



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 Constantine 1 Frères Mentouri
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Microbiologie

قسم : الميكروبيولوجيا

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biologie moléculaire des microorganismes

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Résistance bactérienne aux antibiotiques.

Présenté par : DJEBAILI Nour El Houda .
KHEBBAZA Kheir eddine.

Le : 12/06/2024

Jury D'évaluation :

Président : Mme.OUELBANI Rayene (MCB - U Constantine 1 Frères Mentouri).
Encadrant : Mme.DAFFRI Amel (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri).
Examineur(s): Mme.MERGOUD Lilia (MAA - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Année universitaire
2023 -2024

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ :

قَالَ تَعَالَى: ﴿ قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا

إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ ﴿ ٣٢ ﴾ ال بقرة: 32

Remerciement

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de ce mémoire de fin d'études.

Tout d'abord, nous adressons nos remerciements les plus chaleureux à **Mme. DAFRI Amel** pour avoir dirigé ce mémoire. Ce fut un plaisir de travailler sous sa direction. Sa patience, sa disponibilité, sa gentillesse et ont grandement facilité notre travail. Ses conseils avisés et ses corrections précieuses nous ont permis d'améliorer considérablement notre projet.

Nous remercions également les membres du jury, **Mme. OUELBANI Rayene** et **Mme. MERGOUD Lilia** pour leur présence et leur lecture attentive de ce mémoire. Nous attendons avec intérêt leurs commentaires lors de la discussion, qui nous aideront à perfectionner notre travail.

Un grand merci à nos **professeurs** pour les conseils avisés qu'ils nous ont prodigués tout au long de notre parcours universitaire.

Nos remerciements les plus chaleureux vont également à nos **collègues** de promotion, avec qui nous avons partagé de nombreux moments agréables.

Enfin et surtout, nous adressons mille mercis à nos **parents** et à nos sœurs et frères pour leur soutien constant et leur présence indéfectible à nos côtés.

Dédicace

À mes chers parents,

Quoi que je dise ou que je fasse, je n'arriverai jamais à vous remercier comme il se doit. C'est grâce à vos encouragements, votre bienveillance et votre présence constante à mes côtés que j'ai pu réussir ce parcours. Tout ce que j'espère, c'est que vous soyez fiers de moi aujourd'hui.

À toute ma famille et sœurs mes amis, merci pour votre soutien.

À toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire .

un grand merci.

Nour el Houda

Dédicace

À toutes les personnes qui ont été mes fondements,

À mes parents, pour leur affection sans faille, À mes amis, pour leur soutien inconditionnel,

À mes mentors, pour leur précieuse orientation, À tous ceux qui ont éclairé mon parcours, Cette réussite est le résultat de notre collaboration et de notre soutien réciproque. Je vous remercie sincèrement pour tout.

Kheir Eddine

Tables des matières

Remerciement.....	
Dédicace	
Dédicace	
Tables des matières	
Liste Des Abréviation.....	
Liste Des Tableaux	
Liste Des Figures	
Introduction.....	1

Chapitre 01 : Antibiotique

1. Historique	4
2. Définition.....	5
3. Caractéristique	5
4. Origine des Antibiotiques	5
5. Classification des Antibiotiques.....	5
5.1 Bêta-lactamines	5
5.2 Rifamycines.....	6
5.3 Macrolides.....	6
5.4 Tétracyclines	7
5.5 Quinolones	8
5.6 Aminoglycosides	9
5.7 Les Sulfamides	10
5.8 Sulfonamides.....	11
5.9 Polymyxine	12
5.10 Oxazolidinones.....	12
5.11 Phénicolés	13
5.12 Antibiotique polypeptides.....	13
5.13 Nitrofurans	14
5.14 Glycopeptides.....	14
6. Antibiotiques de troisième génération	14
6.1 Ceftriaxone	14
6.2 Céfoxime	14
6.3 Céfixime	15
6.4 Ceftazidime	15

7. Antibiotique de quatrième génération	15
8. Antibiotiques de cinquième génération	15
9. Mode d'action des antibiotiques	16
9.1 Action bactériostatique	16
9.2 Action bactéricide.....	16
9.3 Action bactériolytique	16
10. Mécanisme d'action des antibiotiques	16
10.1 Antibiotiques qui inhibent la synthèse de la paroi bactérienne	17
10.2 Antibiotiques qui altèrent la perméabilité de la membrane cytoplasmique	18
10.3 Antibiotiques qui inhibent la synthèse protéique	19
10.4 Antibiotiques actifs sur le métabolisme des acides nucléiques	20

Chapitre 2 : Résistance bactérienne

1. Définition de la résistance bactérienne aux antibiotiques	22
1.1 Définition de l'antibiorésistance	22
1.2 Définition thérapeutique	22
1.3 Définition épidémiologiques	22
1.4 Définition clinique.....	22
1.5 Définition génétique	22
2. Type de résistance aux Antibiotiques	23
2.1 Résistance naturelle	23
2.2 Résistance Acquise	23
a. Résistance acquise chromosomique	23
b. Résistance extra chromosomique acquise	23
2.3 Résistance croisé	24
2.4 Multiresistance	24
3. Mécanismes de résistances	24
3.1 Inactivation enzymatique de l'antibiotique.....	25
3.2 Modification ou remplacement de la cible de l'antibiotique.....	25
3.3 Pompes à efflux	26
3.4 Perméabilité réduite.....	26
3.5 Protection de la cible de l'antibiotique	27
3.6 Piégeage de l'antibiotique	28
4. Facteur favorisant la résistance des bactéries aux antibiotiques	28
4.1 Conditions socio- économiques défavorables.....	28
4.2 Manque de ressources humaines qualifié.....	28

4.3 Antibiothérapie dans la filière animal.....	28
4.4 Automédication	28
4.5 Impact des épidémies et des pandémies.....	29
5. Exemple de quelques bactéries résistant aux antibiotiques.....	29
5.1 Staphylococcus aureus.....	29
5.2 Entérocoques	30
5.3 Entérobactéries	31
5.4 <i>Acinetobacter baumannii</i>	32

Chapitre 03_lutte contre la résistance aux antibiotiques

1. Moyens de lutter contre la résistance aux antibiotiques.....	34
1.1 Hygiène	34
1.2 Vaccination.....	34
2. Stratégies et cibles bactériennes utilisées pour lutter contre la résistance aux antibiotiques	35
2.1 Bactéries viables non cultivables	35
2.2 Phagothérapie	36
2.3 ARN interférant.....	37
2.4 Utilisation des peptides antimicrobiens	38
2.5 Contrôle de l'activité du riborégulateur	38
2.6 Inhibition de l'ATP synthétase mycobactérien	39
2.6.1 Inhibiteurs isolés des bactéries	39
2.6.2 Inhibiteurs chimiques	39
2.7 Utilisation de la nanoparticules.....	40
2.8 Sel de bismuth	40
Conclusion générale	41
Références Bibliographiques	43
Résumé	50
Abstract	51
المخلص:	52

Liste Des Abréviation

ABC : ATP Binding Cassette

ADN : Acide désoxyribonucléique.

AMR : Résistance aux antimicrobiennes.

ARN : Acide ribonucléique.

ARNi : Acide ribonucléique interférant

ARNm : Acide ribonucléique messenger .

ARNt : Acide désoxyribonucléique de transfert.

ATP : Adénosine triphosphate.

BLSE : Bactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi.

C3 G : Céphalosporines de troisième génération.

CA- MRSA : Community Acquired - Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus

CDC : Centers for Disease control and prévention.

CMI : Concentration minimale inibactrice

COVID 19 : Corona virus Disease 2019

E. coli : Escherichia coli.

Hib : Haemophilus influenzae.

MDR : Mécanismes de résistance .

Mec A : Méthicilline

MLS :Macrolides Lincosamides Streptogramines.

OMS : Organisation mondiale de la santé

PAMS : Peptides antimicrobiens

PBP : penicillin binding protein

PLP : Protéines de liaison aux pénicillines .

R : Résistance

S : Sensibles

S. aureus : Staphylococcus aureus.

SARM : Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline.

SDR :Structurally Diverse Region.

Liste Des Tableaux

Tableau 1 : Classifications des Quinolones.	9
Tableau 2 : Antibiotiques qui inhibent la synthèse de la paroi bactérienne.....	18
Tableau 3 : Antibiotiques qui inhibent la synthèse protéique.....	19
Tableau 4: Antibiotiques actifs sur le métabolisme des acides nucléiques.	20
Tableau 5: Pourcentage de résistance aux antibiotiques de Staphylococcus aureus	30
Tableau 6: Sensibilité et résistance des entérocoques à certains antibiotiques.....	31

Liste Des Figures

Figure 1 : Chronologie de la découverte des principales classes d'antibiotiques.....	4
Figure 2 : Structure chimique de cycle Thiazolidine	6
Figure 3 : Structure de macrolides	7
Figure 4 : Structure de tétracycline	8
Figure 5 : Structure de aminoglycoside	10
Figure 6 : Structure de quelques Sulfamides	11
Figure 7 : Structure générale de sulfonamides	12
Figure 8 : Structure de linézolide	13
Figure 9 : Mécanisme d'action des antibiotiques	17
Figure 10 : Principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques mis en place par les bactéries	25
Figure 11 : Stratégies et cibles bactériennes utilisées pour lutter contre la résistance aux antibiotiques	35
Figure 12 : Structure du bactériophage T4, spécifique de la bactérie Escherichia coli	36
Figure 13 : Mécanisme général du RNAi	38

Introduction

Introduction

Les bactéries pathogènes provoquent de nombreuses infections et plusieurs maladies épidémiologiques. Cependant, la recherche de substances anti-infectieuses est devenue une priorité de santé publique. Grâce à une série d'observations et aux plusieurs travaux des recherches, la découverte des antibiotiques est réalisée.

Depuis leur découverte au début du XXe siècle, les antibiotiques révolutionnent la thérapie médicale et favorisent le développement de la médecine moderne. Leur efficacité dans le contrôle et la limitation de la propagation des agents pathogènes a suscité l'espoir de pouvoir éradiquer toutes les maladies infectieuses. Cependant, l'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques a rapidement dissipé cet optimisme (1).

La résistance bactérienne aux antibiotiques représente un défi majeur pour la santé publique mondiale, menaçant de réduire à néant des décennies de progrès médical. Cette résistance se manifeste par l'incapacité croissante des antibiotiques à éliminer les infections bactériennes, entraînant des complications graves et augmentant les taux de morbidité et de mortalité. L'utilisation excessive et souvent inappropriée des antibiotiques, tant en médecine humaine qu'en agriculture, est un facteur clé de cette résistance croissante (2).

L'impact de cette résistance aux antibiotiques est notable sur le plan clinique. En outre, les infections dues à des bactéries résistantes entraînent des coûts d'hospitalisation élevés, ce qui a des répercussions économiques importantes (3).

Dans ce contexte, le travail présenté dans ce mémoire est structuré en trois chapitres théoriques interdépendants, dont le premier présente des informations générales importantes sur les antibiotiques, le deuxième chapitre est consacré à la résistance bactérienne et le troisième chapitre explore les solutions et les stratégies mises en œuvre pour lutter et combattre cette résistance. Le mémoire est terminé par une conclusion et des perspectives à réaliser.

Chapitre 01 : Antibiotique

1. Historique

Les antibiotiques ont été découverts en 1877, par Pasteur et Joubert qui ont mis en lumière l'importance de l'antagonisme microbien, ou antibiose, en constatant que certaines bactéries saprophytes contaminent les cultures de bactéries charbonneuses. Le terme «antibiose» a été créé en 1889 par Vuillemin pour décrire l'action des substances antibiotiques (anti = contre, biose = vie). En 1912, Van Denner a prouvé que les extraits d'*Aspergillus* étaient efficaces contre la bactérie staphylocoque. Le premier antibiotique est la pénicilline G découvert totalement par en 1928 par le biologiste écossais Alexander Fleming mais ne fut utilisé qu'à partir de 1941(4).

Entre 1938 et 1942, H. Florey et E. Chain ont réussi à purifier et utiliser cliniquement la pénicilline G. En 1940, R. Dubos a proposé le terme « antibiotique », tandis que la même année, Waksman a isolé un actinomycète produit par un streptomyces et a découvert la streptomycine, particulièrement active contre le bacille de Koch(4).

Depuis lors, de nombreux autres antibiotiques ont été découverts : le chloramphénicol et les tétracyclines en 1949, les aminosides en 1950, les macrolides en 1952, les glycopeptides en 1958, les Streptogramines en 1962, le Triméthoprime en 1970, et les oxazolidinones en 2000(4).

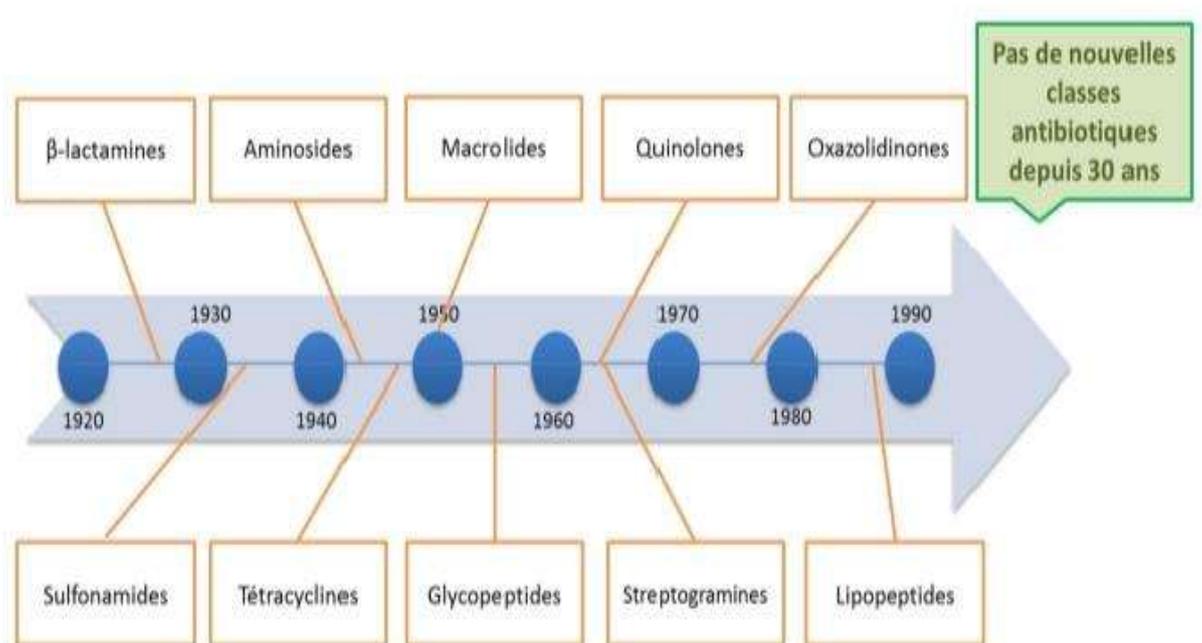


Figure 1: Chronologie de la découverte des principales classes d'antibiotiques (5).

2. Définition

Les antibiotiques (du grec anti, «contre» et bios ,«la vie») sont des molécules chimiques ou naturelles produites par des micro-organismes (bactéries, champignons) ou par synthèse (molécule analogue au diverses d'antibiotiques naturels). Elles ont un effet inhibiteur sur la prolifération des bactéries (effet bactériostatique), ou les annihilent de façon ciblée (effet bactéricide) (6).

3. Caractéristique

Les antibiotiques se distinguent par plusieurs caractéristiques importantes. Ils possèdent des activités antibactériennes, ce qui leur permet de combattre efficacement les infections causées par des bactéries. De plus, ils présentent une toxicité sélective, ciblant les bactéries pathogènes sans affecter de manière significative les cellules humaines. Leur efficacité est maintenue même en milieu organique, ce qui est essentiel pour traiter les infections dans divers environnements corporels, et ils sont bien absorbés et diffusent efficacement dans l'organisme, assurant ainsi une distribution adéquate pour combattre les Origines des antibiotiques (7).

4. Origine des Antibiotiques

Jusqu'à la fin du XXe siècle, les antibiotiques pouvaient provenir de diverses sources. Les médicaments utilisés pour traiter les maladies étaient principalement fabriqués à partir de produits naturels. Par exemple, la bacitracine était obtenue à partir de la bactérie *Bacillus licheniformis*, la pénicilline provenait du champignon *Penicillium notatum*, et la sisomicine était dérivée des actinomycètes tels que *Micromonospora nyoisiensis* (8).

5. Classification des Antibiotiques

On peut classer les antibiotiques de diverses façons, en fonction de leurs structures moléculaires, de leur mécanisme d'action et de leur gamme d'activité. Le mode d'administration est également un critère de classification. Les antibiotiques de la même classe structurale ont souvent des similarités en ce qui concerne leur efficacité, leur toxicité et leurs effets secondaires potentiels. Les antibiotiques classiques sont les bêta-lactamines, les macrolides, les tétracyclines, les quinolones, les aminoglycosides, les sulfonamides, les glycopeptides et les oxazolidinones (9).

5.1 Bêta-lactamines

Les antibiotiques de la famille des bêta-lactamines sont bactéricides et se répartissent en

trois groupes distincts :

Groupe I qui se caractérise par la présence du cycle bêta-lactame et d'un cycle thiazoline. Exemples : les pénicillines à spectre étroit comme la pénicilline M et la pénicilline V.

Groupe II composé d'un cycle lactame et d'un cycle dihydrothiazine, ce groupe inclut des pénicillines à spectre large telles que la pénicilline A.

Groupe III qui présente un noyau limité au cycle bêta-lactame et englobe les céphalosporines et d'autres antibiotiques de structure similaire (10).

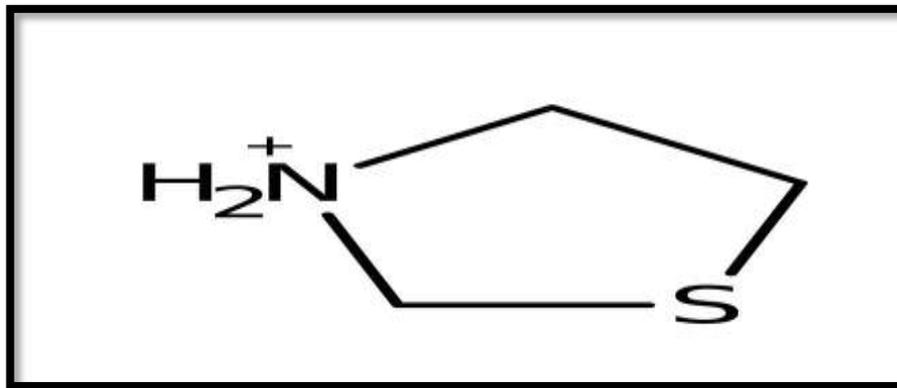


Figure 2 : Structure chimique de cycle Thiazolidine (11) .

5.2 Rifamycines

Les rifamycines sont composées d'un macrocycle et d'un cycle aromatique.

Trois antibiotiques principaux sont distingués dans cette famille :

- La Rifamycine SV (Rifocine).
- La Rifamide.
- La Rifampicine (10).

5.3 Macrolides

Le premier antibiotique de cette classe isolé en 1952, en tant que produit métabolique d'un bactéries vivant dans le sol, la *Saccharopolyspora erythraea*. Autrefois appelé *Streptomyces erythraeus*, ce champignon appartient au genre *Saccharopolyspora* des bactéries actinomycètes. Les macrolides se distinguent par des cycles lactoniques macrocycliques de 14, 15 ou 16 membres incluant des sucres désoxy inhabituels tels que la L-cladinose et la D-désosamine (12).

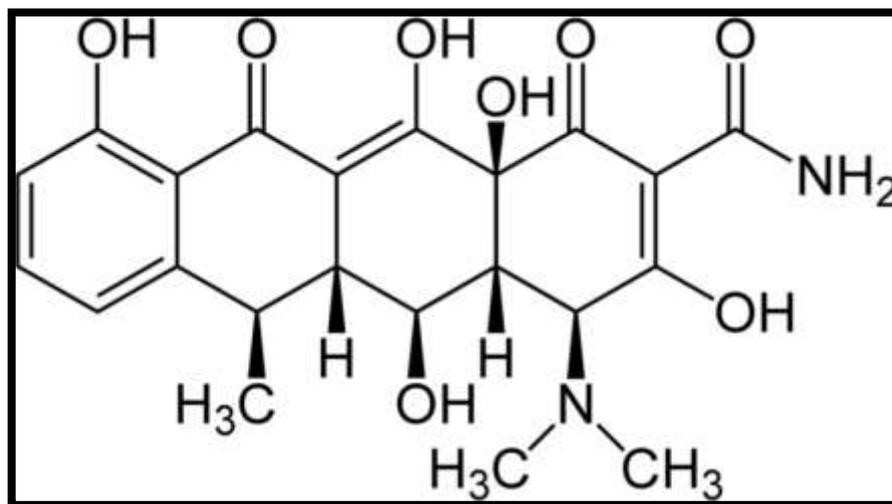


Figure 3 : Structure de macrolides (13) .

5.4 Tétracyclines

En 1945, Benjamin Duggar a découvert la tétracycline à partir d'une bactérie du sol du genre *Streptomyces*. La classe des tétracyclines est composée d'antibiotiques à quatre cycles hydrocarbonés, identifiables par le suffixe -cycline. Les générations sont classées en fonction de la méthode de synthèse : La tétracycline, la chlortétracycline, l'oxytétracycline et la déméclocycline font partie de la première génération. Les dérivés de semi-synthèse de la deuxième génération sont la doxycycline, la lymécycline, la minocycline, la métacycline, la minocycline et la rolitetracycline. La tigécycline, synthétisée entièrement, est considérée comme de la troisième génération.

Les tétracyclines ont une action antibactérienne, pénètrent facilement dans les cellules et sont très homogènes. On les distingue en deux catégories : les tétracyclines naturelles et semi-synthétiques (14).

a. Tétracyclines naturelles

- Chlortétracycline (Auréomycine)
- Base de tétracycline (Tétracaïne) (10) .

b. Tétracyclines semi-synthétiques

- Oxytétracycline (Terramycine)
- Doxycycline (Vibramycine)
- Minocycline (Mynocine) (10) .

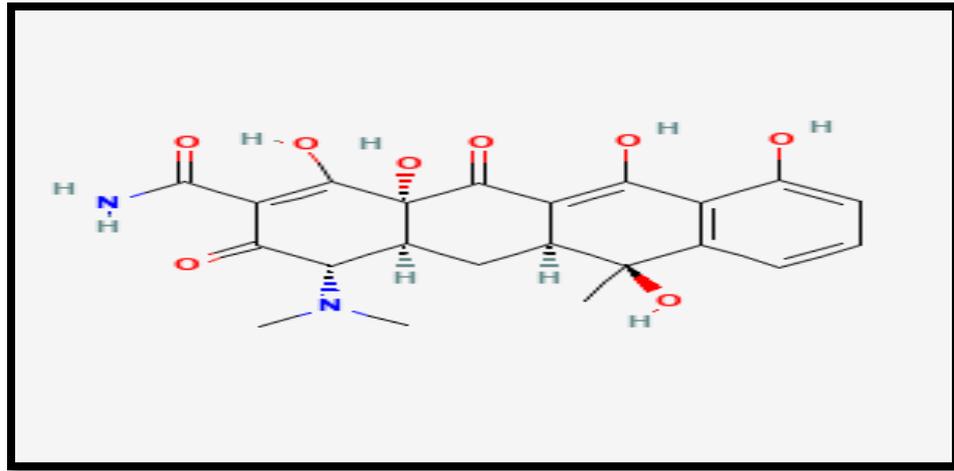


Figure 4: Structure de tétracycline (14) .

5.5 Quinolones

Les quinolones sont des composés chimiques synthétiques dérivés d'acides carboxyliques hétérocycliques avec diverses substitutions. Elles se caractérisent par une structure bicyclique, comprenant un azote en position 1, un carbonyle en position 3 et un carbonyle en position 4. Les fluoroquinolones, dérivées de la quinoléine, tirent leur nom de la présence d'un atome de fluor en position (15).

Tableau 1 : Classifications des Quinolones (16).

Génération	Antibiotiques
1^{er} génération	Acide nalidixique, Acide Oxolinique.
2^e génération	Acide Pipémidique, Flumériquines.
3^e génération	Norfloxacin, Ibafloracin, pardofoxacin, Difloxacin, Danofloxacin, Marbofoxacin.
4^e génération	Trovafloxacin, Moxifloxacin, Sitafoxacin, ofloxacin, lévofloxacin.

5.6 Aminoglycosides

La streptomycine a été découverte pour la première fois parmi les antibiotiques de la classe des aminoglycosides en 1943 (17). La streptomycine est un médicament couramment employé pour lutter contre *Mycobacterium tuberculosis*, l'agent causateur de la tuberculose chez l'homme. Les aminoglycosides sont souvent composés de sucres 3-amino qui sont liés par des liaisons de glycoside. Les aminoglycosides proviennent des Actinomycètes du sol et ont une activité antibactérienne très étendue. Ils agissent en interrompant la production de protéines bactériennes en se fixant à l'une des sous-unités ribosomales (18).

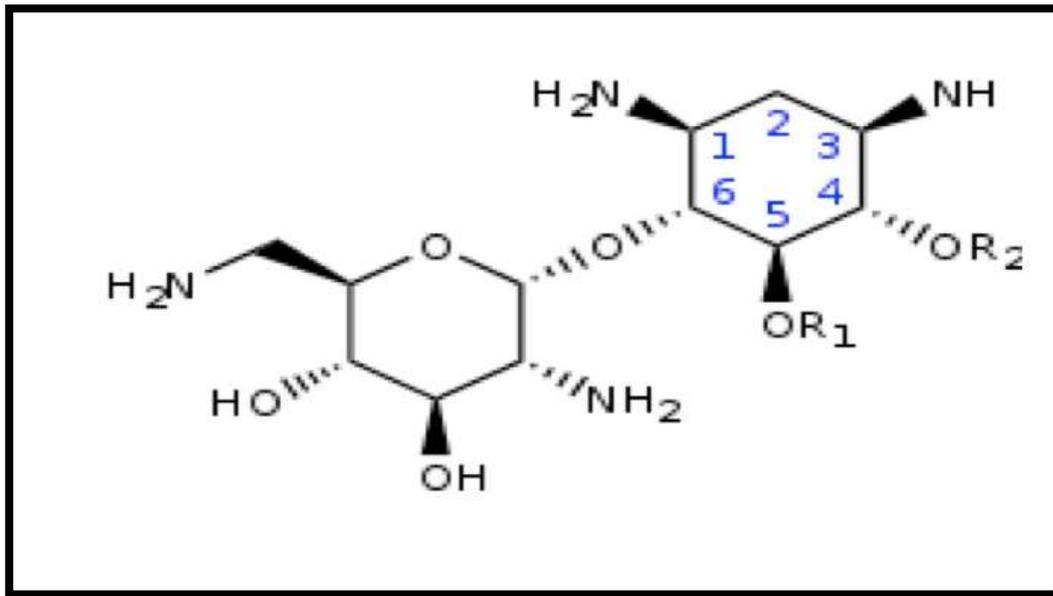


Figure 5 : Structure de aminoglycoside (19) .

Les autres membres de la classe des antibiotiques aminoglycosides sont la gentamicine, la néomycine, la tobramycine et l'amikacine. Ils sont largement utilisés dans le traitement peste bubonique, tularémie et tuberculose (18).

5.7 Les Sulfamides

Les sulfamides sont constitués d'un noyau de para amino benzène sulfonamide avec un radical R qui définit leur pharmacocinétique et leur classification pratique en fonction de leur durée d'action et/ou de leur localisation d'action (10). Les sulfamides sont classés en :

a. Sulfamides Classiques

- Sulfapyridine (Dagenan).
- Sulfamerazine (Solumedine).
- Sulfafurazol (Gantrisine).

b. Sulfamides Urinaires

- Sulfamoxole (Justamil)
- Sulfaméthoxazole (Gantanol)
- Sulfamethizole (Rufol)
- Sulfamerazine (Solumedine)

c. Sulfamides à Action Intestinale

- Sulfaguanidine (Ganidan)
- Succinylsulfathiazole (Thiacyl)

d. Sulfamides à Usage Local

- Sulfafurazol (Gantrisine)
- Sulfanilamide (Tablamide)
- Sulfacélamide (Antebor)

e. Sulfamide Semi-Retard

- Sulfaméthoxazole (Gantanol)
- Sulfamoxole (Justamil) (10).

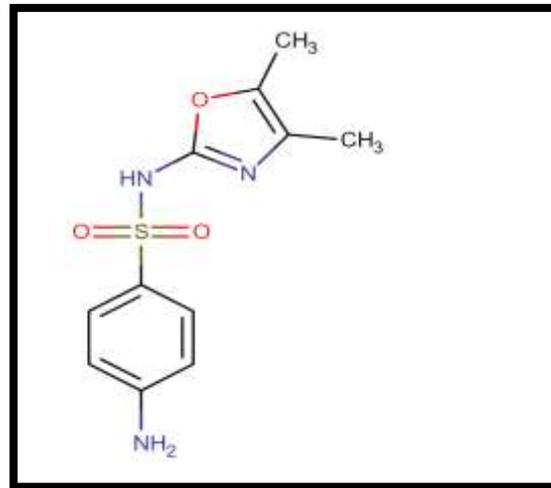


Figure 6: Structure d'une Sulfamides (20) .

5.8 Sulfonamides

Le premier groupe d'antibiotiques utilisés en médecine thérapeutique est constitué des sulfonamides, qui sont importants en médecine et en pratique vétérinaire . Les sulfonamides sont capables d'inhiber les bactéries Gram-positives et Gram-négatives (*Nocardia*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella*, *Enterobacter*, *Chlamydia trachomatis*) et certains protozoaires. On les utilise fréquemment pour traiter différentes infections comme les angines, la septicémie, la méningite à méningocoques, la dysenterie bacillaire et certaines infections des voies urinaires. Il a été prouvé par des recherches que les sulfonamides peuvent aussi entraver la prolifération des cellules cancéreuses. Les sulfamides antibactériens d'origine sont des agents antimicrobiens synthétiques contenant le groupe sulfonamide (21).

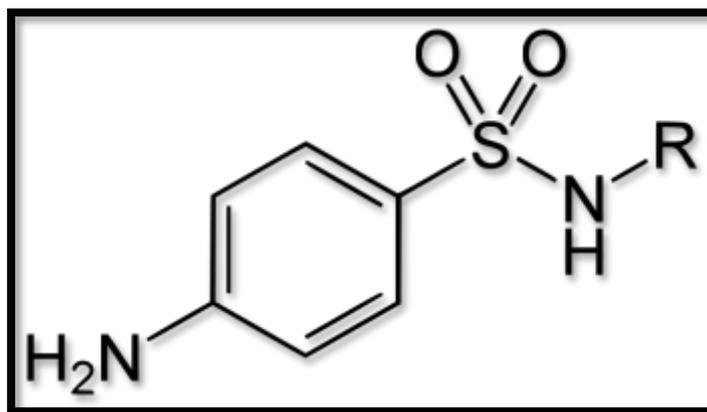


Figure 7 : Structure générale de sulfonamides (20).

5.9 Polymyxine

Polymyxine est un peptide de la famille des peptides et un lipopeptide du groupe V. Les lipopeptides se distinguent par une chaîne peptidique fixée à une chaîne lipidique. La Polymyxin β (Polymyxin) et la Polymyxin E (Colimycine) sont différentes (22).

5.10 Oxazolidinones

Les oxazolidinones constituent un ensemble d'antibiotiques synthétiques récemment autorisés pour une utilisation thérapeutique. Le premier membre de cette classe, la linézolide, a été validé pour une utilisation clinique en 2000. Malgré une compréhension partielle du mécanisme d'action des oxazolidinones, ils sont connus pour perturber la production de protéines. Les antibiotiques s'attachent au site P de la sous-unité ribosomale 50S, ce qui entrave la production de protéines. Les oxazolidinones sont efficaces contre de nombreuses bactéries Gram-positives, telles que les souches résistantes à la méthicilline, à la vancomycine, à la pénicilline et les anaérobies (23).

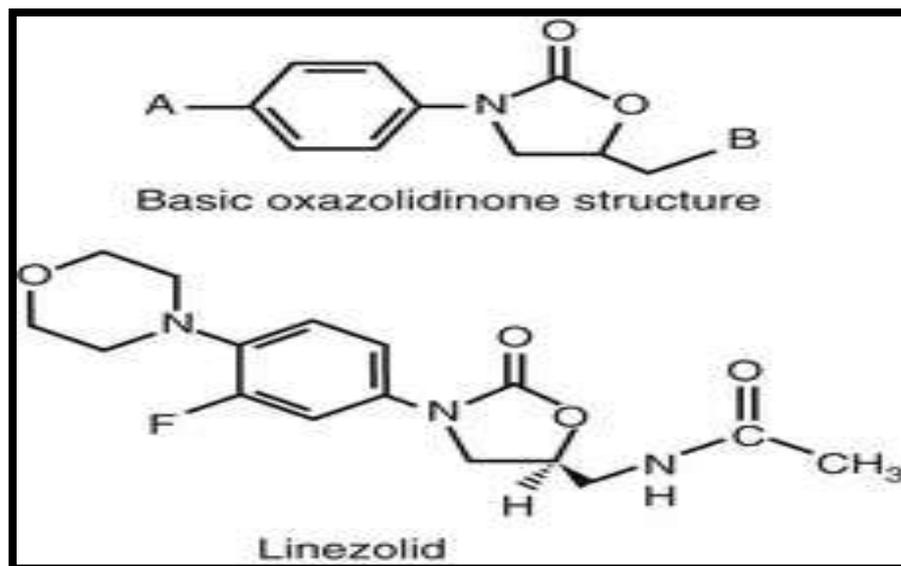


Figure 8 : Structure de linézolide (24) .

5.11 Phénicolés

Le chloramphénicol, un antibiotique bactériostatique à large spectre, est couramment utilisé en Algérie pour le traitement de la fièvre typhoïde. Le thiamphénicol est très proche du chloramphénicol sur le plan chimique, et il partage un spectre d'action similaire (25).

5.12 Antibiotique polypeptides

Selon leur structure et leurs caractéristiques, les antibiotique polypeptides sont classés en sept catégories différentes :

1. Peptides à queue droite
2. Peptides cycliques tels que la Capréomycine, la Néomycine, la D-cyclosérine ou la D-cyclosérine.
3. Des glycopeptides tels que la Vancomycine, la Ristocétine et l'anti-Staph. Méti R et anti-entéro
4. Glyco Lipopeptides comme la Teicoplanine et la Ramoplanine
5. Les lipopeptides sont représentés par la Daptomycine (en cours de développement clinique) et la Polymyxine (active contre les bacilles Gram négatifs).
6. Des polypeptides thiazidiques tels que la Bacitracine (qui sont efficaces contre les cocci à Gram positif) (26).

5.13 Nitrofurans

Selon leur structure chimique, on distingue :

- Le Nifuroxazide (Ercefuryl)
- Le Nitrifuzide (Furadantine) (10).

5.14 Glycopeptides

Les glycopeptides tels que la vancomycine, la teicoplanine et la telavancine sont essentiels pour traiter les infections causées par des bactéries Gram-positives. Malheureusement, la diminution du nombre de nouveaux antibiotiques mis sur le marché et l'émergence d'entérocoques résistants aux glycopeptides et d'autres bactéries résistantes rendent de plus en plus difficile un traitement antibiotique efficace. Nous en savons désormais beaucoup sur la manière dont les bactéries produisent des antibiotiques. Ces informations peuvent être exploitées pour développer la prochaine génération d'antimicrobiens. La biosynthèse des glycopeptides via l'assemblage de peptides non ribosomiques et la synthèse inhabituelle d'acides aminés, la réticulation et l'adaptation d'enzymes donnent naissance à des structures chimiques complexes qui ciblent la paroi cellulaire bactérienne. Cette revue cherche à décrire les progrès récents dans notre compréhension de la biosynthèse et de la résistance de ces antibiotiques importants (27).

6. Antibiotiques de troisième génération

6.1 Ceftriaxone

La ceftriaxone est une famille d'antibiotiques bactéricides de synthèse de la troisième génération des céphalosporines, de la famille des bêta-lactamines, qui a une activité très étendue contre les bactéries gram positif et neutre. Elle présente une efficacité comparable à celle de la céfotaxime. Initialement vendu sous le nom de Rocéphine, elle est maintenant vendue sous forme générique. Le médicament essentiel de l'Organisation mondiale de la santé est la ceftriaxone. La ceftriaxone se lie aux protéines de liaison de la pénicilline et bloque la formation de la paroi cellulaire des bactéries. La cellule bactérienne est tuée par cette inhibition (28).

6.2 Céfotaxime

Le céfotaxime est un antibiotique bactéricide synthétique de la troisième génération des céphalosporines de la famille des bêta-lactamines. Elle agit en empêchant la formation de la paroi bactérienne. Avec une activité étendue, il est actif contre les bactéries de type GP et GN

. Elle présente une efficacité très proche de celle de la ceftriaxone.

On trouve ce médicament sous le nom de Claforan (28).

6.3 Céfixime

Le céfixime est un antibiotique de troisième génération de la classe des céphalosporines. C'est une des rares molécules de sa classe à pouvoir être administrée par voie orale, avec le cefpodoxime, commercialisée en France sous forme de médicament générique ou sous le nom d'Oroken (ou Ofiken). La PLP, une enzyme clé de la synthèse du peptidoglycane bactérien, est inhibée par le céfixime (28).

6.4 Ceftazidime

La ceftazidime est un antibiotique bactéricide synthétique de la famille des bêta-lactamines, de la classe des céphalosporines de troisième génération, qui a une activité étendue contre les bactéries gram positif et gram négatif. Le fait qu'il ait une action significative sur *Pseudomonas aeruginosa* est l'une de ses caractéristiques les plus remarquables et explique ses principales indications. On commercialise ce médicament sous le nom de Fortum (29).

7. Antibiotique de quatrième génération

- **Céphalosporines**

les entérobactéries ayant acquis une résistance aux Céphalosporines de troisième génération (C3G) par hyperproduction d'une céphalosporine inactive en cas de bêta lactamases à spectre étendu exemple : Céfépime, Cefpirome (30) .

8. Antibiotiques de cinquième génération

- **Ceftaroline**

Ceftaroline est un antibiotique de cinquième génération de la famille des céphalosporines, produit sous licence de Takeda. S'attaquant au *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) et à d'autres bactéries gram positif, elle conserve une activité élevée contre les bactéries gram négatif. Elle présente un spectre similaire au ceftobiprole, une autre céphalosporine de cinquième génération, selon des études in vitro.

Selon le Clinical and Laboratory Standards Institute, la Ceftaroline et le Ceftobiprole appartiennent à une sous-classe non identifiée de céphalosporines (31).

9. Mode d'action des antibiotiques

9.1 Action bactériostatique

Une activité bactériostatique qui se traduit par l'inhibition de la croissance sans entraîner la mort des bactéries. Les agents bactériostatiques sont en général des composés qui inhibent la synthèse des protéines en se liant aux ribosomes. Liaison réversible qui peut être éventuellement levée par une dilution de l'agent bactériostatique (32).

9.2 Action bactéricide

Une activité bactéricide qui tue les bactéries sans les lyse. Ces agents sont souvent des substances chimiothérapeutiques, se liant de façon irréversible à leur cible dans la cellule (32).

9.3 Action bactériolytique

Une activité bactériolytique qui entraîne la mort des bactéries par la lyse de leurs cellules. C'est le cas des antibiotiques qui attaquent le métabolisme du système dans le paroi telles les pénicillines ou qui endommagent la membrane cytoplasmique, entraînant ainsi la perte de l'intégrité cellulaire (32).

10. Mécanisme d'action des antibiotiques

Les antibiotiques perturbent des mécanismes essentiels de la vie cellulaire (réplication, transcription, traduction, synthèse de la paroi...) ce qui limite la croissance bactérienne. Comme les cibles moléculaires des antibiotiques sont présentes uniquement chez les bactéries, ces substances n'interfèrent pas avec la vie des cellules eucaryotes et n'ont pas d'effet sur les virus. Les principaux sites d'action des antibiotiques sont la paroi bactérienne, le ribosome, l'ADN bactérien, la membrane cytoplasmique et Les quatre principaux mécanismes de résistance sont représenté sur la figure suivante (33)(32) :

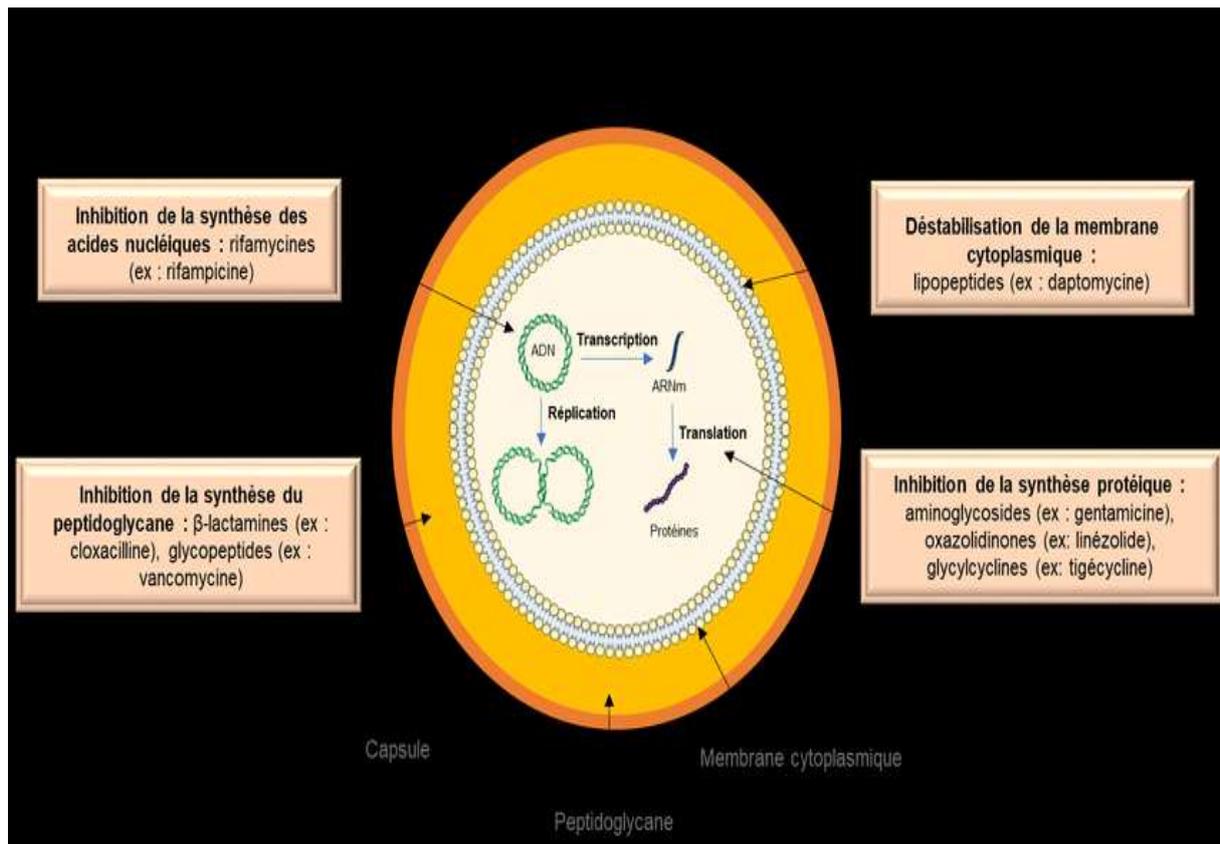


Figure 9 : Mécanisme d'action des antibiotiques (34).

10.1 Antibiotiques qui inhibent la synthèse de la paroi bactérienne

Les antibiotiques comme les bêta-lactamines, les pénicillines et les céphalosporines bloquent les transpeptidases, affaiblissant la paroi cellulaire bactérienne et provoquant la mort des bactéries. La vancomycine perturbe la production de peptidoglycane, la bacitracine affecte les transporteurs de lipides et la phosphomycine inhibe la pyruvyl transférase, ciblant les bactéries en modifiant leur structure cellulaire (35). Le tableau suivant représente des différents types des antibiotiques qui inhibent la synthèse de la paroi bactérienne .

Tableau 2 : Antibiotiques qui inhibent la synthèse de la paroi bactérienne (36) .

Classes	Mécanisme d'action
β-lactamines	Ils agissent sur la synthèse du peptidoglycane en inhibant les protéines liant la pénicilline (PLP). Les PLP ont une activité transpeptidase de, carboxypeptidase et transglycolasique. L'inhibition des PLP aboutit à l'inhibition de la formation des ponts Ils agissent sur la synthèse du peptidoglycane en inhibant les protéines liant la pénicilline (PLP). pentacycliques responsables de la structure réticulée de la paroi. On obtient ainsi des formes rondes ou filamenteuses qui aboutissent à la lyse bactérienne.
Glycopeptides	Ils bloquent la polymérisation du peptidoglycane en se fixant sur la partie terminale des peptides dans la phase de polymérisation du peptidoglycane.
Fosfomycine	Elle se fixe sur une enzyme impliquée dans la formation de l'acide N Acétylmuramique qui est l'un des précurseurs du peptidoglycane.

10.2 Antibiotiques qui altèrent la perméabilité de la membrane cytoplasmique

Ils ciblent les membranes lipidiques en commençant par la membrane externe, puis la membrane cytoplasmique. Lorsque l'antibiotique se fixe, il perturbe la structure de la membrane, la rendant perméable et conduisant ainsi rapidement à la mort de la bactérie (37). C'est le cas des polymyxines qui se fixent sur les phospholipides, et perturbent ainsi les

transferts transmembranaires de nutriments et inhibent les phosphorylations oxydatives du métabolisme énergétique.

10.3 Antibiotiques qui inhibent la synthèse protéique

Des antibiotiques ciblent spécifiquement les ribosomes bactériens 70S, rendant leur action inefficace sur les ribosomes eucaryotes 80S. Leur action conduit à l'altération de la synthèse des protéines à différents niveaux : fixation de l' aminoacyl-ARNt, formation des liaisons peptidiques entre acides aminés, et lecture de l'ARNm.

Les tétracyclines se fixent à la sous-unité 30S du ribosome, bloquant ainsi la liaison de l'ARNt au complexe ribosome-ARNm, ce qui inhibe la synthèse des protéines. Les tétracyclines ont également la capacité de s'accumuler dans les cellules bactériennes grâce à un système de transport actif, ce qui augmente leur effet antibactérien. Les sous-unités 30S et 50S des ribosomes bactériens sont principalement visées par plusieurs antibiotiques, notamment les macrolides, le chloramphénicol et la fucidine (32).

Tableau 3 : Antibiotiques qui inhibent la synthèse protéique (36) (38) (10) (39)

classe	Mode d'action.
Aminosides	Ils se fixent sur la Sous unité 30 S du ribosome où ils interfèrent avec la synthèse des protéines.
Macrolides, lincosamides streptogramins (MLS).	Ils agissent au niveau de la S/unité 50S du ribosome. Ils inhibent la croissance de la chaîne polypeptid polypeptidique en formation .
Tétracyclines.	Inhibition de la peptidyl transférase, en se fixant sur la sous- unité 50S du ribosome bactérienne .
Phénicolés.	Inhibition de la peptidyl transférase, en se fixant sur la sous- unité 50S du ribosome bactérien
Oxazolidinones.	Ils se fixent sur la sous unité ribosomale 50S et empêche sa liaison à la sous unité 30S.

10.4 Antibiotiques actifs sur le métabolisme des acides nucléiques

Les antibiotiques qui bloquent la synthèse des acides nucléiques agissent en inhibant l'ADN polymérase, l'ADN hélicase ou l'ARN polymérase, bloquant ainsi la réplication ou transcription. Certains antibiotiques, agissant spécifiquement sur l'ADN, incluent les ansamycines, qui inhibent l'activité de l'ARN polymérase, tandis que les quinolones et les fluoroquinolones ciblent l'ADN gyrase ainsi que la topoisomérase 4 pour leur action inhibitrice (40).

Tableau 4: Antibiotiques actifs sur le métabolisme des acides nucléiques (41) (36).

classe.	Mode d'action.
Quinolones et Fluoroquinolons.	Ils agissent sur deux enzymes impliquées dans cette synthèse : ADN gyrase (cible principale des BGN) il forme un complexe ADN gyrase Quinolones qui va bloquer la progression de l'ADN polymérase bactérienne au cours de la réplication ADN topoisomérase IV L'interaction entre l'ADN, quinolone et topoisomerase stimule la coupure de l'ADN et inhibe la relégation.
Nitrofurans.	Elles agissent directement sur l'ADN provoquant diverses lésions (coupures et substitution de bases)
Rifamycines.	Inhibition de la transcription de l'ADN en ARNm par inhibition de l'ARN polymérase

Chapitre 2 : Résistance bactérienne

1. Définition de la résistance bactérienne aux antibiotiques

1.1 Définition de l'antibiorésistance

Une souche bactérienne résistante à un antibiotique donné, lorsqu'elle peut se développer en présence de cet antibiotique à une concentration beaucoup plus élevée que celle qui est habituellement active sur les souches sensibles de cette espèce (32).

Les bactéries utilisent un des mécanismes de résistance les plus courants et les plus efficaces qui consiste à altérer la structure de l'antibiotique de manière à lui faire perdre sa capacité à se fixer sur leur cible cellulaire et, par conséquent, à inhiber (35).

1.2 Définition thérapeutique

Une souche est considérée comme « résistante » lorsque la concentration d'antibiotique qu'elle peut tolérer est nettement supérieure à la concentration pouvant être atteinte dans l'organisme (42).

1.3 Définition épidémiologiques

Une souche est qualifiée de « résistante » lorsqu'elle peut tolérer une concentration d'antibiotique nettement plus élevée que celle qui inhibe le développement de la majorité des autres souches de la même espèce (42).

1.4 Définition clinique

Une bactérie « résistante » échappe à l'action de l'antibiotique présumé efficace, prescrit au patient, ce qui se traduit par un échec clinique partiel ou total de l'antibiothérapie. Dans la plupart des infections, un échec clinique se manifeste par l'absence d'amélioration (fièvre, état général, etc.) après environ 72 heures de traitement, nécessitant la prescription d'un second antibiotique (42).

1.5 Définition génétique

Une bactérie est dite « résistante » lorsqu'elle porte des gènes responsables de cette résistance, ce qui se manifeste par une modification du code génétique du micro-organisme, codifiant ainsi un gène altéré (42).

2. Type de résistance aux Antibiotiques

2.1 Résistance naturelle

C'est une résistance intrinsèque, commune à une population, due essentiellement à la présence de gènes spécifiques. Elle se caractérise par des modifications structurelles, comme dans le cas de la membrane externe des bactéries à Gram négatif, et des modifications métaboliques, comme pour le bacille de la tuberculose, insensible à un grand nombre d'antibiotiques. Cette insensibilité s'oppose à l'action des antibiotiques par le biais de son métabolisme original. Les gènes de résistance sont exprimés soit de manière constitutive, soit induite en réponse à un signal enzymatique, établissant un processus d'échappement vis-à-vis de l'antibiotique (43).

2.2 Résistance Acquise

La résistance peut aussi être acquise par des souches d'espèces théoriquement connues comme étant sensibles. Ces souches dérivent des bactéries à l'origine sensibles mais ayant subi une modification génétique par l'acquisition des gènes de résistance. De telles bactéries ne sont pas détectées en l'absence de l'antibiotique auquel elles sont résistantes.

Mais sa présence exerce une pression de sélection qui élimine les bactéries sensibles et ne laisse croître dans le milieu que les bactéries résistantes (32).

Le caractère de résistance est gouverné par des gènes localisés dans deux types de molécules d'ADN : le chromosome, vecteur des propriétés héréditaires du micro-organisme, et des éléments extrachromosomiques étrangères ou plasmide, que peut acquérir la bactérie par un mécanisme de transfert (44).

a. Résistance acquise chromosomique

Dans toute population bactérienne suffisamment importante, sensible à une concentration donnée d'antibiotique, il existe naturellement des cellules, qui sont, au contraire, résistantes à la même concentration de l'antibiotique : ce sont des mutants. Les mutations ont des caractères très particuliers et sont caractérisées par la spontanéité, la spécificité, l'indépendance, la transmissibilité (44).

b. Résistance extra chromosomique acquise

Ce type de résistance est lié à l'introduction dans la bactérie d'un élément génétique non chromosomique ou extrinsèque (gène transmis par des plasmides ou des transposons). La résistance bactérienne par l'acquisition d'information génétique exogène liée à des éléments

mobiles (transfert horizontal) représente la majorité des cas observés en clinique , cette acquisition peut se faire selon trois mécanismes : transduction, transformation, et surtout la conjugaison) (35).

2.3 Résistance croisé

La résistance croisée se définit comme la résistance à tous les membres d'une classe d'antibiotiques due à un seul mécanisme de résistance. Le niveau de résistance varie selon les antibiotiques, étant généralement plus faible pour les molécules les plus actives. Ce phénomène peut se produire parmi tous les membres d'une classe d'antibiotiques, comme les sulfamides, être limité à quelques membres d'un groupe, comme les aminoglycosides, ou encore concerner des antimicrobiens de classes différentes (45).

2.4 Multirésistance

Dans la multirésistance, plusieurs mécanismes de résistance sont présents chez la même bactérie, parfois stabilisés par intégration dans le chromosome. Chacun de ces mécanismes confère une résistance à une classe d'antibiotiques par le biais de la résistance croisée, ce qui aboutit à un phénotype largement résistant de la bactérie hôte. Cette organisation génétique entraîne la co-sélection, où une classe d'antibiotiques à laquelle la bactérie est résistante peut sélectionner la résistance à des classes d'antibiotiques non reliées. C'est le cas, par exemple, chez les pneumocoques (45).

3. Mécanismes de résistances

Divers mécanismes ont été développés par les bactéries afin de lutter contre l'action des antibiotiques, tels que l'inactivation enzymatique, la modification de la cible de l'antibiotique, l'efflux actif et la diminution de la pénétration de la molécule.

Il existe également d'autres mécanismes, comme la protection ou la surproduction de la cible de l'antibiotique, mais ils sont moins fréquents et liés à des classes particulières de composés (46).

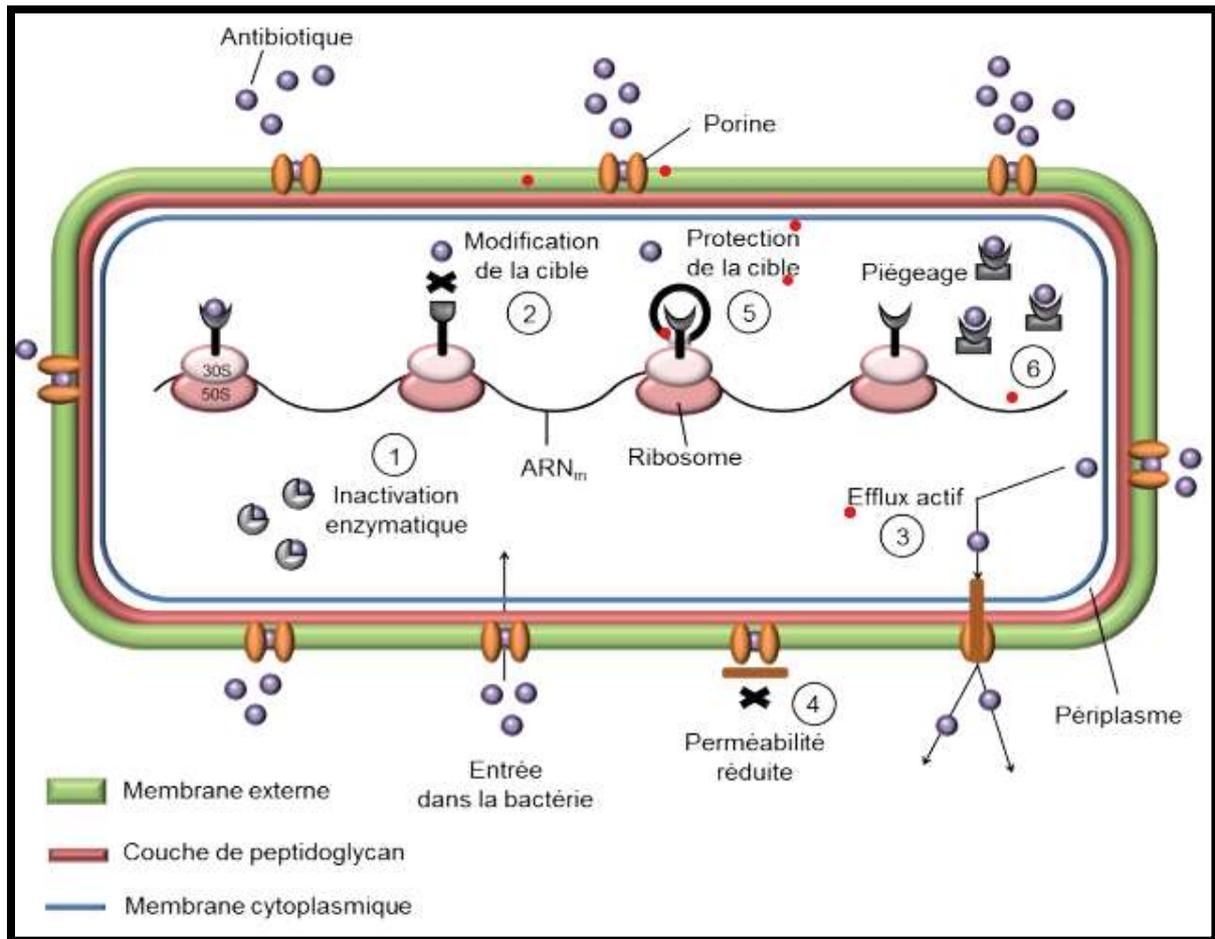


Figure 10 : Principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques mis en place par les bactéries (47).

3.1 Inactivation enzymatique de l'antibiotique

Les bêta-lactamines, les aminoglycosides, les phénicolés et d'autres groupes d'antibiotiques tels que les macrolides, les lincosamides, etc., sont principalement résistants à l'inactivation enzymatique. Le site actif de l'antibiotique est altéré par les enzymes, ce qui empêche sa liaison à sa cible et neutralise son effet.

Ces enzymes bactériennes sont responsables de différentes réactions comme les hydrolyses, les acétylations, les phosphorylations, etc., et sont fréquemment associées à des éléments génétiques mobiles (47).

3.2 Modification ou remplacement de la cible de l'antibiotique

Les bactéries ont la capacité d'altérer ou de substituer de manière structurelle leur cible pour éviter la liaison et l'action des antibiotiques.

Chez les bactéries Gram positives et négatives, on constate cette résistance à différents antibiotiques, tels que les pénicillines, les glycopeptides, les quinolones, etc. L'acquisition de matériel génétique codant pour une enzyme modifiant la cible ou des mutations dans la séquence nucléotidique de la cible peuvent entraîner cette modification.

Ce mécanisme de substitution de la cible est décrit pour certains antibiotiques, tels que les sulfamides et les bêta-lactamines, et est illustré par les *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline qui produisent une nouvelle protéine de liaison à la pénicilline avec une affinité moindre pour la méthicilline (47).

3.3 Pompes à efflux

Le mécanisme d'efflux actif, réalisé par des protéines transmembranaires, les pompes à efflux, est un mécanisme énergétique utilisé par les bactéries et les champignons pour évacuer des substances toxiques comme les antibiotiques. Ces pompes ont une grande spécificité de substrats, certaines ayant une résistance aux antibiotiques en réduisant la concentration de l'antibiotique dans la bactérie, ce qui limite son action.

Les pompes à efflux sont classées en fonction de leur spécificité de substrats et de la source d'énergie utilisée, avec des pompes SDR très spécifiques et des pompes MDR agissant sur différentes matières.

Les pompes SDR, qui présentent des niveaux de résistance élevés et sont transportées par des éléments génétiques mobiles, essentiel dans la résistance aux tétracyclines chez les bactéries Gram négatives, ainsi qu'aux antibiotiques du groupe MLS et aux phénicolés.

Des exemples de pompes à efflux impliquées dans la résistance aux antibiotiques sont les pompes MDR (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Vibrio cholerae*, *Listeria monocytogenes* et *Streptococcus agalactiae*).

Les pompes à efflux, souvent liées à des niveaux de résistance faibles et dont les gènes sont souvent chromosomiques, sont divisées en deux catégories en fonction de la source d'énergie utilisée : les transporteurs ABC qui hydrolysent l'ATP et sont spécifiques à certains composés tels que le groupe MLS, et les transporteurs secondaires qui utilisent le gradient électrochimique de protons et d'ions sodium pour évacuer les molécules de la cellule, ce qui entraîne des résistances multiples aux antibiotiques (47).

3.4 Perméabilité réduite

Les bactéries Gram positives possèdent une structure simple constituée d'une paroi

externe épaisse de peptidoglycanes, ce qui permet la diffusion des antibiotiques.

Par contre, l'enveloppe des bactéries Gram négatives est plus complexe et moins perméable. Certaines bactéries anaérobies facultatives telles que les entérocoques et les streptocoques peuvent présenter une résistance intrinsèque à faible niveau aux antibiotiques, car ces composés pénètrent à l'intérieur des cellules bactériennes par un mécanisme de transport lié au métabolisme aérobie (47).

3.5 Protection de la cible de l'antibiotique

Un mécanisme de résistance fréquent pour les tétracyclines est la protection de la cible de l'antibiotique, mais récemment observé pour les quinolones et les fluoroquinolones. Différentes protéines ribosomales ont la capacité de résister aux tétracyclines en évitant leur adhérence au ribosome. Différents groupes ont signalé des souches qui ont des résistances sub-cliniques aux fluoroquinolones, attribuées à des gènes plasmidiques *qnr* (quinolone résistance). Diverses bactéries Gram négatives dans le monde présentent ce mécanisme de résistance, et des gènes similaires ont également été identifiés chez des bactéries Gram positives. En se fixant sur les topoisomérases, qui sont les cibles des fluoroquinolones, les protéines *qnr* diminuent l'affinité de la famille d'antibiotiques envers leurs cibles.

Les antibiotiques hydrophiles pénètrent dans la cellule des bactéries Gram négatives par les porines, tandis que les molécules hydrophobes se propagent par la couche phospholipidique. Certaines bactéries telles que *Pseudomonas aeruginosa* ont une membrane externe moins perméable, ce qui leur confère une sensibilité réduite aux antimicrobiens. La résistance à différents antibiotiques peut être causée par des mutations génétiques qui affectent les porines, entraînant leur perte, leur réduction de taille ou leur diminution de leur expression.

Par exemple, chez *Escherichia coli*, la diminution de l'expression de la porine OmpF réduit la sensibilité aux quinolones, aux bêta-lactamines, aux tétracyclines et au chloramphénicol.

La réduction de la perméabilité joue un rôle essentiel dans la résistance des bactéries Gram négatives, en particulier chez *Pseudomonas aeruginosa* et les *Enterobacteriaceae*, en raison de leur large sensibilité aux antibiotiques. On observe également ce phénomène pour expliquer la résistance aux aminoglycosides chez les germes anaérobies et le faible niveau de sensibilité clinique aux fluoroquinolones chez les bactéries anaérobies facultatives (47).

3.6 Piégeage de l'antibiotique

En augmentant la production de leur cible ou en produisant une autre molécule qui se lie à l'antibiotique, les bactéries peuvent diminuer l'efficacité des antibiotiques. De nombreuses espèces bactériennes ont présenté des mutations chromosomiques qui ont entraîné une surproduction des cibles des sulfamides et du triméthoprim. Ce processus est également responsable de faibles niveaux de résistance aux glycopeptides chez certaines souches de *Staphylococcus aureus* et à la tobramycine chez *Escherichia coli* (47).

4. Facteur favorisant la résistance des bactéries aux antibiotiques

4.1 Conditions socio- économiques défavorables

La pauvreté dans les pays en développement constitue le facteur le plus important qui favorise l'évolution de l'antibiorésistance, les conditions socio-économiques défavorables tel : la malnutrition, l'inaccessibilité à l'eau potable et au bonnes condition d'hygiène augmentent chez ces populations le risque d'atteindre les infections par des bactéries résistantes, en plus de ça, le manque d'information, l'inaccessibilité aux soin de santé approprié ne favorise pas une bonne prise en charge de ces infections. D'après une étude ougandaise la pauvreté était à l'origine de l'arrêt prématuré de traitement chez certains patients ou au partage d'une même dose du traitement par une famille entière (48).

4.2 Manque de ressources humaines qualifié

Le manque de personnel qualifié en infectiologie, microbiologie et épidémiologie dans certains pays rend les patients traités par des antibiotiques inadéquates ce qui peuvent contribuer à la sélection de mutants résistants aux antibiotiques utilisés (48).

4.3 Antibiothérapie dans la filière animal

Beaucoup des études épidémiologiques ont prouvé que l'alimentation d'origine L'animal est la source de la plupart des infections par *campylobacter*, *Yersinia*. Ces études ajoutent également que l'utilisation des antibiotiques dans la filière animal favorise la transmission des mutants résistant à l'homme, soit par contact direct, soit par l'alimentation (48).

4.4 Automédication

Selon une étude et une pré-enquête réalisé en mai 2023 en Algérie, l'automédication peut être également responsable de la résistance accrue des bactéries aux plusieurs familles d'antibiotiques, la pré-enquête au niveau de plusieurs officines montre que les antibiotiques

qu'ils soient à usage systémiques ou par voie orale et parentérale sont parmi les classes thérapeutiques les plus délivrées en automédication ce qui pose vraiment un problème dans le système de santé (49).

4.5 Impact des épidémies et des pandémies

Dans une cohorte de 1092 établissements de santé française, une augmentation notable de consommation des antibiotiques a été enregistrée en 2020 par rapport aux 2 années précédentes, cette évolution touche certaines classes des antibiotiques tel que les macrolides, les antibiotiques à visés anti-staphylocoques résistant à la méticilline SARM, l'association piperacilline-tazobactam et même les carbapénèmes, dont la cause principale de cette évolution reste le traitement des patients atteints de COVID-19 (50).

5. Exemple de quelques bactéries résistantes aux antibiotiques

Les bactéries ont la capacité de développer une résistance aux antibiotiques, ce qui rend le traitement des infections plus complexe. Certains types de bactéries fréquemment liés à la résistance aux antibiotiques sont les suivants :

5.1 *Staphylococcus aureus*

D'après une étude menée en 2010 sur la résistance *staphylococcus aureus*, plus de 90 % des isolats produisent une pénicillinase. Ainsi, les staphylocoques associés aux hôpitaux et plus récemment les staphylocoques acquis dans la communauté ont développé une résistance croisée entre la méthicilline (SARM), l'oxacilline et d'autres bêta-lactamines par production d'une protéine de liaison à la pénicilline (PBP) avec une faible affinité pour les bêta-lactamines, PBP2a. Le gène codant pour PBP2a, *mecA*, est porté par un élément chromosomique qui possède aussi d'autres gènes de résistance aux métaux lourds et à d'autres antibiotiques ce qui explique le profil multirésistant du SARM associé à l'hôpital. En revanche, les SARM acquis dans la communauté (CA-MRSA) ne sont résistants qu'à la kanamycine, à l'acide fusidique et à la tétracycline, en plus de la méthicilline. En cas de résistance ou d'intolérance, Les glycopeptides, la vancomycine et la teicoplanine peuvent être des alternatives à l'oxacilline (51).

Tableau 5: Pourcentage de résistance aux antibiotiques de *Staphylococcus aureus* (52) .

Antibiotics	MRSA (n 165) (%)	MSSA (n 55) (%)	<i>Staphylococcus aureus</i> (220) (%)
Oxacillin	100	0	75
Penicillin	100	87.27	96.81
Gentamycin	30.3	7.27	24.54
Tobramycin	34.54	9	28.18
Streptomycin	61.8	36.36	55.5
Erythromycin	55.75	14.55	45.45
Fosfomycin	6.66	3.63	5.90
Clindamycin	12.12	16.36	13.18
Vancomycin	1.8	0	1.8

MSSA: methicillin susceptible *Staphylococcus aureus*; MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

5.2 Entérocoques

Les entérocoques ont été devenus l'une des principales causes des infections nosocomiales dans les années 1970, les isolats *Enterococcus faecalis* reste sensible à l'ampicilline. La résistance à la gentamicine est stable autour de 15 % , tandis que la résistance à la vancomycine est rare d' environ 0,2 % des souches d'hémocultures.

Les souches *Enterococcus faecium* isolés à partir d'hémoculture et qui sont résistants à la vancomycine sont significativement plus résistants à l'ampicilline, à la lincomycine et à l'érythromycine (53).

Tableau 6: Sensibilité et résistance des entérocoques à certains antibiotiques (54).

	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Enterococcus faecium</i>
Oxacilline, céphalosporines	R	R
Aminosides	Résistance de bas niveau : CMI = 4-256 mg/l (donc effet synergique possible)	Résistance de bas niveau pour gentamycine; de haut niveau pour les autres aminosides
Clindamycine	R	R
Cotrimoxazole	R	R
Fluoroquinolones	R*	R
Pénicilline G, A; amoxicilline	S	R
Glycopeptides (par exemple vancomycine, téicoplanine)	S	S
Linézolide	S	S
Daptomycine	S	S
Tigécycline	S	S

CMI: concentration minimale inhibitrice; R: résistance native; S: sensibilité à l'antibiotique testé.
*exception pour la moxifloxacine et la lévofloxacine qui auraient une activité acceptable pour les infections urinaires à *E. faecalis*.

5.3 Entérobactéries

a. Résistance par inactivation enzymatique de l'antibiotique

Ce mécanisme de résistance principal chez les entérobactéries, concerne plusieurs familles d'antibiotiques, notamment les β -lactamines et les aminosides, mais également les quinolones et le chloramphénicol (55).

b. Résistance par modification de la cible de l'antibiotique

Les entérobactéries développent ce mécanisme contre les quinolones, les tétracyclines, les aminosides, les sulfamides et le triméthoprime (55).

5.4 *Acinetobacter baumannii*

Le genre *Acinetobacter* est aujourd'hui un modèle d'adaptation particulièrement efficace en termes d'antibiorésistance. En seulement 40 ans, *Acinetobacter*, principalement représenté par l'espèce *baumannii*, est passé de bactérie sans grand intérêt en infectiologie car peu pathogène et sensible à la plupart des antibiotiques commercialisés à cette époque. Les mécanismes de résistance développés par cette espèce est impressionnante: enzymes d'inactivation, pompes à efflux, imperméabilité, modification de cibles.

Ces résistances sont particulièrement préoccupantes car depuis les années 90, on observe l'émergence des souches hyper productrices de céphalosporinases, les carbapénèmes représentent les antibiotiques de référence des infections à *Acinetobacter*. L'émergence des concomitante de la résistance aux fluoroquinolones et aux aminosides a donné à cette bactérie le statut de bactérie multi-résistante (56).

Chapitre 03

lutte contre la résistance aux antibiotiques

1. Moyens de lutter contre la résistance aux antibiotiques

Des stratégies visant à combattre la résistance aux antibiotiques sont développées. En empêchant l'augmentation de la résistance, en contrôlant les réservoirs de résistance, en surveillant la propagation des bactéries résistantes et en caractérisant le mode d'action des antibiotiques afin de diminuer leur dépense.

Une autre approche consiste à créer de nouveaux antibiotiques efficaces contre les bactéries résistantes, ce qui demande une démarche longue et complexe afin d'assurer une efficacité sans effets indésirables importants et de réduire au minimum l'apparition de résistance (35).

1.1 Hygiène

Une bonne hygiène, tant au niveau personnel qu'au sein des établissements de santé, peut considérablement réduire la propagation des infections bactériennes et, par conséquent, la nécessité d'utiliser des antibiotiques. Le lavage régulier des mains avec du savon, la désinfection des surfaces fréquemment touchées, et la manipulation correcte des aliments sont des mesures simples mais efficaces pour prévenir les infections. En milieu hospitalier, des protocoles rigoureux de désinfection et de stérilisation, ainsi que l'isolement des patients infectés, sont essentiels. Des études ont montré que ces pratiques réduisent la transmission des bactéries résistantes et diminuent la consommation d'antibiotiques (57).

1.2 Vaccination

La vaccination contre la résistance antimicrobienne (AMR) bactérienne est particulièrement utile pour les groupes qui ont des difficultés à accéder aux antimicrobiens ou qui sont confrontés à des taux plus élevés d'infections bactériennes en raison de facteurs géographiques et de santé personnelle. Les vaccins bactériens actuels sont démontrables efficaces pour réduire la charge de morbidité et, par conséquent, pour lutter contre l'AMR en réduisant l'utilisation des antibiotiques. Par exemple, le vaccin conjugué contre le pneumocoque est estimé être efficace entre 86 % et 97 % contre les maladies pneumococciennes invasives, et les taux de cas de *Haemophilus influenzae* de type B

(Hib) ont considérablement diminué dans le monde depuis l'introduction de la vaccination *Haemophilus influenzae* de type B (Hib) dans le programme de vaccination infantile de routine. Cette réduction de la charge de morbidité se traduit directement par une diminution

de l'utilisation des antibiotiques et, par extension, par une réduction de la résistance aux antibiotiques (58).

2. Stratégies et cibles bactériennes utilisées pour lutter contre la résistance aux antibiotiques

La résistance aux antibiotiques est actuellement l'une des plus grandes menaces pour la santé mondiale, la sécurité alimentaire et le développement. Cela a conduit à la découverte de nouvelles techniques et stratégies pour lutter contre cette résistance (59).

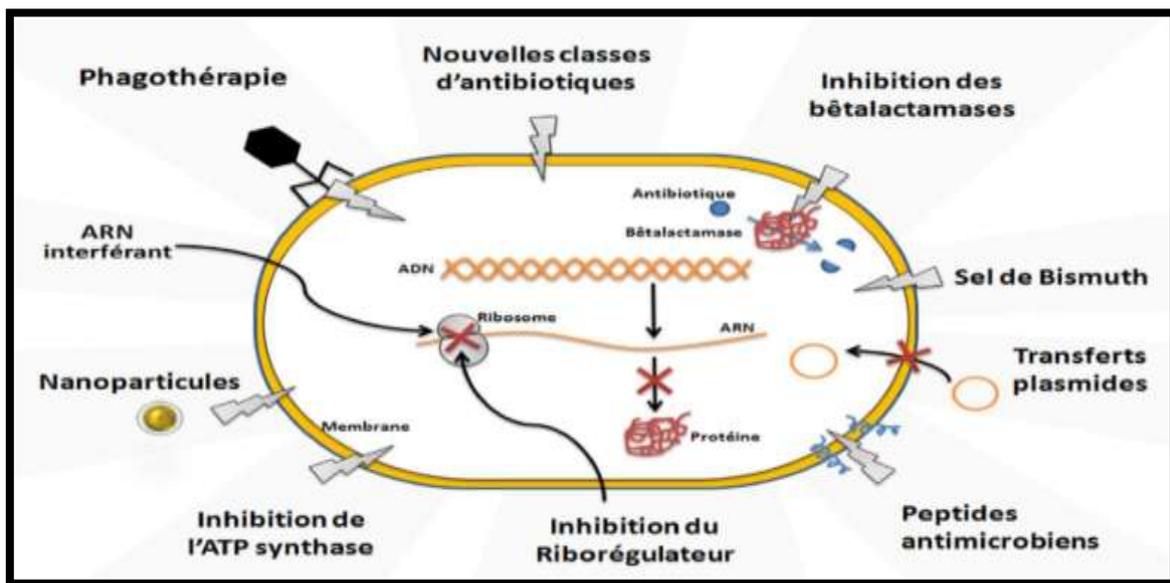


Figure 11 : Stratégies et cibles bactériennes utilisées pour lutter contre la résistance aux antibiotiques (60).

2.1 Bactéries viables non cultivables

Les recherches sur les bactéries non cultivables pourraient considérablement améliorer notre sélection d'antibiotiques pour le traitement des infections. Selon cette approche trois molécules d'antibiotique (teixobactine, lassomycine et amylopectine) possèdent des structures biochimiques spécifiques qui entravent la croissance bactérienne par des mécanismes d'action inédits, ce qui les rend beaucoup moins susceptibles de stimuler l'émergence de bactéries résistantes. Ainsi, les résultats d'une étude récente sur une bactérie de l'environnement très rare (*Eleftheria terrae*) confirment la validité de cette approche. En effet, après une incubation très longue (12 semaines) dans un milieu nutritif spécialement conçu, les chercheurs ont réussi à obtenir des colonies de la bactérie dans cette étude. L'étude des composés produits par cette bactérie a mis en évidence la présence d'une molécule nouvelle avec des

caractéristiques particulières, qu'ils ont appelée clavibacter. Selon les tests réalisés, il a été démontré que la clavibacter possède une activité antibactérienne contre de nombreux agents pathogènes à Gram positif, notamment les souches résistantes à *S. aureus*. Cet effet antibiotique résulte d'un mécanisme d'action nouveau, inconnu jusqu'alors, sur trois molécules nécessaires à la formation des parois qui entourent les bactéries et qui sont nécessaires à leur bon fonctionnement. Le mécanisme est très complexe, mais la clavibacter se lie particulièrement à une molécule commune (pyrophosphate) aux précurseurs de la paroi cellulaire, formant ainsi des filaments à la surface. Ces filaments empêchent ainsi la formation de la paroi. La bactérie ne peut donc pas se muter de façon à éviter l'action de la clavibacter, ce qui restreint considérablement la possibilité de résistance à cet antibiotique (61).

2.2 Phagothérapie

La bactérie est détruite par les phages lytiques, comme leur nom l'indique. Ils exploitent la machinerie bactérienne à leur avantage afin de se reproduire et de se reproduire. Après avoir terminé le processus connu sous le nom de cycle lytique, la bactérie se décompose et plusieurs dizaines de nouveaux phages identiques à l'original sont libérés dans l'environnement et sont donc potentiellement utilisables pour combattre d'autres bactéries de la même espèce. Les phages lytiques sont de véritables « tueurs professionnels », capables de dévorer les bactéries de manière naturelle. Ces phages lytiques sont les seuls à être utilisés à des fins thérapeutiques (depuis D'Hérelle) pour combattre les infections bactériennes (une forme de phagothérapie) (62).

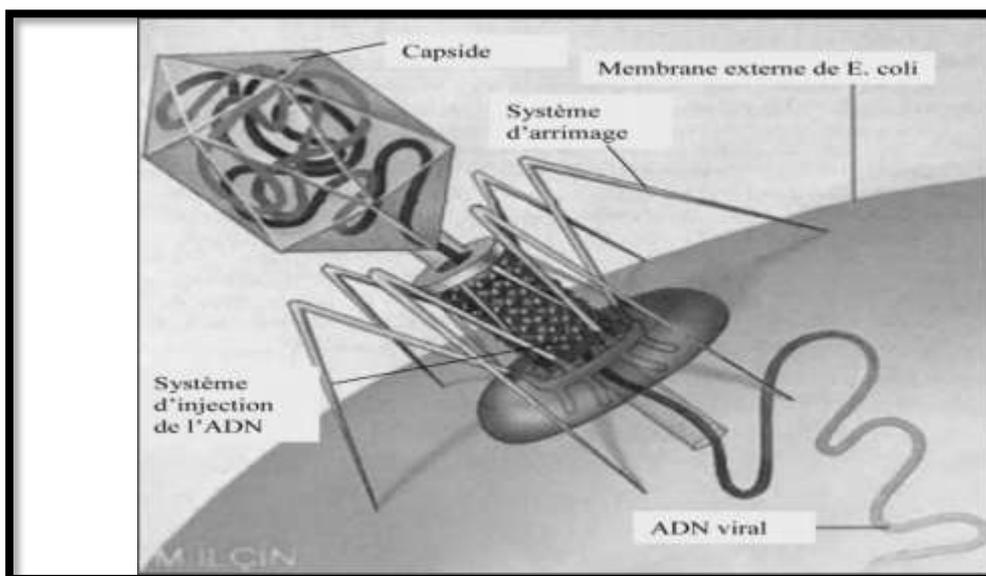


Figure 12 : Structure du bactériophage T4, spécifique de la bactérie *Escherichia coli* (62).

2.3 ARN interférant

ARNi est un processus cellulaire qui dépend de l'ARN et qui permet d'empêcher l'expression de gènes avec une séquence très précise. Ce processus nécessite l'intervention de petits ARN non codants de 20 à 32 nucléotides de long, appelés ARN interférents, qui sont liés à une protéine de la famille des Argonautes. En collaboration, ils jouent le rôle de guides pour divers complexes régulateurs afin de détecter l'ARN de séquence complémentaire. Cette interaction entraîne une inactivation spécifique de cet ARN. ARNi participe à des processus essentiels tels que la régulation de la division et de la différenciation cellulaire, l'apoptose et la protection de la cellule contre l'intrusion de virus. Chez les mammifères, les miRNA pourraient réguler plus de 30 % des gènes. Ainsi, leur régulation affecte de nombreuses voies cellulaires, la plupart de ces voies contrôlant la différenciation et la prolifération cellulaire. Selon la localisation de la cible, le ARNi peut agir à deux niveaux, soit dans le cytoplasme, soit dans le noyau:

Dans le cytoplasme, ARNm matures qui ont été exportés du noyau. En revanche, au niveau du noyau, l'ARNi agit directement sur la chromatine en s'associant à un ARN en voie de polymérisation. Les mécanismes impliqués dans ces deux niveaux de régulation sont basés sur le même schéma : une fois activé (phase activatrice), le ARNi fait intervenir ses complexes effecteurs, qui agissent de manière très précise sur l'ARN cible (phase effectrice) (63).

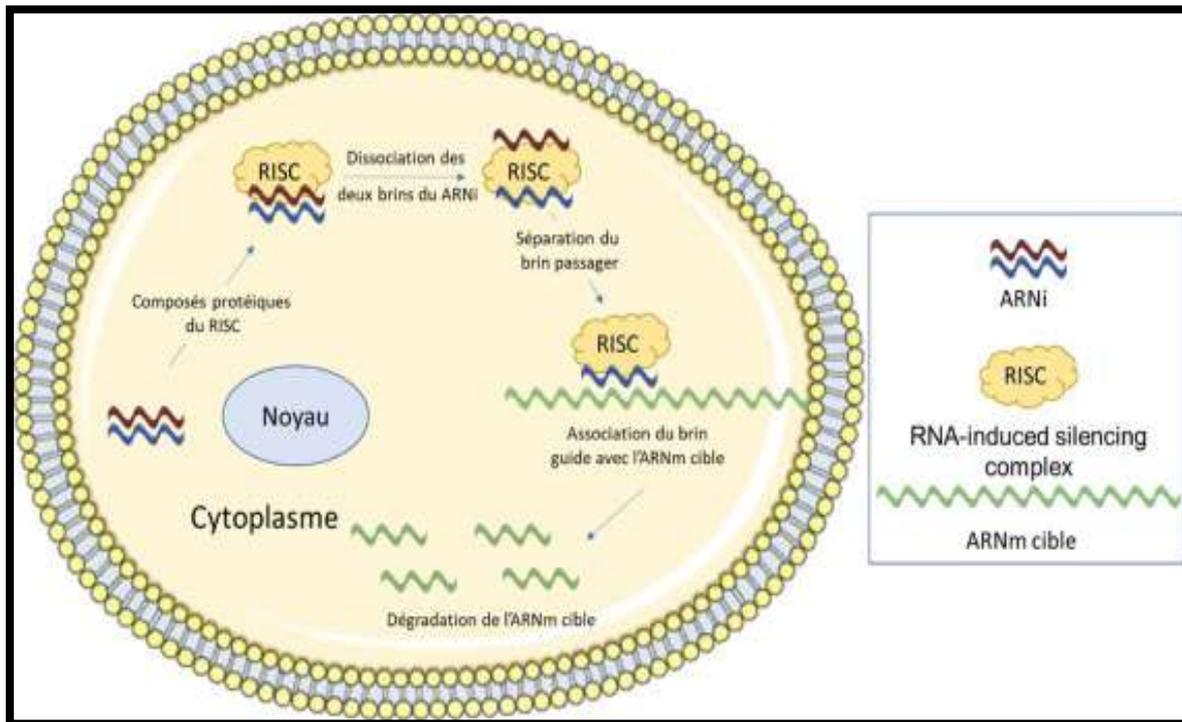


Figure 13 : Mécanisme général du RNAi (64).

2.4 Utilisation des peptides antimicrobiens

Les peptides antimicrobiens (PAMs) sont considérés comme une alternative intéressante aux antibiotiques traditionnels car ils présentent un risque très faible d'apparition de résistance. Effectivement, leur objectif est de cibler la membrane bactérienne, un élément essentiel de la bactérie dont l'intégrité est essentielle pour assurer sa survie. Selon les mécanismes de résistance aux PAMs comprennent la modification des caractéristiques de l'enveloppe bactérienne (comme l'altération des charges de surface), l'inactivation ou l'extrusion du peptide ou la production de protéases. Ainsi, pour développer une résistance aux PAMs, la bactérie doit développer des mécanismes complexes, ce qui diminue le risque d'émergence de résistances (65).

2.5 Contrôle de l'activité du riborégulateur

Chez l'espèce bactérienne *Bacillus subtilis*, les riborégulateurs jouent un rôle dans la régulation de la transcription et de l'adénine. Pendant le processus de transcription, un riborégulateur crée des structures secondaires particulières, qui sont des récepteurs pour les molécules présentes dans la cellule. La présence de molécules suffisantes permet la formation d'un complexe entre le riborégulateur et les molécules, ce qui permet la transcription. La

structure était pourvue de molécules créant un motif de tige boucle, empêchant ainsi la transformation et l'expression des gènes. La formation de cette structure terminatrice est entravée par le complexe riborégulateur de l'adénine (66).

2.6 Inhibition de l'ATP synthétase mycobactérien

Les infections résistantes aux bactéries peuvent être traitées avec la synthèse d'ATP bactérienne. Des recherches étudient des associations d'antibiotiques et d'inhibiteurs afin de prolonger l'efficacité des médicaments antibactériens, éventuellement en utilisant diverses formes d'inhibiteurs:

2.6.1 Inhibiteurs isolés des bactéries

a. Oligomycin A

Un inhibiteur couramment employé car il agit sur la synthèse d'ATP, qui se fixe aux sites de transport de protons C-ring (67).

b. Venturicidin A

Inhibiteur dirigé naturellement des Actinomycètes, Venturicine A, ciblé la sous-unité C, altère l'affinité, arrête la production d'ATP est utilisé comme un nouvel adjuvant pour les aminoglycosides. Il restaure aussi l'efficacité de la gentamicine contre les isolats cliniques qui ne peuvent pas être traités (68).

2.6.2 Inhibiteurs chimiques

a. Resvératrol

Une étude antérieure a démontré que le resvératrol, un inhibiteur polyphénolique de la synthase ATP, est un complément alimentaire qui améliore l'efficacité des aminoglycosides contre *Staphylococcus aureus* (69).

b. Piceatannol

Un très puissant inhibiteur polyphénolique similaire au resvératrol a démontré une capacité à inhiber la synthèse d'ATP en interagissant avec la poche formée par les contributions des sous-unités α et β du stator et de la région carboxy-terminale du rotor γ sous unité (70).

c. Bedaquiline

Il s'agit de la première substance qui inhibe la synthèse ATP contre la tuberculose multidrug-resistant. D'après l'OMS, la tuberculose est la neuvième cause la plus courante de décès causés par des maladies (71).

2.7 Utilisation de la nanoparticules

Les nanoparticules désignent des particules dont la taille est au moins de 100 nanomètres. En raison de leur taille réduite, les nanoparticules possèdent des caractéristiques spécifiques qui les différencient des particules plus grandes. Ces caractéristiques peuvent prendre la forme d'une surface spécifique importante, d'une réactivité chimique améliorée, d'une capacité de pénétration accrue et d'une diffusion plus rapide, et sont couramment employées pour combattre les infections bactériennes (72).

2.8 Sel de bismuth

Le bismuth se présente sous la forme de sulfure Bi_2S_3 et d'oxyde Bi_2O_3 . Au niveau médical, les sels de bismuth insolubles ont été employés de façon empirique depuis près de deux siècles, dans le traitement de la syphilis avec des injections intramusculaires de bismuth. Cette méthode est abandonnée dès l'apparition des premiers antibiotiques tréponémicides. Ainsi, différentes affections gastro intestinales (dyspepsies, prévention de la diarrhée chez les voyageurs, gastrites, constipation, colopathie fonctionnelle) (73) peuvent être traitées par voie orale en utilisant de nombreux sels de bismuth considérés comme insolubles : aluminat, phosphate, silicate, sous-carbonate, sous-gallate, sous-nitrate de bismuth. Les doses habituellement utilisées étaient élevées : plusieurs grammes de bismuth métal par jour, mais sans aucun incident toxique important, en raison notamment du respect des règles de Bensaude et Agasse-Lafont qui recommandait une interruption du traitement pendant 10 jours consécutifs par mois. Cependant, il existe de nombreux mécanismes de l'action anti-ulcéreuse du bismuth : le bismuth joue un rôle protecteur au niveau des cellules de la muqueuse gastrique en créant un complexe stable avec les glycoprotéines du mucus, ce qui permet de prévenir l'agression acide. De plus, même s'il n'a pas de pouvoir tampon direct, il stimule la production locale de prostaglandines, ce qui augmente la production des sécrétions alcalines gastroduodénales. Enfin, il a une activité bactéricide modeste, mais efficace sur *Helicobacter pylori* (73).

Conclusion et perspective

Conclusion et perspective

La résistance bactérienne aux antibiotiques représente une préoccupation majeure pour la santé publique mondiale, largement attribuable à l'utilisation incontrôlée de ces antibiotiques.

Notre étude théorique atteint le point de lutter contre la consommation aveugle d'antibiotiques ce qui a permis d'introduire de nouvelles stratégies tel que la phagothérapie qui est un traitement efficace pour éliminer les infections bactériennes par un phage lyrique, ainsi que les autres stratégies de l'ARNi, de sel bismuth et autres. En outre et face à la propagation de la résistance bactériennes et au nombre restreint d'antibiotiques en développement, la découverte de nouveaux agents antibactériens est devenue indispensable.

Pour innover et contourner les mécanismes de résistance des bactéries, les futurs antibiotiques devront cibler de nouvelles structures ou fonctions bactériennes.

De nombreuses voies de recherche existent, mais l'exploration des ressources naturelles semble particulièrement prometteuse en raison de leur biodiversité, offrant la plus grande réserve de substances actives. Par conséquent le développement des méthodes efficaces est nécessaire. En perspective il serait préalablement de :

- ✓ Mener des études minutieuses et à long terme sur diverses bactéries trouvées à grande échelle.
- ✓ Étudier les mécanismes de la multirésistance aux antibiotiques de différentes souches bactériennes.
- ✓ Trouver une solution alternative et immédiate pour éliminer les bactéries sans avoir recours aux antibiotiques.
- ✓ Respecter les règles d'hygiène individuelles et collectives.
- ✓ Mettre fin à la consommation incontrôlées des antibiotiques.

Références Bibliographique.

Références bibliographique

1. guinoiseau e. molécules antibactériennes issues d'huiles essentielles : séparation, identification et mode d'action thèse de doctorat. corte; 2010. disponible sur: <https://theses.fr/2010cort0021>
2. ventola cl. the antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *p t peer-rev j formula manag.* avr 2015;40(4):277 –83.
3. cosgrove se, qi y, kaye ks, harbarth s, karchmer aw, carmeli y. the impact of methicillin resistance in staphylococcus aureus bacteremia on patient outcomes: mortality, length of stay, and hospital charges. *infect control hosp epidemiol.* févr 2005;26(2):166 –74.
4. brahmia rima medareg narou sti. la résistance des bactéries aux antibiotiques dans l'hôpital de oued zenati. 2016 . disponible sur:<https://dspace.univ-guelma.dz/xmlui/handle/123456789/1113>
5. muller a. bon usage des antibiotiques : résultats d'actions dans différents types d'établissements de santé .thèse de doctorat. bourgogne franche-comté; 2017. disponible sur: <https://theses.fr/2017ubfce021>
6. sadikalay s. influence des rejets humains et animaux sur la diffusion de l'antibiorésistance à l'homme, aux animaux et à l'environnement en guadeloupe thèse de doctorat. antilles; 2018 . disponible sur: <https://theses.fr/2018anti0251>
7. lina b. étude de la résistance et la multirésistance aux antibiotiques de souches isolées du milieu hospitalier. disponible sur: <https://fac.umc.edu.dz/snv/faculte/biblio/mmf/2016/123.pdf>
8. bireche i, haderbache hh. antibiorésistance et alternatives aux antibiotiques conventionnels. 2023. universite de constantine 1
9. etebu e, arike pari. antibiotics: classification and mechanisms of action with emphasis on molecular perspectives. *int j appl microbiol biotechnol res.* 1 janv 2016;4:90-101.
10. yala d, merad as, mohamedi d, korich mno. classification et mode d'action des antibiotiques. 2001;3(91):8.
11. thiazolidine, 98 %, thermo scientific chemicals | fisher scientific . disponible sur: <https://www.fishersci.fr/shop/products/thiazolidine-98-thermo-scientific/10088671>
12. canu a, leclercq r. macrolides and lincosamides. in: myers dl, éditeur. antimicrobial drug resistance: mechanisms of drug resistance . totowa, nj: humana press; 2009. p. 211-21. disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-1-59745-180-2_18
13. buxeraud j, faure s. les macrolides et les cyclines. *actual pharm.* 1 sept 2016;55(558,

Références bibliographique

- supplement):7-12.
14. pubchem. tetracycline. disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/54675776>
 15. dougherty t, beaulieu d, barrett j. new quinolones and the impact on resistance. *drug discov today*. 1 juin 2001;6:529-36.
 16. researchgate. table 1. classification of fluoroquinolones. disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/classification-of-fluoroquinolones_tbl1_40849381
 17. walsh f, pelludat c, duffy b, smith dp, owens sm, frey je. traitements des pommiers à la streptomycine et résistances aux antibiotiques dans l'environnement. 2014;
 18. shifa begum, tofa begum, naziza rahman, ruhul a. khan. a review on antibiotic resistance and ways of combating antimicrobial resistance. *gsc biol pharm sci*. 28 févr 2021;14(2):087-97.
 19. aminosides . disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/aminosides>
 20. yikrazuul. english: sulfonamide, general structure . 2008. disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/file:sulfonamide_general.svg
 21. ovung a, bhattacharyya j. sulfonamide drugs: structure, antibacterial property, toxicity, and biophysical interactions. *biophys rev*. 29 mars 2021;13(2):259-72.
 22. trimble mj, mlynářčík p, kolář m, hancock rew. polymyxin: alternative mechanisms of action and resistance. *cold spring harb perspect med*. oct 2016;6(10):a025288.
 23. bozdogan b, appelbaum p. oxazolidinones: activity, mode of action, and mechanism of resistance. *int j antimicrob agents*. 1 mars 2004;23:113-9.
 24. thèmes ufo. linezolid and other oxazolidinones. *onco hémato key*. 2017. disponible sur: <https://oncohemakey.com/linezolid-and-other-oxazolidinones/>
 25. masson e. em-consulte. phénicolés (chloramphénicol et thiamphénicol). disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1308196/phenicoles-chloramphenicol-et-thiamphenicol>
 26. andré bryskier. antimicrobial agents von andré bryskier | isbn 978-1-55581-237-9 | fachbuch online kaufen - lehmanns. 2005 . 1426 p. disponible sur: <https://www.lehmanns.de/shop/naturwissenschaften/antimicrobial-agents>
 27. yim g, thaker mn, koteva k, wright g. glycopeptide antibiotic biosynthesis. *j antibiot (tokyo)*. janv 2014;67(1):31-41.
 28. djamel y, merad a, mohamedi d, korich mn. classification et mode d'action des

Références bibliographique

- antibiotiques. médecine au maghreb. 1 janv 2001;91:5 -12.
29. laure d. antibiorésistance bactérienne dans l'eau : problématique de la transmission de l'animal à l'homme. 1999.ecole nationale de la santé publique
30. bendennah l, rachid c, majebri s, abekhti a. étude de la résistance des bactéries de référence aux antibiotiques cas d'escherichia coli, pseudomonas aeruginosa, staphylococcus aureus. université ahmed draia-adrar; 2022. disponible sur: <https://dspace.univ-adrar.edu.dz/jspui/handle/123456789/7801>
31. vidal. 2015 . ceftaroline fosamil : substance active à effet thérapeutique. disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/ceftaroline-fosamil-23578.html>
32. bousseboua, h. éléments de microbiologie. 2 e édition. campus club; 2015. 269 p.
33. emilie cardot martin,oana dimitrescu philippe, lesprit,pascal combemorel. la résistance aux antibiotiques.planet-vie. disponible sur: <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/microbiologie/bacteriologie/la-resistance-aux-antibiotiques>
34. researchgate. figure 3. schéma représentatif des quatre types de mode d'action des disponible sur: <https://www.researchgate.net/figure/schema-representatif-des-quatre-types-de-mode-daction-des-antibiotiques-vis-a-vis-de-s>
35. courvalin p, leclercq r. antibiogramme. 2 éd. eska; 2012. 800 p.
36. nauciel c, vildé jl. bactériologie médicale. 2 edition. masson; 2005. 272 p. disponible sur: <https://www.elsevier-masson.fr/bacteriologie-medicale-9782294018589.html>
37. aribi yasmine, ghedbane nesrine. les bactéries multirésistantes en milieu hospitalier (en service de néonatalogie) . université des frères mentouri constantine; 2021 [cité 7 juin 2024]. disponible sur: <https://scholar.google.com/scholar>
38. singleton p. bactériologie: pour la médecine, la biologie et les biotechnologies. dunod; 2005. 542 p.
39. wareham dw, wilson p. chloramphenicol in the 21st century. hosp med lond engl 1998. mars 2002;63(3):157-61.
40. prescott w., harley s. et klein w. microbiologie. 3^e éd. 2010. 843-845 p. disponible sur: <https://www.google.com/search>
41. hooper dc. emerging mechanisms of fluoroquinolone resistance. emerg infect dis. 2001;7(2):337-41.
42. haskouri s. résistance aux antibiotiques: mécanismes et évolution .thèse de doctorat en pharmacie. rabat: université mohammed v faculté de médecine et de pharmacie de rabat; 2002.

Références bibliographique

43. bouyahya a, bakri y, et-touys a, talbaui a, khouchlaa a, charfi s, et al. résistance aux antibiotiques et mécanismes d'action des huiles essentielles contre les bactéries. phytothérapie. 15 mars 2017;
44. meyer alphonse. cours de microbiologie générale: avec problèmes et exercices corrigés. 2e édition. rueil-malmaison: doin; 2004. x+430. (biosciences et techniques).
45. courvalin p. la résistance des bactéries aux antibiotiques : combinaisons de mécanismes biochimiques et génétiques. bull académie vét fr. 2008;161(1):7-12.
46. guardabassi l, courvalin p. modes of antimicrobial action and mechanisms of bacterial resistance. in: antimicrobial resistance in bacteria of animal origin. john wiley & sons, ltd; 2005. p. 1-18. disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1128/9781555817534.ch1>
47. muylaert a, mainil j. résistance bactérienne aux antibiotiques, les mécanismes et leur "contagiosité". in: annales de médecine vétérinaire . ulg-université de liège, liège, belgium; 2013.
48. ouedraogo as, pierre hj, bañuls al, ouédraogo r, godreuil s. emergence and spread of antibiotic resistance in west africa : contributing factors and threat assessment. médecine santé trop. 1 mai 2017;27(2):147 —54.
49. hallouch fa. coup de projecteur sur l'automédication en algérie spotlight on self-medication in algeria. والسياسية القانونية للبحوث الدولية المجلة. 31 mai 2023;1(07)-37.
50. maugat s, berger-carbonne a, colomb-cotinat m, cavalié p, dumartin c, pefau m, et al. antibiotiques et résistance bactérienne: pistes d'actions pour ancrer les progrès de 2020. 2021. disponible sur: <https://anses.hal.science/anses-03514426/>
51. dumitrescu o, dauwalder o, boisset s, reverdy mé, tristan a, vandenesch f. staphylococcus aureus resistance to antibiotics: key points in 2010. med sci ms. nov 2010;26(11):943-9.
52. researchgate. table 1 percentage of staphylococcus aureus antibiotic resistance.... disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/percentage-of-staphylococcus-aureus-antibiotic-resistance-pourcentage-de-resistance-aux_tb11_225271035
53. bourdon n. épidémiologie de la résistance aux antibiotiques chez les entérocoques en france. j'anti-infect. 1 mars 2011;13(1):2-11.
54. stucki k, nendaz m, harbarth s. infections à entérocoques : du plus simple au plus complexe.... rev med suisse. 15 oct 2014;446:1918 -23.
55. pantel a. multirésistance des entérobactéries aux antibiotiques et modulation de

Références bibliographique

- l'influx et de l'efflux membranaires chez escherichia coli st131.thèse de doctorat. [france]: université de montpellier; 2015.
- 56.** decré d inique. acinetobacter baumannii et résistance aux antibiotiques: un modèle d'adaptation. rev francoph lab. 1 avr 2012;2012(441):43-52.
- 57.** organisations mondiales de la santes oms. hand hygiene. 2023. disponible sur: <https://www.who.int/teams/integrated-health-services/infection-prevention-control/hand-hygiene>
- 58.** micoli f, bagnoli f, rappuoli r, serruto d. the role of vaccines in combating antimicrobial resistance. nat rev microbiol. mai 2021;19(5):287-302.
- 59.** organisation mondiale de la santé. antimicrobial resistance . 2022. disponible sur: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
- 60.** researchgate. figure 5: stratégies et cibles bactériennes utilisées pour lutter... disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/strategies-et-cibles-bacteriennes-utilisees-pour-lutter-contre-la-resistance-aux_fig4_363284689
- 61.** antimicrobial resistance collaborators. global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. lancet lond engl. 12 févr 2022;399(10325):629-55.
- 62.** dublanchet a. des virus pour combattre les infections: la phagothérapie: renouveau d'un traitement au secours des antibiotiques. favre; 2009.
- 63.** caradec q. mécanismes et fonctions de la voie d'arn interférence induite par arn double brin chez paramecium tetraurelia.
- 64.** fattal e. stratégies thérapeutiques pour l'application clinique des arn interférents. bull académie natl médecine. 1 déc 2020;204(9):1088-97.
- 65.** guilhelmelli f, vilela n, albuquerque p, derengowski l, silva-pereira i, kyaw c. antibiotic development challenges: the various mechanisms of action of antimicrobial peptides and of bacterial resistance. front microbiol. 9 décembre 2013. disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2013.00353/full>
- 66.** bouvet p, hugo n. assemblage des complexes ribonucléoprotéiques. médecine/sciences. 1 déc 2003;19(12):1271-9.
- 67.** zhou w, faraldo-gómez jd. membrane plasticity facilitates recognition of the inhibitor oligomycin by the mitochondrial atp synthase rotor. biochim biophys acta bioenerg. sept 2018;1859(9):789-96.

Références bibliographique

- 68.** milgrom ym, duncan tm. complex effects of macrolide venturicidins on bacterial f-atpases likely contribute to their action as antibiotic adjuvants. *sci rep.* 1 juillet 2021;11(1):13631.
- 69.** nøhr-meldgaard k, hovsepian a, ingmer h, vestergaard m. resveratrol enhances the efficacy of aminoglycosides against staphylococcus aureus. *int j antimicrob agents.* sept 2018;52(3):390-6.
- 70.** sekiya m, nakamoto rk, nakanishi-matsui m, futai m. binding of phyto polyphenol piceatannol disrupts β/γ subunit interactions and rate-limiting step of steady-state rotational catalysis in escherichia coli f1-atpase. *j biol chem.* 29 juin 2012;287(27):22771-80.
- 71.** who. regional office for africa. 2024. tuberculosis (tb). disponible sur: <https://www.afro.who.int/health-topics/tuberculosis-tb>
- 72.** lemtaoui ce, layaida h, badi a, foudi n. stratégies actuelles de lutte contre la résistance aux antibiotiques. *j'anti-infect.* 1 mars 2017;19(1):12-9.
- 73.** émile j, fressinaud c, allain p. encéphalopathies liées aux métaux. *emc – toxicologie-pathologie professionnelle* 1996 ; 16-535-r-10, 6 p . *pathologie professionnelle et de l'environnement - archives - em consulte.* 1996;16-35.

Résumé

Résumé

Les antibiotiques sont des substances chimiques utilisées pour tuer ou inhiber la croissance bactérienne. Ils sont découverts au XXe siècle, ce qui a conduit à une révolution dans le traitement des maladies bactériennes. Leur utilisation aveugle a conduit à l'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques. Cette dernière est devenue une source de grande préoccupation pour les spécialistes du domaine médical, en raison de la grande menace qu'elle représente pour la santé collective, où la plupart des bactéries possèdent une résistance naturelle ou acquise ainsi qu'une multirésistance, par des mécanismes spécifiques et efficaces. La lutte contre la résistance bactérienne aux antibiotiques est devenue impératif.

Mot clés: Antibiotique, Résistance bactérienne, Résistance naturelle, Résistance acquise, Multirésistance.

Résumé

Abstract

Antibiotics are chemical substances used to kill or inhibit the growth of bacteria. They were discovered in the 20th century, leading to a revolution in the treatment of bacterial diseases. Their indiscriminate use has led to the emergence of antibiotic-resistant bacteria. Bacterial resistance to antibiotics has become a major concern for medical professionals, due to the significant threat it poses to public health. of which most bacteria have a natural, acquired and multiresistance to one or more antibiotics through specific and effective mechanisms. The fight against bacterial resistance to antibiotics has become imperative.

Key words: Antibiotic, Bacterial resistance, Natural resistance, acquired resistance, Multirésistance.

الملخص:

المضادات الحيوية هي مواد كيميائية تستخدم لقتل أو تثبيط نمو البكتيريا. تم اكتشافها في القرن العشرين، مما أدى إلى ثورة في علاج الأمراض البكتيرية. أدى استخدامها المفرط إلى ظهور بكتيريا مقاومة للمضادات الحيوية. وأصبحت هذه الظاهرة مصدر قلق كبير للأخصائيين في المجال الطبي، بسبب التهديد الكبير الذي تمثله على الصحة العامة، حيث تمتلك معظم البكتيريا مقاومة طبيعية أو مكتسبة بالإضافة إلى مقاومة متعددة من خلال آليات محددة وفعالة. أصبحت مكافحة المقاومة البكتيرية للمضادات الحيوية أمراً ضرورياً.

الكلمات المفتاحية: المضادات الحيوية، المقاومة البكتيرية، المقاومة الطبيعية، المقاومة المكتسبة، المقاومة المتعددة.

Année universitaire : 2023-2024

Présenté par : DJEBAILI nour el houda
khebbaza kheir eddine

Résistance bactérienne aux antibiotiques

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Biologie Moléculaire Des Microorganismes

Résumé

Les antibiotiques sont des substances chimiques utilisées pour tuer ou inhiber la croissance bactérienne. Ils sont découverts au XXe siècle, ce qui a conduit à une révolution dans le traitement des maladies bactériennes. Leur utilisation aveugle a conduit à l'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques. Cette dernière est devenue une source de grande préoccupation pour les spécialistes du domaine médical, en raison de la grande menace qu'elle représente pour la santé collective, où la plupart des bactéries possèdent une résistance naturelle ou acquise ainsi qu'une multirésistance, par des mécanismes spécifiques et efficaces. La lutte contre la résistance bactérienne aux antibiotiques est devenue impérative.

Mot clés : Antibiotique, Résistance bactérienne, Résistance naturelle, Résistance acquise, Multirésistance.

Président : Mme.OUELBANI Rayene (MCB - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Encadrant : Mme.DAFFRI Amel (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Examineur(s): Mme.MERGOUD Lilia (MAA - U Constantine 1 Frères Mentouri).