administration des antibiotiques**

Le choix de la voie d'administration de l'antibiotique est étroitement lié au schéma posologique. Ils sont destinés à la fois à l'efficacité thérapeutique et à minimiser le risque de sélection de résistance bactérienne (BOUSQUET, 2010). On distingue 3 voies d'administration des antibiotiques :

**Voie orale :** comprimés, sachets, gélules, sirop.

**Voie parentérale :** intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée

**Voie locale :** collyre, pommade, poudre.

# Chapitre 2

Les bactéries multi résistantes  
aux antibiotiques

## 1. L'anti-bio-résistance

L'une des plus grandes menaces pour la santé publique dans le monde est la résistance aux antibiotiques, car elle limite la capacité de traiter les maladies transmissibles et à potentiel de faire reculer les progrès de la médecine moderne rendus possibles par le traitement ou la prévention des infections liées aux soins médicaux. L'antibiorésistance repose sur des règles d'hygiène permettant de limiter la transmission croisée des bactéries, sur le bon usage des antibiotiques et, pour certains pathogènes, sur la vaccination (COIGNARD, 2019).

Les gènes de résistance aux antibiotiques ne sont pas confinés à la clinique au lieu de cela, ils sont largement répandus dans différentes populations bactériennes de l'environnement. Par conséquent pour comprendre le développement de la résistance aux antibiotiques chez les agents pathogènes, nous devons prendre en compte les réservoirs importants de gènes de résistance, qui peuvent inclure des déterminants qui confèrent une auto-résistance aux bactéries productrices d'antibiotiques et des gènes codant pour les mécanismes de résistance intrinsèque présents dans tous ou la plupart des environnements non producteurs (PETERSON et PARJIT, 2018).

On distingue trois types de résistance microbienne : génétique, microbiologique et clinique.

### 1.1. Base génétique de l'anti-bio-résistance

Les bactéries ont une plasticité génétique remarquable qui leur permet de répondre à un large éventail de menaces environnementales, y compris la présence de molécules antibiotiques qui peuvent mettre en péril leur existence. Comme mentionné, les bactéries partageant la même niche écologique avec les organismes producteurs d'antimicrobiens ont développé d'anciens mécanismes pour résister à l'effet de la molécule antibiotique nocive et, par conséquent, leur résistance intrinsèque leur permet de prospérer en sa présence. D'un point de vue évolutif, les bactéries utilisent deux stratégies génétiques majeures pour s'adapter à "l'attaque" de l'antibiotique, *i*) des mutations de gène (s) souvent associées au mécanisme d'action du composé, et *ii*) l'acquisition d'ADN étranger codant pour des déterminants de la résistance, par transfert horizontal de gènes (HGT) (MUNITA et ARIAS, 2016).

### 1.2. Base microbiologique

La résistance microbiologique se traduit par la croissance ou l'absence de croissance d'une souche bactérienne en présence d'un antibiotique. Il faut bien comprendre que la résistance microbienne dont font état les rapports de laboratoire est fonction de la

concentration sérique que peut atteindre un antibiotique. Par conséquent, la notion de souche sensible ou résistante est toujours en relation avec la concentration sanguine que peut atteindre l'antibiotique prescrite. Il faut par ailleurs savoir que c'est la résistance nouvelle ou acquise qui est problématique. Cette résistance tend plus à se transmettre au sein de la même espèce, ou parfois à d'autres espèces bactériennes. De nombreuses bactéries sont intrinsèquement résistantes à des antibiotiques (bactéries Gram négatif à la vancomycine, *Pseudomonas* à l'ampicilline, etc.), et cette résistance est habituellement stable, peu transmissible à d'autres espèces et peu problématique (WEISS, 2002).

### 1.3. Base clinique

La résistance clinique est la plus pertinente dans le cadre de la pratique médicale courante, puisqu'elle se traduit par l'échec clinique d'une antibiothérapie. Dans la majorité des infections, un échec clinique se traduit par l'absence d'amélioration (fièvre, état général, etc.) après environ 72 heures de traitement et la prescription d'un deuxième antibiotique (WEISS, 2002).

## 2. Les causes de la résistance bactérienne

De nombreux facteurs contribuent à la résistance bactérienne. L'équation la plus simple relie la résistance bactérienne à la consommation d'antibiotiques, ces derniers jouent un rôle important dans le traitement des infections microbiennes, ces molécules ont également permis de surmonter les complications dans certaines situations, notamment la transplantation d'organes. Avec le temps, les microbes ont développé certaines formes de résistances vis-à-vis de ces antibiotiques. Ce phénomène de résistance est dû à plusieurs facteurs tels que l'utilisation sous-optimale des antibiotiques au cours des traitements. Son émergence est due également à l'hospitalisation prolongée, la longue durée des séjours et les comorbidités, le non-respect des pratiques hygiéniques et le transfert des malades entre les hôpitaux (BOUYAHYA et al., 2017).

Cependant, dans d'autres situations, l'utilisation du même antibiotique n'affecte pas toujours la résistance d'une espèce bactérienne différente (par exemple, la *pénicilline* et les *streptocoques* du groupe A). Sans aucun doute, la surutilisation de certaines molécules exerce une pression importante sur l'écosystème bactérien. Il est également important de comprendre que, contrairement à d'autres classes de médicaments, la prescription d'un antibiotique peut avoir des effets sur le patient ainsi que sur la population en général car, à long terme, elle peut

infecter une souche bactérienne particulière et la propager à d'autres personnes (WEISS, 2002).

D'autres facteurs peuvent être à l'origine de la résistance y compris les propriétés pharmacodynamiques de la molécule, l'utilisation d'antibiotiques dans le monde animal (médecine vétérinaire ou agriculture) et les voyages. 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. 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.) (WEISS, 2002).

### **3. Les types de la résistance bactérienne aux antibiotiques**

#### **3.1 La résistance naturelle**

Dans ce type de résistance, l'utilisation d'antibiotiques n'est pas associée à la résistance, mais elle est due aux propriétés structurelles de la bactérie. Cela se produit en raison de la résistance intrinsèque, ou d'un micro-organisme qui ne suit pas la structure de l'antibiotique cible ou des antibiotiques qui, en raison de leurs caractéristiques, n'atteignent pas leur cible (THUALFAKAR et *al.*, 2020).

#### **3.2 La résistance acquise**

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

### **4. Mécanismes de la résistance**

Les bactéries ont développé divers mécanismes dans le but de neutraliser les effets des agents antimicrobiens tels que l'inactivation enzymatique des antibiotiques, la production des  $\beta$ -lactamases, la modification de la cible ou le déplacement des antimicrobiens et les efflux

actif ou l'osmose de la molécule. Autres mécanismes comme la protection ou la surproduction de cibles antibiotiques ont également été décrits. Cependant, ils sont rares et principalement associés à des types spécifiques de composés (MUYLAERT et MAINIL, 2012).

#### 4.1. Synthèse d'enzymes inactivant les antibiotiques

L'inactivation enzymatique des antibiotiques représente le principal mécanisme de résistance des  $\beta$ -lactamines, des aminoglycosides, du phénicol. Ce type de résistance est associé au groupe MLS (macrolides, lincosamides, streptogramines), aux tétracyclines, et aux fosfomycines (MUYLAERT et MAINIL, 2012).

Le micro-organisme produit une enzyme qui modifie le noyau actif de l'antibiotique en clivant ou en ajoutant des groupes chimiques, empêchant ainsi l'antimicrobien de se lier à sa cible, ce qui entraînant une perte d'activité. Parmi les réactions biochimiques catalysées par ces enzymes bactériennes : des hydrolyses des acétylations, des phosphorylations, des nucléotidylations, des estérifications, des réductions et des réactions d'addition d'un glutathion. Ces enzymes sont généralement associées à des éléments génétiques mobiles (MUYLAERT et MAINIL, 2012).

La production des enzymes inactivant les antibiotiques peut être induite par un facteur externe (un autre antibiotique) ou constante (non affectée par stimuli externes). On appelle inductible une résistance qui se produit à la suite d'une exposition à un agent d'une classe pharmacologique donnée et constitutive lorsque les gènes à l'origine de la résistance s'expriment en permanence, même en l'absence de tout antibiotique (SYLVIE, 2009).

#### 4.2. Modification de la cible des antibiotiques

Ce mécanisme de résistance généralement décrit pour presque tous les antibiotiques, est particulièrement important pour les résistances aux pénicillines, aux glycopeptides, aux molécules du groupe MLS chez les bactéries Gram positives et pour les résistances aux quinolones chez les bactéries Gram positives et Gram négatives.

Ce type de résistance peut être la conséquence de l'acquisition de matériel génétique mobile codant pour une enzyme modifiant la cible de l'antibiotique, ou peut résulter d'une mutation au niveau de la séquence nucléotidique de la cible. Le remplacement de la cible de l'antibiotique est, quant à lui, un mécanisme décrit pour les sulfamidés, les diaminopyrimidines (triméthoprim) et les bêta-lactames dont les *Staphylococcus aureus* résistantes à la méticilline (SARM) ainsi qu'à toutes les bêtalactames d'usage vétérinaire sont



un exemple remarquable par la synthèse d'une nouvelle PBP (pénicilline Binding Protéine) possédant une affinité moindre pour la méticilline (MUYLAERT et MAINIL, 2012). A leur tour, les lactobacilles (bactérie à Gram positif) sont naturellement résistants à la vancomycine et la teicoplanine par modification de la cible (YALA et *al.*, 2001). D'autres exemples de bactéries résistantes aux antibiotiques suite à une modification de la cible sont illustrés dans le tableau 2.

Tableau 2 : résistance acquise par modification de la cible (YALA et *al.*, 2001).

Germes	Antibiotiques	Mécanisme
<i>Saphylococcus aureus Meti R</i>	Méticilline Bêtalactamines	Nouvelle cible PLP Protein linked Penicillin )
<i>Neisseria meningiditis</i>	Pénicilline	Modification de la PLP
<i>Staphylocoques</i>	macrolides, Lincosanides	modification du ribosome
<i>Streptocoque</i>	septogramine B (MLSB)	
<i>Pneumocoque</i>	Pénicilline	Modification de la PLP

### 4.3. Pompe à efflux

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

Les pompes à efflux ont généralement une spécificité de substrats assez large, et seulement certaines d'entre elles confèrent une résistance aux antibiotiques. La résistance provient de la réduction de la concentration de l'antimicrobien dans le cytoplasme de la bactérie, ce qui prévient et limite l'accès de l'antibiotique à sa cible.

Les pompes à efflux sont classées sur la base de leur spécificité de substrats et de la source d'énergie employée. Certains d'entre elles sont très spécifiques et on les appelle pompes SDR (pour specific-drug-resistance), alors que d'autres agissent sur une multitude de molécules et on les nomme pompes MDR (pour multiple-drug-resistance). Les pompes SDR, généralement responsables de hauts niveaux de résistance et dont les gènes sont portés par des éléments génétiques mobiles, représentent un important mécanisme de résistance aux

tétracyclines essentiellement parmi les bactéries Gram négatives, aux composés du groupe MLS et aux phénicolés. Les pompes MDR (dont notamment MexAB-OprM chez *P. aeruginosa*, AcrAB-TolC chez *Escherichia coli*, QacA chez *S. aureus*, VceAB chez *Vibrio cholerae*, MdrL chez *Listeria monocytogenes* et MreA chez *Streptococcus agalactiae*), généralement responsables de bas niveaux de résistance et dont les gènes sont fréquemment chromosomiques (MUYLAERT et MAINIL, 2012).

Sur la base de la source d'énergie utilisée, les pompes à efflux sont classées en Transporteurs ABC et transporteurs secondaires, les transporteurs ABC (ATP-binding Cassette) utilisent l'hydrolyse de l'ATP et ils sont plutôt spécifiques de certains composés Comme le groupe MLS. Les transporteurs secondaires exploitent le gradient électrochimique Transmembranaire de protons et d'ions sodium pour expulser la molécule à l'extérieur de la Cellule. Ils sont responsables des résistances multiples aux antibiotiques (MUYLAERT et MAINIL, 2012).

#### 4.4. Perméabilité réduite

Les bactéries sont des micro-organismes unicellulaires : une membrane cytoplasmique sépare leur cytoplasme du milieu externe. Les bactéries à Gram négatif 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 canaliculaires nommées porines. 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 ou bloquer la pénétration de l'antibiotique jusqu'à son site d'action. Cette forme de résistance s'exerce généralement à l'endroit de plusieurs antibiotiques appartenant à plus d'une classe, étant donné que de nombreux médicaments différents peuvent emprunter la même porine (SYLVIE, 2009).

#### 4.5. Piégeage de l'antibiotique

Les bactéries sont capables de piéger un antibiotique en augmentant la production de sa cible ou par la production d'une autre molécule possédant une affinité pour ce dernier. Il en

résulte une diminution de l'antibiotique à l'état libre au niveau de la cible. Ainsi des mutations chromosomiques responsables d'une surproduction des cibles des sulfamidés et du triméthoprimine ont été décrites chez de nombreuses espèces bactériennes.

Ce mécanisme est également impliqué dans des bas niveaux de résistance aux glycopeptides chez certaines souches de *S. aureus* et à la tobramycine chez *E. coli* (MUYLAERT et MAINIL, 2012).

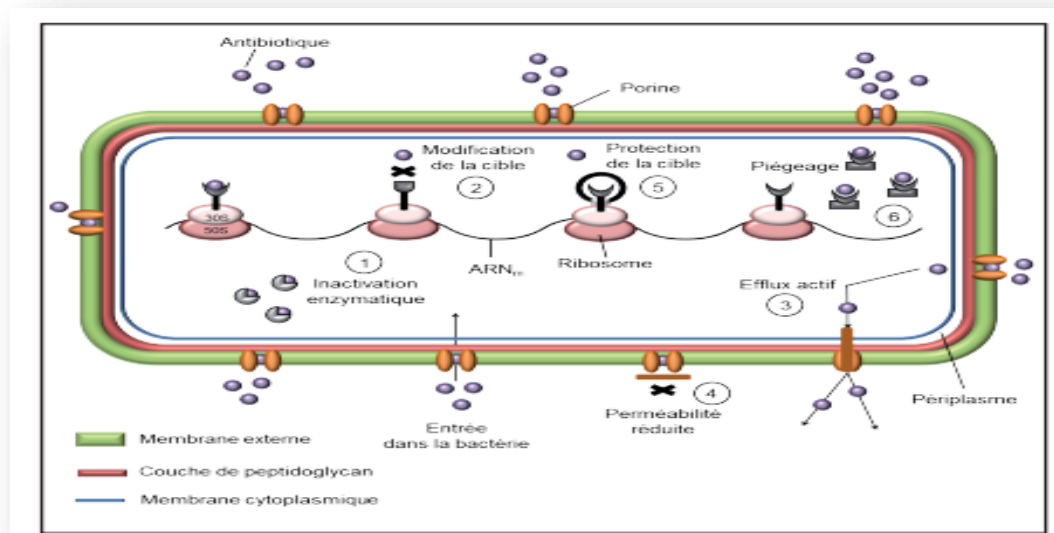


Figure 7 : les différents mécanismes de résistance aux antibiotiques dans une bactérie Gram négative (GUARDABASSI et COURVALIN 2006).

## 5. La surveillance de l'anti-bio-résistance en Algérie

La surveillance de l'anti-bio-résistance utilise en routine les données semi-quantitatives (sensible, intermédiaire ou résistant) des antibiogrammes réalisés par les laboratoires de microbiologie pour les souches bactériennes isolées de prélèvement à visée clinique (dans un contexte d'infection) dans certains cas, ils sont réalisés pour des souches isolées de prélèvement de dépistage (en l'absence de signes cliniques d'infection chez des patients alors seulement colonisés). Certaines bactéries sont plus résistantes aux antibiotiques que d'autres. On parle ainsi de bactéries multi-résistantes (ou BMR) lorsque, du fait de l'accumulation de résistances acquises à plusieurs familles d'antibiotiques, cette bactérie n'est plus sensible qu'à un petit nombre de molécules utilisables en thérapeutique. Citons ici à titre d'exemple les *S. aureus* résistants à la méticilline (SARM) (COIGNARD, 2019).

Les bactéries multirésistantes qui posent problème aujourd'hui sont les *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM), les Entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre élargi (E.BLSE), les Entérobactéries productrices des céphalosporinases, les Entérocoques résistants à la vancomycine (ERV), les entérobactéries (EPC), *Acinetobacter baumannii* (ABRI) et *Pseudomonas aeruginosa* (PRI) résistant à l'imipénème. Il faut signaler que ces trois dernières sont les plus inquiétantes, car elles peuvent être également résistantes à la colistine, molécule de dernier recours pour le traitement des infections associées aux soins engendrées par ces bactéries.

Le Réseau algérien sur la Résistance aux Antimicrobiens rapporte pour l'année 2021 des taux de BMR par espèce qui montrent que pratiquement une entérobactérie sur quatre, soit 22,19 % (2812/12669) est productrice d'une bêta-lactamase à spectre élargi (EBLSE) (tableau 3). L'étude de l'évolution de ces bactéries multirésistantes, surveillées depuis 2004, montre des fluctuations : 29 % de EBLSE est noté en 2005, puis une diminution jusqu'à 17 % en 2007, suivi d'une augmentation du taux à 30,39 % en 2016 et enfin une chute en 2021.

Tableau 3 : Nombre et pourcentage des entérobactéries BLSE positives isolées chez les patients hospitalisés.

Espèces bactérienne	Nombre	%
<i>E.coli</i> BLSE+	986/5820	16,94
<i>K.pneumonie</i> BLSE+	1489/3519	42,31
<i>Enterobacter</i> spp BLSE+	344/1482	23,21
<i>S.marcesens</i> BLSE+	131/572	22,9
<i>Proteus</i> spp BLSE+	108/1397	7,73
<i>Salmonella</i> spp digestive BLSE+	76/117	64,95
<i>Salmonella</i> spp extra digestive BLSE+	17/101	16,83
Totale	3151/13008	24,22

Un pourcentage de 47,36 % (1275/2692) de *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM) est enregistré en 2021. Surveillées depuis l'année 2000, les SARM montrent une ascension du taux de 35 % à 47 % entre 2000 et 2021. Parmi 2400 souches de

*Pseudomonas aeruginosa* isolés chez les personnes hospitalier en 2021, 439 cas ont montré une résistance positive à l'imipénème. La résistance de cette espèce à l'imipénème est passée de 4 % en 2001 à 18,29 % en 2021 avec des fluctuations en fonction des années sans dépasser ce taux. Les Enterococcus sont résistants à la vancomycine dans 8,27 %. 809 souches parmi 942 d'*Acinetobacter baumannii* sont résistantes à l'imipénème soit un pourcentage de 85,88%. Le taux de la résistance d'*Acinetobacter baumannii* à l'imipénème a augmenté de façon exponentielle et dramatique de 2004 (3 %) à 2021 (85,88 %), et ce qui est inquiétant c'est l'émergence d'entérobactéries productrices de carbapénémases retrouvées à un taux de 7,81 % (AARN, 2022). Le nombre et les pourcentages des bactéries multirésistantes par secteur de soins sont illustrés dans les tableaux 4 et 5.

Devant cette situation alarmante, de taux élevés de BMR isolées dans nos hôpitaux ces dernières années, et rapportés régulièrement par le réseau, il était devenu urgent de mettre en place une stratégie de lutte contre la diffusion de ces BMR et par voie de conséquence, des infections associées aux soins à BMR. C'est ainsi que la direction de la prévention au niveau du Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière, a créé en 2013, le comité d'experts chargé de la prévention et du contrôle des Infections Associées aux Soins (IAS). Ce comité avait pour mission d'élaborer un Programme National de Prévention et de Contrôle de l'Infection, comme recommandé par l'OMS. Pour cela les membres du comité s'étaient fixé comme priorités majeures l'élaboration de référentiels et la formation d'hygiénistes.

Tableau 4 : Nombre et pourcentage des SARM, ERV, *Pseudomonas* et *Acinetobacter* multirésistants (B.M.R) par secteurs de soins (année 2021)

Spécialité	SARM		ERV		<i>Acinetobacter</i> <i>spp.</i> IPM R		<i>P.aeuruginosa</i> CIP R	
	nombre	%	nombre	%	nombre	%	nombre	%
Clinique								
Réanimation	195/315	61,90	26/284	9,15	445/482	92,32	88/285	30,88
Médecine	546/1293	42,23	39/726	5,37	142/206	68,93	131/804	16,29
Chirurgie	347/1145	30,31	22/492	4,47	147/254	77,56	122/763	15,99
Urgences	114/340	33,53	9/186	4,84	56/80	70,00	29/210	13,81
Pédiatrie	74/153	48,37	34/126	26,98	55/82	67,07	17/126	13,49

\*spécialité de médecine : cardiologie, diabétologie, pneumologie, endocrinologie, médecine interne.

Tableau 5 : Nombre et pourcentage d'entérobactéries multi-résistantes par secteurs de soins (année 2021)

Spécialité Clinique	EBLSE		Entérobactéries CTX R		Entérobactéries de sensibilité diminuée aux carbapénèmes	
	nombre	%	nombre	%	nombre	%
Réanimation	510/1259	40,51	772/1383	55,82	221/1218	18,14
Médecine	1060/5453	19,44	1535/4452	34,48	237/4296	5,52
Chirurgie	877/3518	24,93	1409/3470	40,61	190/3127	6,08
urgences	292/1925	15,17	249/1275	19,53	24/1327	1,81
Pédiatrie	541/1685	32,11	561/1207	46,48	111/1477	7,52

## 6. Bactéries multirésistantes

### 6.1 *Staphylococcus aureus* résistant aux antibiotiques

*Staphylococcus aureus* (SA) et les *staphylocoques* à coagulase négative (SCN) occupent une place importante en pathologie nosocomiale. Ces micro-organismes présentent très souvent une résistance multiple aux antibiotiques (QUINCAMPOIX et MAINARDI, 2001).

#### 6.1.1 Résistance à la méticilline (SARM)

Les *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline (SARM) ont été signalés la première fois au début des années 1960 et sont maintenant considérés comme un important pathogène nosocomial dans le monde. Le terme méthicilline résistant est historiquement utilisé pour décrire la résistance à l'un de ces classes d'antimicrobiens (BATASYAL et al., 2012).

Le SARM, est un défi de santé publique important dans de nombreux établissements de santé à travers le monde. Dans de nombreuses régions, les SARM sont devenues endémiques et une source commune d'épidémies, contribuant à des taux plus élevés de morbidité, de mortalité et de coûts de santé dus aux infections nosocomiales (ADOUI, 2019). En raison de l'émergence de souches multi-résistantes de *Staphylococcus aureus*, les infections à SARM sont en constante augmentation et posent de plus en plus de défis

thérapeutiques. Le traitement de choix pour ces maladies est basé sur les glycopeptides (MASTOURI *et al.*, 2004).

La résistance se produit lorsque l'organisme possède un gène *mecA* produisant une protéine de liaison à la pénicilline altérée, PLP2a (également connu sous le nom de PLP2'), les patients infectés et colonisés sont le réservoir de SARM à la fois dans les hôpitaux et dans la communauté. La transmission se fait généralement par contact avec la santé ouvrier (BATASYAL *et al.*, 2012)

La prévention de la transmission horizontale du SARM est devenue d'autant plus importante que la prévalence de ce pathogène augmente. Le portage oral du SARM peut servir de réservoir pour la recolonisation d'autres sites corporels ou l'infection croisée d'autres patients ou travailleurs de la santé (BATASYAL *et al.*, 2012).

### 6.1.2 Résistance aux $\beta$ -lactamines

La résistance aux  $\beta$ -lactamines chez les staphylocoques repose sur deux grands types de mécanismes qui sont identiques pour les *S. aureus* et pour les *Staphylococcus* à coagulase négative.

#### A. Résistance par production de $\beta$ -lactamases

Une  $\beta$ -lactamase est une enzyme qui hydrolyse le cycle  $\beta$ -lactame des pénicillines, les rendant inactives. L'existence d'une pénicillinase entraîne une résistance à la pénicilline G et aux pénicillines A (ampicilline, amoxicilline, etc.), aux carboxypénicillines (ticarcilline) et aux uréidopénicillines (pipéracilline). Ce mode de résistance est présent chez 90 % des isolats cliniques de (*S.aureus*). Le gène *bla<sub>Z</sub>* codant pour les pénicillinases de *staphylocoques* peut être chromosomique ou porté par un transposon. La production de  $\beta$ -lactamases peut être constitutive ou, le plus souvent inductible. L'activité des  $\beta$ -lactamines est restaurée en présence d'un inhibiteur de  $\beta$ -lactamases de type acide clavulanique, tazobactam ou sulbactam (QUINCAMPOIX et MAINARDI, 2001).

#### B. Résistance par modification d'une protéine de liaison la PLP2a

Les PLP sont des protéines à activité enzymatique (transpeptidases, carboxypeptidases ou glycosyltransférases) impliquées dans la synthèse de peptides bactériens et ayant une préférence pour les  $\beta$ -lactamines.

La résistance à la méticilline, qui entraîne une résistance à toutes les  $\beta$ -lactamines, est déterminée par la présence d'un gène chromosomique (*mecA*) qui code pour la PLP2a. Cette PLP additionnelle à moins d'affinité pour les  $\beta$ -lactamines et en particulier pour la méticilline. Ce mécanisme est présent chez les *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM) et chez les *Staphylococcus* à coagulase négative (DUMITRESCU et al., 2010). La résistance conférée par le gène *mecA* peut être :

- homogène : résistance exprimée par toutes les souches ;
- hétérogène : résistance exprimée seulement par une proportion des colonies filles issues d'une colonie mère exprimant la résistance. Actuellement, la résistance hétérogène est la plus fréquente et ce caractère est évocateur de la présence du gène *mecA* (HAMDAD et al., 2006).

Le niveau de résistance n'est pas corrélé avec la quantité de PLP2a, mais semble être sous la dépendance de quatre gènes *fem A, B, C, D* (facteurs essentiels à la méticillino-résistance) chromosomiques impliqués dans la formation du pont interpeptidique pentaglycine du peptidoglycane. À l'heure actuelle, aucun des gènes régulateurs impliqués dans la résistance aux  $\beta$ -lactamines ne permet d'expliquer le caractère hétérogène de cette résistance (QUINCAMPOIX et MAINARDI, 2001).

### 6.1.3 Résistance aux aminosides

Les aminosides ont naturellement une action bactéricide sur les staphylocoques. Ils agissent en inhibant la synthèse de l'ARN et se répartissent en deux groupes chimiquement distincts : le groupe de la streptidine (comprenant la streptomycine) et le groupe de la 2-désoxystreptamine (kanamycine, gentamicine, amikacine, nétilmicine).

Les gènes plasmidiques qui codent pour les enzymes qui inactivent les aminosides ont un fort potentiel de dissémination.

- phénotype K : résistance à l'APH (aminosides phosphotransférase)
- phénotype KT : résistance à l'ANT (aminosides nucléotidyltransférase)
- phénotype KTG : résistance à l'AAC (aminosides acétyltransférase) (BOISSET, 2018).

La résistance à la streptomycine est médiée par un mécanisme de mutation de la cible de cet antibiotique. L'activité de la streptomycine n'est pas altérée par la présence des enzymes inactivant les autres aminosides puisque cette molécule appartient à un groupe chimiquement distinct (QUINCAMPOIX et MAINARDI, 2001).



#### 6.1.4 Résistance aux macrolides lincosamides et streptogramines (MLS)

Ces trois familles partagent toutes le même mécanisme d'action, bloquant la "lecture" de l'ARN messager par le ribosome, ce qui empêche la production de protéines (ADOUI, 2019).

Les macrolides et les lincomycines ont une activité bactériostatique, alors que les streptogramines ont, en l'absence de résistance aux streptogramines B, une activité bactéricide. Trois mécanismes de résistance sont impliqués : une modification de la cible de l'antibiotique, un mécanisme d'efflux et une modification enzymatique de l'antibiotique (DAUREL et LECLERCQ, 2008).

##### a. Résistance par modification de la cible de l'antibiotique

Le mécanisme repose sur l'action d'une enzyme (méthylase) qui méthyle l'adénine dans la sous-unité 23s de l'ARN ribosomique. Ces méthylases sont codé par le gène *erm*, qui a au moins 20 variantes. Le support du gène *erm* peut être un chromosome ou un plasmide. (QUINCAMPOIX et MAINARDI, 2001). Les gènes *erm* confèrent une résistance croisée aux macrolides, lincomycines et streptogramines B. Leur expression peut être soit inducible soit constitutive. Seuls les macrolides à 14 et 15 atomes peuvent induire l'expression du gène *erm* chez *Staphylococcus aureus* (ROBERT et al., 1999).

##### b. Résistance par efflux

Trois gènes codant pour des systèmes d'efflux ont été décrits chez les *cocci* à Gram positif. Leur produit forme un transporteur protéique qui diminue l'accumulation de l'antibiotique dans la cellule. Les gènes *msrA* et *msrB* sont responsables d'un phénotype de résistance de type MS, c'est-à-dire d'une résistance inducible vis-à-vis des macrolides dont le noyau comporte 14 et 15 carbones (C14 et C15) et au composé B des streptogramines, après induction par l'érythromycine. (LINA et al., 1999). Le gène *mef* entraîne un phénotype de résistance nommé M, caractérisé par une résistance limitée aux macrolides en C14 et en C15. Il est localisé sur des éléments chromosomiques transférables par conjugaison et n'a jamais été retrouvé sur un plasmide (LINA et al., 1999 ; QUINCAMPOIX et MAINARDI, 2001).

### c. Résistance par enzymes inactivatrices

Ces enzymes, qui modifient l'antibiotique lui-même, peuvent appartenir à la classe des hydrolases (gènes *vgb* et *vgbB* pour virginiamycine facteur B hydrolase), des acétyl transférases (gènes *linA* et *vat*) ou des phosphotransférases (gène *mphC*). Le support de ces gènes est souvent plasmidique (ROBERT et *al.*, 1999).

## 6.2. Entérocoques résistant aux antibiotiques

Les entérocoques possèdent de nombreuses résistances naturelles aux antibiotiques comme les aminosides (à bas niveau), les fluoroquinolones, les céphalosporines ou encore la clindamycine chez toutes les espèces sauf *E. faecium*, *E. hirae* et *E. durans*. Ces nombreuses résistances naturelles expliquent en partie l'émergence de certaines espèces comme germes opportunistes nosocomiaux. En plus de ces résistances (dites naturelles), de nombreuses résistances acquises aux principales classes d'antibiotiques utilisées dans le traitement des infections à entérocoques (les pénicillines, les glycopeptides et les aminosides) ont été rapportée

### 6.2.1 La résistance aux $\beta$ -lactamines

Ce groupe d'antibiotiques, en particulier l'amoxicilline et son dérivé l'ampicilline, reste la référence dans le traitement des infections à entérocoques. Les  $\beta$ -lactamines sont des antibiotiques qui agissent sur la paroi bactérienne en bloquant le processus de transpeptidation. Cette étape, réalisée par des enzymes spécifiques appelées transpeptidases, permet la jonction des précurseurs du peptidoglycane par l'intermédiaire de jonctions interpeptidiques (MAINARDI et *al.*, 2008; SAUVAGE et *al.*, 2008).

Les transpeptidases sont communément appelées protéines de liaison à la pénicilline (PLP) en raison de leur très grande affinité pour les antibiotiques (MAINARDI et *al.*, 2008). Par conséquent, la sensibilité à la pénicilline est en corrélation avec la capacité des antibiotiques à se lier à ces PLP. Un PLP avec une faible affinité pour la pénicilline, appelé PLP5, est systématiquement trouvé dans les entérocoques. Cette présence de PLP5 augmente de manière significative la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la pénicilline jusqu'à 100 fois par rapport à celle de la pénicilline dans les streptocoques et confère une résistance accrue à la famille des molécules des céphalosporines (MILLER et *al.*, 2014; PATTERSON et *al.*, 1988). Ce manque d'affinité pour PLP5 est encore plus prononcé chez *E. faecium*, ce

qui entraîne une augmentation des CMI pour la pénicilline par rapport aux autres espèces d'entérocoques (RRICE *et al.*, 2009; ARBELOA *et al.*, 2004; BUSH, 1989).

Depuis le début des années 1980, des souches d'entérocoques présentant une résistance à la pénicilline, due à la production de  $\beta$ -lactamase, ont été signalées, et depuis le début des années 1990, des souches hautement résistantes à l'aminopénicilline ont été signalées. Ces souches présentaient des CMI très élevées à la fois pour la pénicilline et pour toutes les  $\beta$ -lactamines (CATTOIR et LECLERCQ, 2013).

### 6.2.2. Résistance acquise aux aminosides

La résistance aux aminosides a largement émergé au sein des entérocoques au début des années 80 avec la mise en évidence de déterminants de résistance portés sur des éléments génétiques mobiles, ces éléments codent pour trois enzymes, la phospho-transférase (APH), l'acétyl-transférase (AAC) et la nucléotidyl-transférase (ANT), qui peuvent modifier les amino-glycosides à diverses positions sur le squelette chimique.

Chez *E. faecium*, on peut retrouver chez de nombreuses souches responsables d'infections hospitalières et donc parfaitement adaptées à ce milieu, une enzyme bi-fonctionnelle appelée AAC (6')-Ie-APH (2'')-Ia dont les gènes codants sont portés par un transposon de type Tn5281 (WOODFORD *et al.*, 1993). La présence de cette enzyme bi-fonctionnelle a pour conséquence l'apparition d'une résistance de haut niveau à tous les aminosides utilisables en clinique (excepté la streptomycine), cette résistance élevée se retrouve également dans les souches d'*E. coli* et *E. faecalis*. Dès qu'une telle résistance existe, l'utilisation thérapeutique des amino-glycosides, même en association, devient impossible (CHRISTOPHE, 2017).

### 6.2.3. Résistance aux glycopeptides

Les antibiotiques de la famille des glycopeptides sont des molécules bactéricides importantes et, du fait de leur mécanisme d'action, leur spectre d'activité est dirigé exclusivement contre les bactéries Gram-positives.

Les glycopeptides bloquent la synthèse du peptidoglycane (PG), élément essentiel dans la constitution de la paroi bactérienne chez les bactéries à Gram positif. En effet, les glycopeptides, qui sont des molécules de haut poids moléculaire (1448 Da), ne traversent pas la membrane externe des bactéries à Gram négatif et sont donc inactives contre celles-ci. Ces molécules présentent une forte affinité pour l'extrémité terminale des précurseurs du

peptidoglycane constituée d'un motif dipeptidique D-Ala-D-Ala, avec une fixation par l'intermédiaire de 5 liaisons hydrogènes. Cette fixation entraîne un encombrement stérique empêchant l'action des transglycosylases et des transpeptidases inhibant ainsi le branchement du motif néoformé sur le PG existant (CATTOIR et LECLERCQ, 2013 ; MAINARDI et al., 2008).

La résistance aux glycopeptides chez les entérocoques s'explique par une modification de la cible de ces antibiotiques. En effet, il s'agit de la synthèse de précurseurs du PG dont l'extrémité dipeptidique de la chaîne latérale est substituée, ce qui a pour conséquence une baisse importante de l'affinité de l'antibiotique pour cette dernière. Les précurseurs ainsi formés se terminent soit par un motif dipeptidique D-Ala-D-Lac ou D-Ala-D-Ser (diminution d'affinité de 1000 et 7 fois, respectivement) en lieu et place du motif D-Ala-D-Ala physiologiquement retrouvé (CATTOIR et LECLERCQ, 2013 ; ARTHUR et al., 1996).

La modification de la nature des deux peptides composant l'extrémité de la chaîne latérale des précurseurs du PG néoformés est due à l'expression par la bactérie de gènes composant un opéron de résistance (opéron van) qui code pour des enzymes impliquées dans la synthèse directe des précurseurs de faible affinité, mais aussi dans la dégradation du précurseur normal, D-Ala-D-Ala. Cette résistance est dite hétérogène d'un point de vue phénotypique mais aussi génotypique et permet une classification basée sur la séquence des gènes van (DUTKA et al., 1990).

Actuellement, 9 opérons de résistance ont été décrits : vanA, vanB, vanC, vanD, vanE, vanG, Van L, Van M, Van N dont 8 sont des résistances acquises et une naturelle chez les espèces *E. gallinarum* et *E. casseliflavus* (LIBRETON et al., 2011). Parmi ces opérons, les résistances de type VanA et VanB, portées par les transposons Tn1546 et Tn1547 (situés généralement sur des plasmides conjugatifs), sont les plus souvent décrites comme responsables de la résistance aux glycopeptides dans les souches cliniques d'ERV (*Entérocoque* Résistant à la Vancomycine) (CATTOIR et LECLERCQ, 2013 ; COURVALIN, 2006).

### **6.3 *Streptococcus pneumoniae* résistant aux antibiotiques**

*Streptococcus pneumoniae* est l'un des principaux agents pathogènes d'infection communautaire des voies respiratoires supérieures. Par la colonisation, elle peut conduire des infections locales ou systémiques. Leur propagation dans le nasopharynx peut entraîner des infections locales comme une sinusite ou une otite moyenne aiguë (REINERT, 2009). Elle est aussi la principale cause de maladies communautaires mortelles associées avec un taux de

mortalité global, du même ordre d'ampleur que celui de la tuberculose, estimé entre 3 à 5 millions de décès par année (TOMASZ, 1997). Les pneumocoques peuvent également se propager par le sang au cerveau, provoquant une méningite à pneumocoque (CILLONIZ et al., 2018).

### 6.3.1 Résistance aux $\beta$ -lactamines

Les antibiotiques  $\beta$ -lactames tels que la pénicilline et la ceftriaxone sont les médicaments de choix pour traiter les infections à pneumocoques. Certaines infections à pneumocoques ont modifié leurs protéines de boucle de la pénicilline, développant une résistance aux  $\beta$ -lactamines, et sont désormais une préoccupation majeure dans la décision du patient quant à un traitement efficace. La résistance aux bêta-lactamines reste une menace importante, notamment vis-à-vis des sérotypes non ciblés par les vaccins combinés anti-*pneumococques* (PCV), le suivi systématique de la résistance aux  $\beta$ -lactamines est essentiel à la fois pour la surveillance de la maladie et pour le choix d'un traitement efficace pour les patients. Une CMI de pénicilline de 0,12 g/ml est considérée comme résistante pour la méningite à pneumocoques, tandis que pour les autres maladies, une CMI multipliée par 16 pour cet antibiotique (pénicilline) est considérée comme sensible, il existe une gamme extraordinaire de résistance aux  $\beta$ -lactamines exprimée par différentes souches de pneumocoque cliniquement pertinentes. Pour ces raisons, il est essentiel d'avoir la capacité de prédire avec précision une large gamme de CMI pour les antibiotiques bêta-lactamines (LI et al., 2016).

Les pneumocoques possèdent six PLP (protéines de liaison à la pénicilline) (PLP1a, 1b, 2a, 2b, 2x, 3). Ces bactéries sont des bactéries transformables, c'est-à-dire pouvant intégrer au sein de leur chromosome des fragments de génome bactérien génétiquement proches. L'ADN reconnu comme étant le principal support de ces transferts génétiques est l'ADN des streptocoques de la flore oropharyngée. Ce mécanisme, s'expliquant par une homologie de séquence suffisante entre les gènes des PLP des différentes espèces, est mis en évidence au niveau des PLP du pneumocoque, aboutissant à la naissance de PLP dites « mosaïques », de moindre affinité pour les  $\beta$ -lactamines (QUINCAMPOIX et MAINARDI, 2001). Pour qu'une souche acquière un niveau de résistance significatif aux pénicillines, trois au moins des six PLP doivent être altérées. Avec les céphalosporines, l'atteinte d'une seule PLP peut s'avérer suffisante. (TOMASZ, 1997).

La transmission de la résistance aux  $\beta$ -lactamines peut être horizontale (au sein d'une même espèce bactérienne) ou verticale (croisée d'un individu à l'autre). Les  $\beta$ -lactamines conservant les CMI les plus basses sont la ceftriaxone, le céfotaxime, l'amoxicilline et l'imipénème. (QUINCAMPOIX et MAINARDI, 2001).

### 6.3.2. Résistance aux macrolides

Un certain nombre de mécanismes conférant une résistance aux macrolides ont été décrits. La résistance peut être médiée par le gène *erm* (B), qui code pour une méthylase, entraînant une résistance aux macrolides, lincosamide et aux streptogramine B. Le gène *erm* (A) n'est retrouvé que rarement dans les pneumocoques (REINET, 2009). En variante, la résistance peut être médiée par le gène *mef* (A) qui code pour une pompe à efflux antibiotique. D'autres mécanismes incluent des mutations dans l'ARN ribosomal (ARNr 23S) et les protéines ribosomiques L4 et L22. En plus du gène de la pompe à efflux *mef* (A), un autre variant, *mef*  $\epsilon$ , est exprimé. Ces gènes sont identiques à 90 % dans la séquence nucléotidique et ont été attribués à la même classe de déterminants de résistance aux macrolides. Initialement, les gènes *mef* étaient considérés comme spécifiques à l'espèce – on pensait que *mef* (A) était exprimé chez *Streptococcus pyogenes* et *mef*  $\epsilon$  chez *S. pneumoniae*. Cependant, *mef* (A) s'est également avéré être présent dans des isolats résistants aux macrolides de *S. pneumoniae* (REINERT, 2009).

### 6.3.3. Résistance aux fluoroquinolones

Les fluoroquinolones empêchent la synthèse d'ADN en formant des complexes médicament-enzyme-ADN avec l'ADN gyrase et la topoisomérase IV. Le principal mécanisme de résistance aux fluoroquinolones est causé par des changements d'acides aminés dans ces deux enzymes clés. Dans une région de GyrA (gyrase) et de ParC (topoisomérase IV) connue sous le nom de région déterminant la résistance aux quinolones (QRDR), les pneumocoques résistants comme d'autres bactéries effectuent des mutations spontanées sporadiques. Même si la signification clinique n'est pas claire, certains pneumocoques peuvent également présenter un mécanisme médié par l'efflux, des mécanismes de double résistance ont été rapportés dans des tissus présentant des niveaux élevés de résistance, souvent à la suite d'un échec thérapeutique. Dans certains cas, de multiples mutations dans les protéines cibles s'accumulent, ce qui soutient l'idée qu'un défi antimicrobien répété érode progressivement l'efficacité des fluoroquinolones (CILLONIZ et *al.*, 2018).

# Chapitre 3

## Méthodes alternatives aux antibiotiques



## 1. Méthodes alternatives aux antibiotiques

La résistance aux antibiotiques et dans une perspective plus large la résistance aux antimicrobiens continue d'évoluer et de se propager. En conséquence, les maladies infectieuses sont devenues plus difficiles, voire impossibles à traiter, entraînant une augmentation de la morbidité et de la mortalité.

Vue l'échec de la thérapie antimicrobienne traditionnelle, plusieurs nouvelles stratégies alternatives pour lutter contre ces maladies infectieuses microbiennes multi-résistantes aux médicaments ont été mises au point (MURUGAIYAN *et al.*, 2022).

### 1.1 La thérapie phagique

Les bactériophages ont été découverts par Frederick Twort et Félix d'Hérelle, respectivement en 1915 et en 1917. Depuis lors, il a été suggéré que l'administration de ces virus pourrait être utilisée pour traiter les infections bactériennes, les premiers résultats de la thérapie par les phages (PT) ont été prometteurs. Mais leur application a été limitée en raison de la découverte de la pénicilline en 1928 et de la production à grande échelle d'antibiotique (ARANAGA *et al.*, 2022). Ces dernières années, l'utilisation du PT a repris en raison de l'augmentation de la résistance bactérienne aux antibiotiques qui peut être due à des mutations ou être acquise par l'acquisition de gènes renforçant la résistance.

L'utilisation de la phagothérapie représente plusieurs avantages. Premièrement, les bactériophages peuvent cibler spécifiquement les bactéries sans cibler les cellules humaines ou le microbiote environnant, et ils sont donc considérés comme sûrs, bien que les phages puissent induire une réponse directe du système immunitaire, mais rien n'indique qu'ils puissent nuire aux cellules humaines. Deuxièmement, les phages peuvent s'auto-amplifier et entraîner la lyse des bactéries hôtes. Toutefois, ce processus est autolimité en l'absence des bactéries ciblées. Troisièmement, la spécificité des phages limite l'émergence de la résistance bactérienne, et les phages sont moins susceptibles que les antibiotiques conventionnels d'induire une résistance croisée (UYTTEBROEK *et al.*, 2022). Enfin, certains phages contiennent des polysaccharides dépolymérase qui peuvent dégrader les biofilms.

La thérapie par les phages n'est pas nouvelle, et les publications sur le sujet remontent à plus d'un siècle. Les premières publications sur l'utilisation de la thérapie par les phages sont

nombreuses et font état de résultats favorables actuels. Le PAS (Phage–Antibiotique Synergie) a été étudié pour la première fois par COMEAU, qui a observé une augmentation significative de la taille des plaques sur le coliphage  $\phi$ MFP contre l'isolat clinique d'*Escherichia coli* MFP (figure 12), sur les phages de type T4 contre des souches *E. coli* standard de laboratoire, sur les phages T3 et T7 contre la souche AS19 d'*E. coli*, sur les phages de type T4 contre des souches *E. coli* AS19 ; et sur le phage de type T4 PST contre *Yersinia pseudotuberculosis* en présence d'une dose sublétales de  $\beta$ -zinc. En présence de  $\beta$ -lactamines sublétales telles que : l'aztréonam, le céfotaxime, la ticarcilline, la pipéracilline, l'ampicilline et les quinolones comme l'acide nalidixique. L'augmentation de la taille de la plaque implique une production accrue de phages pendant la formation de la plaque ce qui entraîne une augmentation de la croissance des bactéries, l'inhibition de la croissance et/ou la lyse des bactéries. Outre le phage d'*E. coli* et le phage d'*Y. pseudotuberculosis* l'élargissement de la taille des plaques également été observée avec des phages spécifiques de *P. aeruginosa* de *S. aureus* de *Bacillus cereus* et d'autres bactéries *Bacillus cereus*, *Enterococcus faecalis* et *Burkholderia cepacian* (COMEAU et al., 2007).

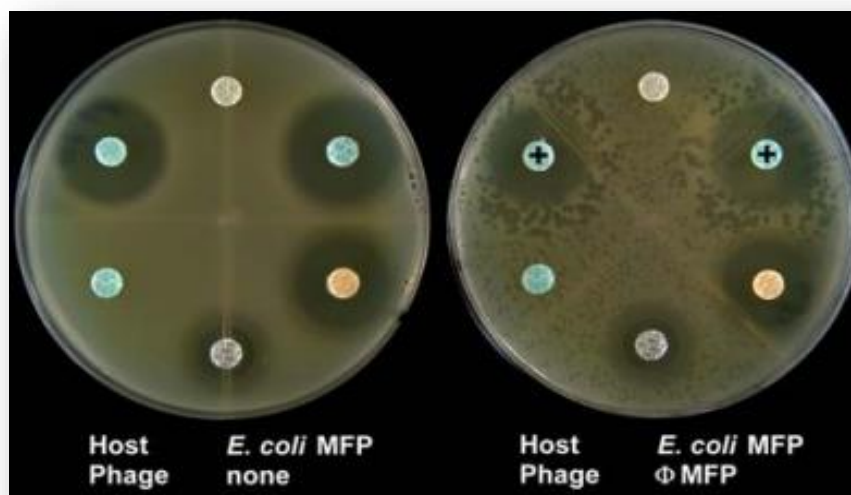


Figure8 : L'effet PAS du phage wMFP sur *E. coli* MFP sur des plaques de gélose LB (Luria-Bertani) (COMEAU et al., 2007).

Certains champignons et bactéries, comme les actinomycètes, produisent des antibiotiques pour lutter contre des bactéries rivales qui se disputent les mêmes ressources. Les phages utilisent les bactéries qui ont été "stressées" par ces antibiotiques pour infecter plus efficacement et se propager plus rapidement. Ce scénario montre une sorte de mutualisme entre les phages et les producteurs d'antibiotiques pour éliminer leurs compétiteurs bactériens. Du fait des spécificités importantes des phages, les traitements associant antibiotiques et phages devraient permettre une élimination plus efficace des bactéries pathogènes tout en limitant le pouvoir invasif des plantes commensales (COMEAU et *et al.*, 2007).

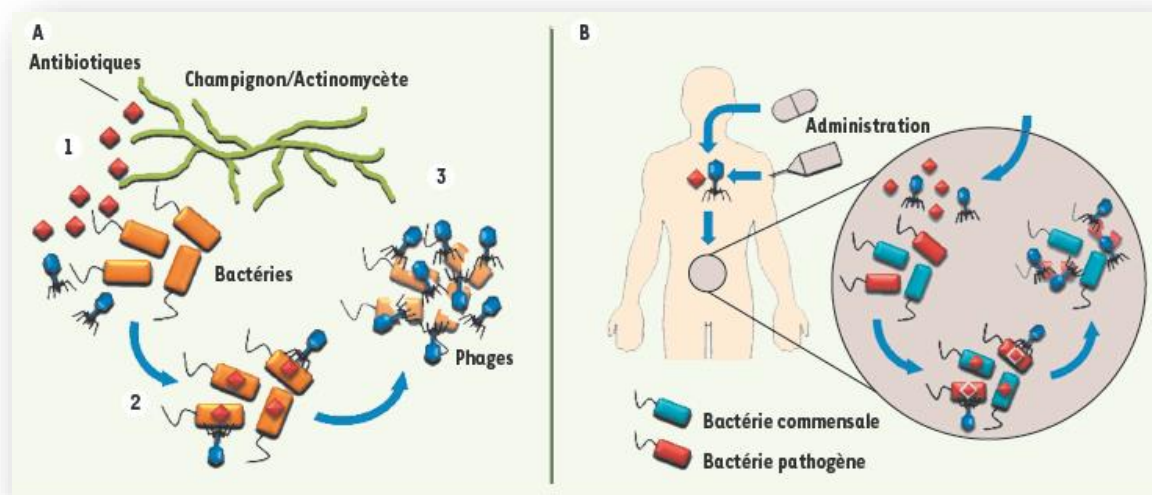


Figure 9 : le phénomène de « synergie phages-antibiotiques » (PAS) dans l'environnement (A) et en phagothérapie (B) (COMEAU et *et al.*, 2007)

## 1.2. Les peptides antimicrobiens

Les peptides antimicrobiens (AMP) sont des substances organiques présentes dans tous les règnes : les bactéries, les champignons, les plantes et les animaux. Outre les membranes microbiennes chargées négativement, les AMP peuvent également cibler des composants intracellulaires tels que : les ribosomes, les protéines spécifiques et les acides nucléiques chargés négativement. Ils présentent un large spectre d'activité contre un large éventail d'agents pathogènes.

Les peptides antimicrobiens sont des oligopeptides de défense de l'hôte, chargés positivement. Leur capacité d'interagir avec la membrane cellulaire bactérienne et de provoquer ainsi la lyse de la cellule en fait une alternative potentielle pour combattre les pathogènes. En outre, contrairement aux antibiotiques conventionnels, les AMP

endommagent physiquement la cellule bactérienne par des interactions électrostatiques, ce qui rend difficile le développement d'une résistance contre les AMP (MULANI *et al.*, 2019).

De nombreux peptides antimicrobiens naturels ou issus de la bio-ingénierie ont montré *in vitro* et *in vivo* leur efficacité antimicrobienne, anti-biofilm, anti-inflammatoires et cicatrisantes avec un minimum de cytologie, et de cicatrisation des plaies avec une cytotoxicité minimale (MULANI *et al.*, 2019). L'histatine 5, un peptide salivaire humain cationique naturel riche en histidine, en est un exemple. Ce peptide présente un fort pouvoir anti-biofilm *in vitro*, ainsi qu'une puissante activité bactéricide ( $\geq 70$  %) contre les bactéries pathogènes. De même, un peptide cationique de novo-engineered WLBU-2 et un AMP naturel LL-37 à une CMI de 1/3X ont démontré une inhibition du biofilm de 90 % par rapport aux antibiotiques tels que la tobramycine, la ciprofloxacine, la ceftazidime, et la vancomycine à une CMI de 1X. (MULANI *et al.*, 2019). De même, une hydrogel formulation contenant K-11, un peptide hybride de mélittine, de cecropine A1 et de magainin-2 s'est avérée de cicatrisation des plaies contre un modèle d'excision murine infecté par *A. baumannii*, ce qui permet d'envisager son utilisation comme agent thérapeutique topique anti-infectieux (MULANI *et al.*, 2019).

### 1.3 Les huiles essentielles

Les huiles essentielles sont des substances naturelles composées de métabolites secondaires extraits de diverses parties de plantes, y compris les fleurs, les graines, les bourgeons, les brindilles, les feuilles, les écorces, les herbes, les racines, etc. Elles sont considérées comme une source importante pour lutter contre les bactéries pathogènes résistantes aux antibiotiques.

Les constituants chimiques les plus courants des huiles essentielles sont : les flavanols, les flavonoïdes, les phénols, les terpénoïdes, les polyphénols, les tanins, les quinones, les flavons, les coumarines, les alcaloïdes, les lectines et les polypeptides. Ces composants possèdent des activités biologiques potentielles telles que des activités antioxydantes, insecticides, antiseptiques, antiallergiques, anti-inflammatoires et antimicrobiennes (BHARAWAJ *et al.*, 2022).

Les huiles essentielles ont un large spectre d'actions inhibitrices contre de nombreux pathogènes bactériens, car elles peuvent facilement pénétrer dans la composante lipidique de

la membrane cellulaire bactérienne et briser la structure de la paroi cellulaire. La perte d'intégrité et de contenu cellulaire causée par la combinaison des huiles essentielles et des lipides entraîne la mort cellulaire (BHARAWAJ et al., 2022).

Quelques composants des huiles essentielles comme les isomères terpène-4-ol terpénol, inhibent la respiration cellulaire et rendent la membrane cellulaire inefficace en tant que barrière perméable, les composants bioactifs, trouvés dans diverses huiles essentielles, ont une fonction importante et unique. A titre d'exemple, les huiles essentielles isolées de la cannelle et du poivre noir endommagent les membranes cellulaires et inhibent *E. coli* et *S. aureus* (BHARAWAJ et al., 2022).

L'huile essentielle extrait de feuilles de *Psidium guajava* (goyave) (PGLEO) a été étudiée pour son potentiel de traiter les infections buccales et le cancer de la bouche. Il a été constaté que le PGLEO présentait une action antibactérienne potentielle contre *Streptococcus mutans* et *Candida albicans* dans des études *in vitro* et *in silico*. Ces résultats font de la PGLEO une source précieuse pour le développement de nouveaux agents thérapeutiques pour le traitement des maladies bucco-dentaires (BREIJYEH et KARAMAN, 2023). L'huile essentielle de cannelle (CEO), qui est un métabolite secondaire dérivé de la cannelle séchée, a été examinée pour ses propriétés antibactériennes contre *Salmonella Enteritidis*. Les résultats obtenus montre que la CEO a diminué le métabolisme bactérien de *S. enteritidis* en inhibant l'ATP, l'ATPase et le cycle de l'acide tricarboxylique (BREIJYEH et KARAMAN, 2023).

#### 1.4 Les nanoparticules

Les nanomatériaux sont des substances qui ont une taille d'échelle nanométrique (1 à 100 nm) ou dont l'unité simple dans la zone tridimensionnelle se situe dans cette gamme. Les nanoparticules (NP) ont notamment confirmé des propriétés antibactériennes à large spectre contre les bactéries Gram-positives et Gram-négatives (REHAB MA EL DESOUKEY et al., 2022). A rapporté que les NP de ZnO inhibaient le *Staphylococcus aureus*. Les nanoparticules d'Ag montrent une activité antimicrobienne reconnue contre *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa* (RAMALINGAM et al., 2016). Cependant, les mécanismes antibactériens particuliers des NP n'ont pas encore été très bien définis, et les NP ne peuvent pas être considérées comme des agents antibactériens, présentent régulièrement des effets contrastés (REHAB MA EL DESOUKEY et al., 2022).

Les nanoparticules ont également montrés leur efficacité contre les biofilms et les spores bactériennes. Comme les biofilms bactériens permettent la conjugaison de plasmides contenant des gènes antibiotiques et que la matrice du biofilm protège les cellules bactériennes des films inférieurs contre les antibiotiques, des affirmations selon lesquelles les biofilms bactériens sont extrêmement tolérants et résistants aux antibiotiques ont été formulées. Les surfaces et les revêtements organiques et inorganiques nano-ordonnés sont aujourd'hui les alternatives les plus populaires pour empêcher la formation de biofilms (BHARADWAG et *al.*, 2022). Les nanostructures de polyuréthane peuvent empêcher la formation de biofilms de *Staphylococcus epidermis*, *S. aureus*, *E. coli*, et *P. mirabilis* en permettant aux cellules bactériennes d'adhérer à la topographie de la surface nanocouche (BHARADWAG et *al.*, 2022).

### 1.5 Les plantes médicinales

L'utilisation des plantes médicinales dans la lutte contre les bactéries multi-résistantes aux antibiotiques suscite un intérêt croissant en raison de leur potentiel thérapeutique. Plusieurs études ont montré que certaines plantes médicinales possèdent des propriétés antibactériennes et peuvent être efficaces contre les souches bactériennes résistantes aux antibiotiques (tableau 6).

Tableau 6 : plantes médicinales utilisées pour lutter contre la multi-résistance bactérienne.

Plante	Nom scientifique	Propriétés et utilisation	Références bibliographiques
Ail	<i>Allium sativum</i>	Propriétés antibactériennes : empêche le développement de biofilms par <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>E. coli</i> et <i>klebsiella pneumoniae</i>	DADILE <i>et al.</i> (2017) ABIDULLAH <i>et al.</i> (2021)
Curcuma	<i>Curcuma longa</i>	Propriétés antibactériennes contre des souches bactériennes résistantes notamment les SARM	KANG <i>et al.</i> (2016)
Thym	<i>Thymus vulgaris</i>	Propriétés antibactériennes contre les entérocoques résistants à la vancomycine	CHRAIBI <i>et al.</i> (2019)
Échinacée	<i>Echinacea spp.</i>	Stimule le système immunitaire, par son potentiel dans la prévention et le traitement des infections bactériennes, y compris les infections des voies respiratoires supérieures.	VIMALANATHAN <i>et al.</i> (2008)
Gingembre	<i>Zingiber officinale</i>	Propriétés antibactériennes contre les SARM et l'Escherichia coli résistante aux quinolones	MOHAMED <i>et al.</i> (2019)

# **Conclusion**



Les antibiotiques sont des médicaments utilisés à la fois pour traiter et prévenir les maladies bactériennes. Ces médicaments sont des substances chimiques créées à la base d'un micro-organisme, c'est pourquoi il existe de nombreux médicaments répartis en différentes familles qui se distinguent par leur efficacité à bloquer toutes les intrusions microbiennes. Ils ont la capacité de tuer les bactéries (antibiotiques bactéricides) ou de limiter leur croissance (antibiotiques bactériostatiques), ce qui explique l'utilisation continue de ces armes thérapeutiques. Malheureusement leur utilisation inadaptée ou intensive a favorisé l'émergence des bactéries multi-résistantes.

Les bactéries multi-résistantes aux antibiotiques sont dues aux convergences dans les pools génétiques entre les microbes (un antibiotique produit par un microbe serait inhibé ou désactivé par un autre microbe). Elles sont devenues un problème majeur de la santé publique dans le monde. Ces bactéries exposent les patients à un risque d'échec thérapeutique et imposent une antibiothérapie agressive pouvant entraîner l'émergence de nouvelles souches bactériennes. Une meilleure compréhension de l'émergence et la transmission de résistance aux antibiotiques nous aidera à un terme à développer des stratégies efficaces pour combattre ce fléau (MUYLART et MAINIL, 2012).

Les alternatives de lutte contre les bactéries multi-résistantes offrent de nouvelles possibilités pour le traitement des infections bactériennes. La phagothérapie s'est avérée efficace et sûre pour le traitement des maladies infectieuses causées par diverses espèces bactériennes, y compris des souches multi-résistantes. Cette efficacité a été démontrée à la fois par l'administration locale et systémique, sans effets indésirables graves associés.

L'utilisation d'huiles essentielles a contribué de manière significative à la mise en œuvre et à l'amélioration du contrôle et de la surveillance de ce problème alors qu'elles sont capables de pénétrer le composant lipidique de la membrane cellulaire bactérienne et de perturber la structure de la paroi cellulaire.

Les antibiotiques et plusieurs types de désinfectants peuvent être remplacés par des nanoparticules. Des antibiotiques et des désinfectants peuvent être créés avec des nanoparticules de liposomes à partir de composants organiques et inorganiques, tels que l'argent, le zinc, l'or et le cuivre. La prévention de la croissance du biofilm et des infections

des voies urinaires associées aux cathéters (CAUTI) sont les deux utilisations les plus répandues des nanoparticules comme antibiotiques.

L'innovation permanente dans le domaine de la biologie moléculaire permet un suivi efficace et croissant des gènes de résistance et des souches porteuses. L'utilisation de la bio-informatique dans la lutte contre les bactéries multi-résistantes offre également de nouvelles perspectives. Les avancées technologiques permettent l'analyse rapide et précise des données génomiques des bactéries, facilitant ainsi l'identification des gènes de résistance et l'étude de leur propagation. Cette connaissance approfondie peut aider à concevoir de nouveaux médicaments ciblés et à développer des stratégies de prévention pour contrôler la propagation des bactéries multi-résistantes.

Enfin, la lutte contre les bactéries multi-résistantes nécessite une approche multidisciplinaire et une collaboration internationale. Il est essentiel de promouvoir une utilisation responsables de préconiser, de développer de nouvelles alternatives thérapeutiques et d'exploiter les avancées de la bio-informatiques pour mieux comprendre et combattre ce problème de santé publique croissante

- Adoui, Mounira, et Mesbah Lahouel. « Caractérisation des souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méticilline (SARM) et évaluation de leur sensibilité à la propolis. » thèse de doctorat, Université de Constantine1, 2019.
- Alioua, Mohamed Amine. « Les Staphylocoques : sensibilité aux antibiotiques et profil moléculaire de *Staphylococcus aureus* Résistant à la Métricilline ».thèse de doctorat, Université de Annaba, 2015.
- Aranaga, Carlos, Lady Daniela Pantoja, Edgar Andrés Martínez, et Aura Falco. « Phage therapy in the era of multidrug resistance in bacteria: A systematic review ». *International Journal of Molecular Sciences* 23, n° 9 (2022), 4577.
- Arbeloa A, Segal H, Hugonnet J.E., Josseume N, Dubost L, Brouard J.P., Gutmann L, Mengin-Lecreulx D, Arthur M. Role of class A penicillin-binding proteins in PBP5 mediated  $\beta$ -Lactam resistance in *Enterococcus faecalis*. *Journal of Bacteriology* 186,(2004), 1221- 28.
- Arias C.A., Panesso D, McGrath D.M., Qin X, Mojica M.F., Miller C, Diaz L, et al. Genetic basis for in vivo Daptomycin resistance in Enterococci. *The New England Journal of Medicine* n° 365,( 2011 ), 892–900
- Arthur M, Reynolds P. E., Depardieu F, Evers S, Dutka-Malen S, Quintiliani R, Courvalin P. 1996. Mechanisms of glycopeptide resistance in Enterococci. *The Journal of Infection* n° 32,( 1996), 11–16.
- Batabyal, Biswajit, Gautam K R Kundu, et Shibendu Biswas. « Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus*: A Brief Review » 1, n° 7 (2012), 65-71.
- between bacterial resistance and antimicrobial consumption ». *Annales de biologie clinique* n° 72 (1octobre 2014): 555-60.
- Bharadwaj, Alok, Amisha Rastogi, Swadha Pandey, Saurabh Gupta, et Jagdip Singh Sohal. « Multidrug-Resistant Bacteria: Their mechanism of action and prophylaxis ». *BioMed Research International*(2022).
- Boisset, Sandrine. « Résistance aux antibiotiques chez les bactéries à Gram positif ». *Cours Thérapeutiques anti-infectieuses Université Joseph Fourier* n° 92 (2018).
- Bousquet-Melou, Alain. « Quelle voie d’administration des antibiotiques choisir ? » *Bulletin des GTV* 57 (1 décembre 2010): 49-53.
- Bouyahya, Abdelhakim, Youssef Bakri, Abdeslam Et-Touys, Ahmed Talbau, Aya Khouchlaa, Saoulajan Charfi, Jamal Abrini, et Nadia Dakka. « Résistance aux antibiotiques et mécanismes d’action des huiles essentielles contre les bactéries ». *Phytotherapie*, 15 mars 2017.
- Breijyeh, Zeinab, et Rafik Karaman. « Design and Synthesis of Novel Antimicrobial Agents ». *Antibiotics* 12, n° 3 (2023): 628.
- Breijyeh, Zeinab, et Rafik Karaman. « Design and Synthesis of Novel Antimicrobia Agents ». *Antibiotics* 12, n° 3 (mars 2023), 628.
- Bush K. Characterization of Beta-lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* n° 33, (1989) 259–63.
- Carle, Sylvie. « La résistance aux antibiotiques : un enjeu de santé publique important ». *Pharmactuel* 42, n° 2 (2009): 6\_21.
- Cattoir, Vincent, et Roland Leclercq. « Les entérocoques résistants aux glycopeptides ».

*médecine/sciences* 26, n° 11 (1 novembre 2010): 936-42.

Cattoir, Vincent, et Roland Leclercq. « Twenty-five years of shared life with vancomycin-resistant enterococci: is it time to divorce? » *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 68, n° 4 (2013): 731-42.

Cavallo, J.-D., et A. Mérens. « Spectre d'activité antibactérien d'un antibiotique e catégorisation clinique ». *Pathologie Biologie* 56, n° 5 (juillet 2008): 300-304.

Chaouch, Cherifa, Amel Hassairi, Mounira Riba, et Nouredine Boujaafar. « Association Chauvin, Claire. « Usage des antibiotiques et résistance bactérienne en élevage de volailles ». Thèse de doctorat, Rennes 1, 2009

Chopra, Ian, et Marilyn Roberts. « Tetracycline Antibiotics: Mode of Action, Applications, Molecular Biology, and Epidemiology of Bacterial Resistance ». *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 65, n° 2 (juin 2001): 232-60

Chraïbi M, et al. «évaluation de l'huile essentielle de *Thymus vulgaris* contre la résistance bactérienne et dans la prévention des maladies d'origine alimentaire». *Science alimentaire et biotechnologie*, n° 28, (2019): 921-628.

Cillóniz, Catia, Carolina Garcia-Vidal, Adrian Ceccato, et Antoni Torres. « Antimicrobial Resistance Among *Streptococcus pneumoniae* ». *Antimicrobial Resistance in the 21st Century*, 7 mars 2018, 13-38.

Coignard, B. « Antibiorésistance : la situation en France et dans le monde ». *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* 203, n° 3 (1 mai 2019): 159-69.

Comeau, André M., Françoise Tétart, Sabrina N. Trojet, Marie-Françoise Prère, et H. M. Krisch. « Phage-Antibiotic Synergy (PAS):  $\beta$ -Lactam and Quinolone Antibiotics Stimulate Virulent Phage Growth ». Édité par Debbie Fox. *PLoS ONE* 2, n° 8 (29 août 2007): e799.

Courvalin P. 2006. Vancomycin resistance in Gram-positive cocci. *Clinical Infectious Diseases* 42 Suppl, n° 1, (2006), S25-34.

Daurel, Claire, et Roland Leclercq. « L'antibiogramme de *Staphylococcus aureus* ». *Revue Francophone des Laboratoires* 2008, n° 407 (1 décembre 2008), 81-90.

Dadile M Abdulrahman, Abdullahi M Daskum, Kura M abdulrahim, Abubakar M Dadile Haiia. «Antibacterial potency of garlic extract against certain skin pathogenic bacteria». *Novel Research in Microbiology journal* n° 1(1), (2017) : 3-13.

Dumitrescu, Oana, Olivier Dauwalder, Sandrine Boisset, Marie-Élisabeth Reverdy, Anne Tristan, et François Vandenesch. « Résistance aux antibiotiques chez *Staphylococcus aureus* - Les points-clés en 2010 ». *médecine/sciences* 26, n° 11 (1 novembre 2010), 943-49.

Dutka-Malen S, Leclercq R, Coutant V, Duval J, Courvalin P. Phenotypic and genotypic heterogeneity of glycopeptide resistance determinants in gram-positive bacteria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, n° 34, (1990) 1875-79.

El-Desoukey, Rehab MA, Fawziah M Albarakaty, Norah M Alqahtani, Lina AL, Safaa AA, Amal BA, Mona MM, Najlaa HA, et Zainab NA. « Unexpected Antimicrobials », 2022

Eliopoulos, George M., George M. Eliopoulos, et Marilyn C. Roberts. « Tetracycline Therapy: Update ». *Clinical Infectious Diseases* 36, n° 4 (15 février 2003): 462-67.

Guardabassi, Luca, et Patrice Courvalin. « Modes of antimicrobial action and mechanisms of bacterial resistance ». *Antimicrobial resistance in bacteria of animal origin*, 2005, 1\_18

Guillot, J F. « Apparition et évolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques » 20, n° 1 (1989): 3\_16.

H. El-Qaliei, Mohamed, Mohamed El-Gaby, Yousry A. Ammar, Ahmed M. Ali, Modather F. Hussein, et Faraghally A. Faraghally. « Sulfonamides: Synthesis and the Recent Applications in Medicinal Chemistry ». *Egyptian Journal of Chemistry* 26, n° 0 (12 août 2020): 5289\_5327.

HADI, MAMMERI. « Aminosite : Structure, Mécanisme d'action et Spectre d'activité », 2013. HAGOP. « La pénicilline I - Découverte d'un antibiotique ». *CultureSciences-Chimie*, 1 juin 2006.

Hamdad, Farida, F Donda, J.F. Lefebvre, G Laurans, M Biendo, D Thomas, Brigitte Canarelli, Florence Rousseau, et F Eb. « Detection of Methicillin/Oxacillin Resistance and

Hasan, Thualfakar Hayder, et Raad A Al-Harmoosh. « Mechanisms of antibiotics resistance in bacteria ». *Sys Rev Pharm* 11, n° 6 (2020): 817-23.

Hiramatsu, Keiichi. « Vancomycin-Resistant Staphylococcus Aureus: A New Model of Antibiotic Resistance ». *The Lancet Infectious Diseases* 1, n° 3 (octobre 2001): 147-55.

Inel C, Cosquer T, Auzou M, Goux D, Giard J.-C, Cattoir V. Sequential steps of daptomycin resistance in *Enterococcus faecium* and reversion to hypersusceptibility through Is-mediated inactivation of the *liaFSR* operon. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, (June 2016)

Isnard, Christophe. « *Enterococcus* spp. : entre pathogènes opportunistes et probiotiques ». *Phdthesis*, Normandie Université, 2017.

Kang C et al., « la curcumine montre un excellent effet thérapeutique sur le psoriasis dans un modèle murin ». *Biochimie open*, n° 2, (2016) : 132-137.

Lavollay, Marie, Michel Arthur, Martine Fourgeaud, Lionel Dubost, Arul Marie, Nicolas Veziris, Didier Blanot, Laurent Gutmann, et Jean-Luc Mainardi. « The peptidoglycan of stationary-phase *Mycobacterium tuberculosis* predominantly contains cross-links generated by L, D-transpeptidation ». *Journal of bacteriology* 190, n° 12 (2008): 4360\_66

Lebreton, François, Florence Depardieu, Nancy Bourdon, Marguerite Fines-Guyon, Pierre Berger, Sabine Camiade, Roland Leclercq, Patrice Courvalin, et Vincent Cattoir. « d-Ala-d-Ser VanN-Type Transferable Vancomycin Resistance in *Enterococcus faecium* ». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 55, n° 10 (15 septembre 2011): 4606-12.

Leclercq, R. « Résistance des staphylocoques aux antibiotiques ». *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 21, n° 5 (1 mai 2002), 375-83.

Li, Yuan, Benjamin J. Metcalf, Sodio Chochua, Zhongya Li, Robert E. Gertz, Hollis Walker, Paulina A. Hawkins, et al. « Penicillin-Binding Protein Transpeptidase Signatures for Tracking and Predicting  $\beta$ -Lactam Resistance Levels in *Streptococcus Pneumoniae* ». Édité par James M. Hughes. *MBio* 7, n° 3 (6 juillet 2016): e00756-16.

Lina, Gerard, Alain Quaglia, Marie-Elisabeth Reverdy, Roland Leclercq, François Vandenesch, et Jerome Etienne. « Distribution of Genes Encoding Resistance to Macrolides, Lincosamides, and Streptogramins among Staphylococci ». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 43, n° 5 (mai 1999), 1062-66.

- Mainardi J.-L., Villet R, Bugg T. D., Mayer C, Arthur M. Evolution of peptidoglycan biosynthesis under the selective pressure of antibiotics in Gram-positive bacteria. *FEMS Microbiology Reviews*, n° 32, (2008), 386–408.
- Mastouri, M, M Nour, M Ben Nejma, O Bouallegue, M Hammami, et M Khedher. « [Antibiotics resistance of meticilline-resistant Staphylococcus aureus: detection of the first glycopeptides low sensibility strains in Tunisia] ». *Pathologie-biologie* 54, n° 1 (1 février 2006): 33–36.
- Miller W. R., Munita J. M., Arias C. A. Mechanisms of antibiotic resistance in enterococci. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, n° 12, (2014), 1221–36.
- Mohammed Abidullah, Pradnya Jadhav, S Sri Suin, Avvapa Gandhi shrimanikandan. «Potentiel antibacterial efficacy of garlic extract on Staphylococcus aureus, Escherichia coli, and Klebsiella pneumoniae: an in vitro study ». *Journal of pharmacy & biolalled sciences* 13 (suppl1), S590, 2021.
- Mulani, Mansura S, Ekta E Kamble, Shital N Kumkar, Madhumita S Tawre, et Karishma R Pardesi. « Emerging strategies to combat ESKAPE pathogens in the era of antimicrobial resistance: a review ». *Frontiers in microbiology*, n° 10,(2019), 539.
- Mulani, Mansura S, Ekta E Kamble, Shital N Kumkar, Madhumita S Tawre, et Karishma R Pardesi. « Emerging strategies to combat ESKAPE pathogens in the era of antimicrobial resistance: a review ». *Frontiers in microbiology* n° 10 (2019), 539
- Munita J. M., Mishra N. N., Alvarez D, Tran T. T., Diaz L, Panesso D, Reyes J, et al. Failure of high-dose daptomycin for bacteremia caused by daptomycin-susceptible Enterococcus faecium harboring LiaSR substitutions. *Clinical Infectious Diseases*, n° 59, (2014), 1277\_ 80.
- Munita, Jose M., et Cesar A. Arias. « Mechanisms of Antibiotic Resistance ». *Microbiology spectrum* 4, n° 2 (avril 2016), 10.
- Murugaiyan, Jayaseelan, P Anand Kumar, G Srinivasa Rao, Katia Iskandar, Stephen Hawser, John P Hays, Yara Mohsen, Saranya Adukkadukkam, Wireko Andrew Awuah, et Ruiz Alvarez Maria Jose. « Progress in alternative strategies to combat antimicrobial resistance: Focus on antibiotics ». *Antibiotics* 11, n° 2 (2022), 200.
- Muylaert, A, et JG Mainil. « Bacterial antimicrobial resistances: the mechanisms and their contagiousness. », *Annales de Médecine Vétérinaire*, n° 156, (2012), 109\_23
- Muylaert, Adeline, et Jacques Mainil. « Résistance bactériennes aux antibiotiques, les mécanismes et leur" contagiosité" », Vol. 156. ULg-Université de Liège, Liège, Belgium, 2013.
- Organisation mondiale de la santé (2022). Un rapport met en avant une progression de la résistance aux antibiotiques dans les infections bactériennes chez l'être humain et la nécessité de disposer de données plus solides. <https://www.who.int/fr/news/item/09-12-2022-report-signals-increasing-resistance-to-antibiotics-in-bacterial-infections-in-humans-and-need-for-better-data>. Consulter le 10/06/2023.
- Peterson, Elizabeth, et Parjit Kaur. « Antibiotic Resistance Mechanisms in Bacteria: Relationships Between Resistance Determinants of Antibiotic Producers, Environmental Bacteria, and Clinical Pathogens ». *Frontiers in Microbiology*, n° 9 (2018).
- Philippon, Pr A. « RESISTANCE DES BACTERIES AUX ANTIBIOTIQUES »,
- Quincampoix, J C, et J L Mainardi. « Mécanismes de résistance des cocci à Gram positif » n°10 (2001): 267\_75.

- Ramalingam, Baskaran, Thanusu Parandhaman, et Sujoy K Das. « Antibacterial effects of biosynthesized silver nanoparticles on surface ultrastructure and nanomechanical properties of gram-negative bacteria viz. Escherichia coli and Pseudomonas aeruginosa ». *ACS applied materials & interfaces* 8, n° 7 (2016), 4963-76.
- Reinert, R. R. « The Antimicrobial Resistance Profile of Streptococcus Pneumoniae ». *Clinical Microbiology and Infection* 15, n° s3 (2009), 7-11.
- Réseau Algérien de surveillance de la Résistance des Bactérie aux Antibiotiques(AARN).(2022). <https://aarn.pasteur.dz./index.php>.
- Rice L. B., Carias L. L., Rudin S, Hutton R, Marshall S, Hassan M, Josseaume N, Dubost L, Marie A, Arthur M. Role of class A penicillin-binding proteins in the expression of  $\beta$ -lactam resistance in Enterococcus faecium. *Journal of Bacteriology*, n° 191, (2009), 3649–56.
- Roberts, Marilyn C., Joyce Sutcliffe, Patrice Courvalin, Lars Bogo Jensen, Julian Rood, et Helena Seppala. « Nomenclature for Macrolide and Macrolide-Lincosamide-Streptogramin B Resistance Determinants ». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 43, n° 12 (décembre 1999): 2823-30.
- Sacco, Emmanuelle, Jean-Emmanuel Hugonnet, Nathalie Josseaume, Julie Cremniter, Lionel Dubost, Arul Marie, Delphine Patin, Didier Blanot, Louis B Rice, et Jean-Luc Mainardi. « Activation of the l, d-transpeptidation peptidoglycan cross-linking pathway by a metallo-d, d-carboxypeptidase in Enterococcus faecium ». *Molecular microbiology* 75, n° 4 (2010), 874\_85.
- Sauvage E, Kerff F, Terrak M, Ayala J. A., Charlier P. The penicillin-binding proteins: Structure and role in peptidoglycan biosynthesis. *FEMS Microbiology Reviews*, n° 32, (2008), 234–58.
- Schlemmer, B. « MODE D’ACTION DES ANTIBIOTIQUES », 2009.
- TIMOTHY. « Metallo- $\beta$ -lactamase structure and function - PMC », 2012.
- Tomasz, Alexander. « Antibiotic Resistance in Streptococcus Pneumoniae », 1997.
- Toumi, Adnene, et CHU Fattouma Bourguiba-Monastir. « Les aminosides ». *Infectious Diseases Service-Fattouma Bourguiba-Monastir CHU* 80 (2008).
- Trystram, David, Emmanuelle Varon, Yves Péan, Hajo Grundmann, Laurent Gutmann, Vincent Jarlier, et Hélène Aubry-Damon. « Réseau européen de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques (EARSS) : résultats 2002, place de la France ».
- Typing in Aminoglycoside-Susceptible Methicillin-Resistant and Kanamycin-Tobramycin-Resistant Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus ». *Microbial drug resistance (Larchmont, N.Y.)* 12, n° 3 (1 septembre 2006): 177-85.
- Uyttebroek, Saartje, Baixing Chen, Jolien Onsea, Fred Ruythooren, Yves Debaveye, David Devolder, Isabel Spriet, Melissa Depypere, Jeroen Wagemans, et Rob Lavigne. « Safety and efficacy of phage therapy in difficult-to-treat infections: a systematic review ». *The Lancet Infectious Diseases*, 2022.
- Vimilanathan Selvarani, Roland schoop, Andy suter, James hudson. «prévention de la surinfection bactérienne induite par le virus de la grippe par Echinacea purpurea standadrisé, via la régulation de l’expression des récepteurs de surface dans les cellules épithéliales bronchiques humaines». *Recherche sur les virus*, n° 233, (2017) :51-59.

Weiss, Karl. « La résistance bactérienne ». *Congrès de formation médicale continue FMOQ Le Médecin du Québec* 37, n° 3 (2002).

Woodford N, Morrison D, Cookson B, George R. C. 1993. Comparison of high-level gentamicin-resistant *Enterococcus faecium* isolates from different continents. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, n° 37, (1993), 681–84.

Yala, D, A S Merad, D Mohamedi, et M N Ouar Korich. « Classification et mode d'action des antibiotiques », 2001.



**Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master**

**Filière : Science biologique**

**Spécialité : Ecologie microbienne**

**Antibiorésistance et alternatives aux antibiotiques conventionnels**

**Résumé**

La découverte des antibiotiques au 20<sup>ème</sup> siècle et leur utilisation injustifiée dans d'autres domaines a favorisé l'émergence des bactéries multi-résistantes. L'évolution dynamique de la multi-résistance aux antibiotiques demeure un sujet alarmant et d'actualité due à la pression de sélection liée à l'usage inapproprié des anti-infections. Comprendre les mécanismes développés pour échapper à l'action des antibiotiques et le mode de transmission de la résistance est essentiel pour pouvoir développer des stratégies alternatives et efficaces de lutte contre les bactéries multi-résistantes. Notre travail s'inscrit dans cette perspective et porte sur les différents mécanismes utilisés par les bactéries pour la résistance aux antibiotiques, tels que l'inactivation enzymatique de l'antibiotique, la modification ou le remplacement de la cible de celui-ci, l'efflux actif, etc. Nous avons aussi évoqué quelques exemples de bactéries multi-résistantes largement distribuées, notamment les *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM), les *Enterococcus* résistants à la vancomycine (ERV) et les *Streptococcus pneumoniae* résistants à la pénicilline. Nous abordons également les différentes stratégies alternatives pour lutter contre les bactéries multi-résistantes. Il s'agit de la thérapie phagique, les peptides antimicrobiens, les huiles essentielles et les nanoparticules. Les nouvelles stratégies de lutte contre l'antibiorésistance suscitent un intérêt croissant vu qu'elles présentent l'avantage d'être spécifiques, sûres, moins susceptibles que les antibiotiques conventionnels d'induire une résistance, présentent un large spectre d'activité contre un large éventail d'agents pathogènes et peuvent dégrader et empêcher la formation des biofilms. Les alternatives de lutte contre les bactéries multi-résistantes offrent de nouvelles possibilités pour le traitement des infections bactériennes. Cependant, il est important de poursuivre les recherches pour évaluer leur sécurité, leur efficacité et leur applicabilité clinique avant de les utiliser de manière généralisée.

**Mot clés :** antibiorésistance, bactéries multi-résistantes, alternatives aux antibiotiques

**Membre du jury :**

**Président :** Pr BOUDEMAGH Alaou Eddine

**Examineur :** Dr ABDELAZIZ OUIDED

**Présentée par :** BIRECHE Imane

HADERBACHE Hiba Hadile

**Année universitaire : 2022 -2023**