



*République Algérienne démocratique et populaire*

Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Larbi Tébessi- Tébessa-

Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie



Département : Biologie Appliquée

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

*Domaine : Science de la Nature et de la Vie*

*Filière : Sciences Biologiques*

*Option : Microbiologie Appliquée*

## **Thème**

**La résistance bactérienne aux antibiotiques :  
État et causes possibles de la contamination**

*Présenté par :*

**Assel Bouthaina**

**Dhib Selma**

**Zouaoui Bouthaina**

**Date de soutenance : 10/ 06 / 2021**

**Membres de jury :**

Dr. BOUKOUCHA Mourad

MCA Univ. Tébessa

Président

Dr. BENHADJ Mabrouka

MCA Univ. Tébessa

Examinatrice

Dr. MENASRIA Taha

MCB Univ. Tébessa

Rapporteur

**Année universitaire : 2020 / 2021**



## **REMERCIEMENT**

*On remercie, en premier lieu, ALLAH pour nous avoir donnée la force et la résolution pour réaliser ce travail.*

*Nous avons le grand honneur et le profond respect de remercier sa haute bienveillance notre encadreur Dr. MENASRIA TAHA qui a fait tout son possible pour nous orienter et nous a guidé afin de réaliser ce mémoire avec compétence, pour tous les conseils précieux qu'il nous a prodigué, pour sa confiance et sa compréhension. Veuillez accepter nos vifs remerciements pour la présence et la sympathie dont vous avez fait preuve.*

*Nos remerciements sont adressés au, Dr BOUKOUCHA MOURAD Pour l'intérêt qu'il avait bien voulu porter à ce travail, pour son aide et pour avoir fait l'honneur de présider ce jury. Ainsi qu'à Dr. BENHADJ MABROUKA, Maître de Conférence à l'Université de Tébessa, d'avoir accepté de juger ce travail.*

## Résumé

Nous assistons durant ces trente dernières années à une croissance de la fréquence d'apparition des bactéries résistantes aux antibiotiques. Cette résistance aux antibiotiques atteint désormais des niveaux alarmants élevés dans toutes les régions du monde. De nouveaux mécanismes de résistance apparaissent et se propagent et l'Algérie, comme les autres pays du monde se trouvant en phase de transition épidémiologique. Notre travail a été proposé pour l'objectif de préparer une revue systématique des publications portant sur l'épidémiologie, les mécanismes de résistance bactériennes, ainsi que les sources possibles de transmission résistances, en se focalisant sur la prévalence, les pathogènes associées ainsi que les taux des résistances et les mécanismes signalées. Pour cela nous avons mené une analyse des études déjà publiées entre 2008-2020. Les résultats montrent une distribution non équitable et hétérogène du nombre des études avec une tendance d'augmentation et concentration des recherches évaluées par paire pendant les cinq dernières années. Sur la base de 163 articles analysés, une prédominance des entérobactéries d'origine hospitalière a été signalée avec plus de 65.6% des cas dont la résistance est basée sur un support génétique extra chromosomique (Plasmide) soit 63.4%. En effet, la cartographie sur les analyses ciblant les résistances aux antibiotiques en Algérie ont présenté une prévalence suivant un gradient du Nord au Sud dont 99.69% des études se concentre au nord du pays. L'investigation sur les résistances bactériennes en Algérie a montré non seulement une évolution de la fréquence d'apparition des bactéries résistantes aux antibiotiques dans le temps, mais aussi une évolution de ces souches résistantes vers des différents types de multi-résistances.

**Mots clés.** Bactérie, Antibiotique, Résistance, Plasmide, Entérobactérie, Algérie, revue systématique, Milieu hospitalier, Environnement.

# Introduction

Les bactéries pathogènes sont responsables de plusieurs maladies épidémiques et pandémiques. Dès lors, la quête des substances anti-infectieuses est devenue un intérêt de santé publique. A partir d'une succession d'observations et de travaux de nombreux chercheurs dont Pasteur, Joubert, Duchesne puis Fleming, la quête a abouti à la découverte des antibiotiques (**Rosset, 2003**).

L'avènement de ces nouvelles molécules au lendemain de la seconde guerre mondiale fut un avantage important pour l'homme dans cette lutte contre les maladies infectieuses. Elles ont permis de sauver de nombreuses vies. Ainsi l'introduction des antibiotiques en thérapeutique a fait progresser l'espérance de vie de l'homme de plus de dix années, sans doute plus qu'aucun autre traitement médical (**McDermott et Rogers, 1982**).

Après moins d'un demi-siècle d'existence, ce brillant tableau affiché par ces anti-infectieux s'assombri progressivement. Durant ces 30 dernières années, les infections microbiennes sont devenues récurrentes du fait de l'apparition progressive des bactéries pathogènes résistantes aux antibiotiques. La surconsommation des antibiotiques a aidé ces bactéries dotées d'un incroyable pouvoir d'adaptation à prendre progressivement le dessus sur les antibiotiques.

Par ailleurs, cette situation pourrait aussi s'expliquer par la réduction de la recherche en antibiothérapie depuis les années 1980. Les bactéries étant ainsi exposées par l'antibiothérapie aux mêmes molécules sur une longue période ne peuvent que s'adapter et générer des résistants puis évoluer vers des multi-résistants de type MDR (Multidrug Resistant), et PDR (Pandrug Resistant).

Dès lors, en plus des mesures de surveillance des résistances bactériennes et des politiques sur la réglementation du bon usage des antibiotiques, le renouvellement de l'arsenal des molécules anti-infectieux est devenu une des priorités pour faire face à ce problème de santé publique émergente. Les différents modes d'acquisition des résistances donnent une idée de la fréquence de leurs apparitions ainsi que des activités qui les favorisent. L'acquisition de la résistance par le transfert des gènes est celle qui présente la fréquence la plus élevée. Les résistances bactériennes acquises par mutation chromosomique concernent 10 à 20% des souches isolées en clinique (**Courvalin et al., 2001**). La combinaison de ces deux modes se traduit par une augmentation de la fréquence des résistances.

Les fréquences d'apparition des résistances et multi résistances sont le plus souvent conditionnées par une utilisation accrue des antibiotiques. La pression de ces molécules exercée sur les flores bactériennes semble être à l'origine des émergences des résistances bactériennes (**Shlaes et al. 1997; Henriet et Guillemot, 2000; Jan et al. 2000**). De ce fait, sur la

recommandation de l’OMS, des structures des surveillances des résistances aux antibiotiques ainsi que des comités sur le bon usage de ces molécules sont mis en places

Il apparaît pertinent, d’analyser cette question des résistances, afin de rechercher l’éventuelle risques et d’identifier les microorganismes en causes afin d’améliorer nos connaissances sur les distributions et les facteurs de risques dans le but d’aboutir à une meilleure compréhension des agents infectieux et étudier leur sensibilité aux antibiotique. Considérant l’importance de telle question, qu’il nous a paru nécessaire d’entreprendre cette étude Le présente mémoire a pour objectif principale de réaliser un état des lieux des résistances bactériennes en Algérie et de et décrire les causes possibles de la contamination au niveau national (origine et source de résistance)

Les travaux réalisés dans ce mémoire sont présentés en deux parties :

**La première partie** abordant une étude bibliographique en deux chapitres avec présentation du contexte du travail.

- Dans le premier chapitre, nous rappellerons quelques notions importantes sur le les antibiotiques, et la antibioresistance. Nous verrons d’abord un bref historique amènera à la définition actuelle des antibiotiques, les classes et les différents modes d’action d’antibiotiques, les résistances bactériennes et les mécanismes génétiques de cette résistance.
- Un second chapitre portera sur la résistance aux antibiotiques chez un groupe sélectionné (Entérobactéries) en général

**La deuxième partie** est celle de la méthodologie, présentant les travaux par un détail méthodologique expliquant les tests et protocoles utilisés pour atteindre l’objectif de notre travail qui consiste à réaliser une analyse systématique sur la distribution et la prévalence du des résistances bactériennes a l’échelle nationale qui représente l’ossature de notre recherche. Pour finir, une discussion des résultats a été apportés avec une conclusion et perspectives des travaux

# Chapitre 1

**Antibiotiques et Antibiorésistance**



## 1. Les antibiotiques

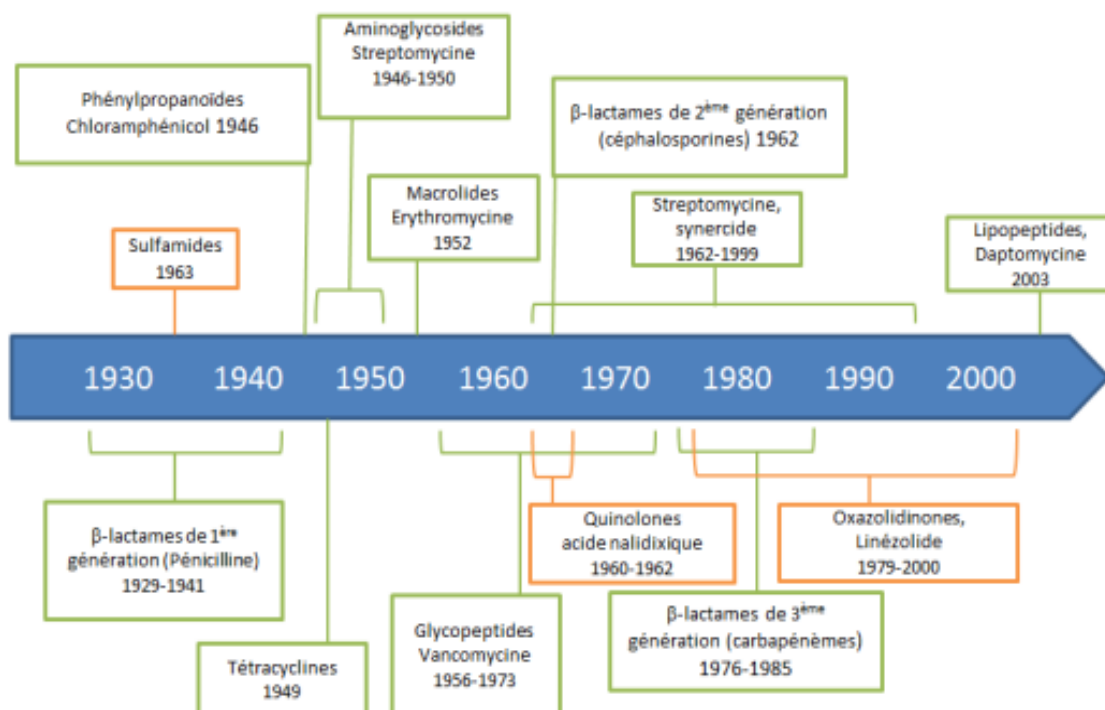
### 1.1. Définition

Les antibiotiques forment l'une des plus importantes classes thérapeutiques et ont révolutionné la médecine humaine. Selon un antibiotique est défini comme toute substance chimique produite par des microorganismes habituellement une bactérie ou un champignon ayant le pouvoir d'inhiber la croissance et même de détruire un autre microorganisme (**Hervé, 2011**).

Les antibiotiques ont une origine naturelle s'ils sont extraits d'organismes vivants. Ils peuvent aussi être obtenus par synthèse chimique partielle ou totale (Madigan et Martinko, 2007). Chaque antibiotique possède un cible bien déterminé et un mode d'action spécifique. En fonction de temps de contact avec les bactéries et de leur concentration, ils peuvent être bactéricides ou bactériostatiques (Madigan et Martinko, 2007)

### 1.2. Historique et chronologie

L'histoire des antibiotiques est vieille de seulement soixante-dix ans au regard du premier succès mondial de la pénicilline (**Ait-Mouhoub, 2015**). Le premier qui a remarqué le pouvoir antibactérien des moisissures était le Français Ernest Duchesne en 1887 mais sa découverte n'eut pas de suite. La découverte officielle de la pénicilline tient du hasard ; En 1928, par le médecin, biologiste et pharmacologue britannique Alexander Fleming remarqua que la croissance de *Staphylococcus aureus* était inhibée par une colonie de moisissure appelée *Penicillium notatum* qui a contaminé la boîte. Il émet alors l'hypothèse que le champignon produit une substance qui bloque le développement de la bactérie et l'appelle alors la pénicilline. Fleming publie sa découverte en 1929, mais ce n'est qu'en 1945, à la fin de la seconde guerre mondiale, son utilisation thérapeutique débute, suite à l'isolement et la purification de la molécule par les chimistes Chain et Florey, ce qui permet son usage clinique (**Muller, 2017**). Par la suite, de nombreuses autres molécules antibiotiques ont été découvertes (Figure 1), conduisant à l'essor de cette classe thérapeutique, permettant de traiter nombre d'infections jusqu'à lors considérées comme mortelles.



**Figure 1.**Évolution des découvertes des principaux antibiotiques d'origine naturelle (vert) et d'origine synthétique (orange) (Image inspirée de (Singh et Barrett 2006)).

Selon **Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé** La recherche de nouvelles classes d'antibiotiques par l'industrie pharmaceutique s'est cependant essouffée depuis plusieurs années. En effet, les laboratoires pharmaceutiques investissent principalement dans la recherche et le développement de molécules destinées à des pathologies chroniques concernant un nombre très important de patients, telles que les maladies cardiovasculaires, le diabète ou encore le cancer, et ceci pour des raisons économiques. Il est constaté également une diminution du nombre d'antibiotiques disponibles sur le marché, avec un arrêt de commercialisation de plus de 34 molécules entre 2000 et 2015 en France alors que seuls 12 nouveaux antibiotiques (ou associations d'antibiotiques) ont été commercialisés. Durant la même période aux Etats-Unis, 34 antibiotiques ont été retirés de la commercialisation entre 1999 et 2008, pour seulement 17 nouveaux antibiotiques autorisés à être mis sur le marché.

### 1.3. Classification des antibiotiques

Qu'il soit naturel ou semi-synthétique, avant son exploitation en médecine thérapeutique, l'antibiotique doit répondre aux critères de la définition de Paul Ehrlich sur la chimiothérapie. Pour ce dernier, « une substance chimiothérapeutique utilisable par voie générale dans le traitement des maladies infectieuses doit être nuisible pour le microorganisme pathogène mais

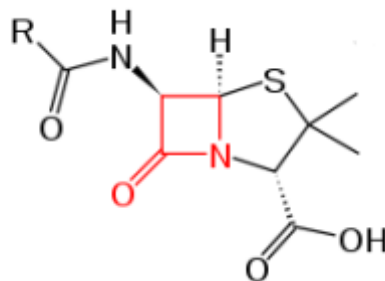
inoffensive pour les cellules de l'organisme de l'hôte ». De ce fait, jusqu'aujourd'hui, sur les 10 000 antibiotiques découverts, seulement 150 sont utilisés en médecine thérapeutique (Walsh, 2003). Environ 80% de ces antibiotiques naturels sont produits par des bactéries et 20% par des moisissures.

Les différents antibiotiques exploités en médecine thérapeutique peuvent être classés par famille chimique et par leurs modes d'action. Il existe cinq classes principales d'antibiotiques, pour certaines divisées en sous-classes :

- Les bêta-lactamines
- Les aminosides,
- Les macrolides et apparentés,
- Les quinolones et fluoroquinolones,
- Les cyclines,
- En dehors de ces cinq classes on retrouve aussi les glycopeptides ou lipoglycopeptides (vancomycine, teicoplanine, dalbavancine), la fosfomycine, unlipopeptide (daptomycine), les polymyxines, les phénicols, l'acide fusidique, les oxazolidinones, les quinoléines, la mupirocine, les sulfamides et triméthoprime, les produits nitrés et les antituberculeux.

### 1.3.1. Les bêta-lactamines

Les  $\beta$ -lactamines sont classées en fonction de la nature du noyau entrant dans leur structure de base. La structure du noyau de base, qui comporte toujours le cycle  $\beta$ -lactame, permet de répartir ces produits en trois grands groupes (Anaïs, 2019) :



**Figure 2.** Squelette d'une bêta-lactamine  
([www.culturescience.chimie.fr](http://www.culturescience.chimie.fr), La pénicilline, 2019)

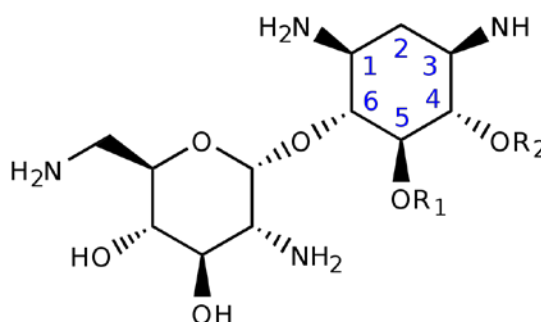
Les bêta-lactamines		
Les dérivés de l'acide 6-amino-pénicillanique	Les dérivés de l'acide 7-amino-céphalosporanique	Les monobactames
Les pénénames	Les pénicillines du groupe G	Les céphalosporines de 1 <sup>ère</sup> génération
	Les pénicillines du groupe M	Les céphalosporines de 2 <sup>ème</sup> génération
	Les pénicillines du groupe A	Les céphalosporines de 3 <sup>ème</sup> génération
	Les carboxypénicillines	Les céphalosporines de 4 <sup>ème</sup> génération
	Les acyluréidopénicillines	Les nouvelles céphalosporines
	Les amidinopénicillines	Les oxacéphèmes
Les pénicillines sulfones		
Les oxapénames		
Les carbapénèmes		

Certains inhibiteurs de bêta-lactamases acide clavulanique possèdent également un noyau bêta-lactame, ces inhibiteurs sont toujours utilisés en association L'avibactam est également un inhibiteur des bêta-lactamases mais ne possède pas de noyau bêta lactame comme les précédents (Soroka et al ,2017)

### I.3.2. Les aminosides

Dans cette famille, on distingue des sous-groupes en fonction de la substitution sur l'aminocyclitol (génine). L'amikacine et la tobramycine (dérivés de la kanamycine), ainsi que la gentamicine et ses dérivés (nétilmicine) appartiennent au sous-groupe des déséoxystreptamines substitués en 4,6. La néomycine appartient au sous-groupe des déséoxystreptamines substitués en 4,5. La streptomycine est un dérivé non substitué de la streptamine (Anaïs ,2019)

Cette famille d'antibiotique toujours associée à au moins une autre famille d'antibiotiques (bêta-lactamines par exemple), n'est jamais utilisée seule en thérapeutique mais sauf en cas d'infection urinaire.



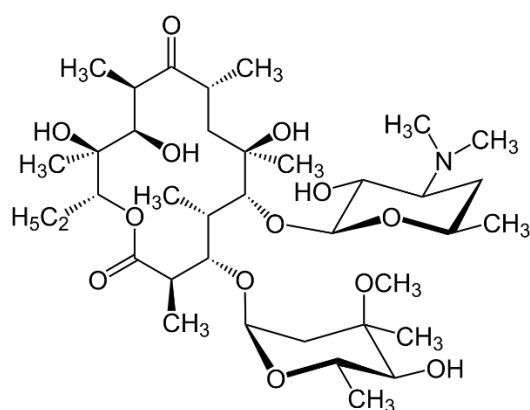
**Figure 3.** Noyau central des aminosides, composé de 2-désoxytreptamine (droite) et de glucosamine (à gauche).

### 1. 3.3. Les macrolides et apparentés

Cette classe regroupe les macrolides vrais ou macrolides à 14 chaînons ou C14 (clarithromycine, érythromycine qui est le chef de file, roxithromycine, diritromycine),

les macrolides particuliers avec les azalides à 15 chaînons (azithromycine) et les kétolides à 15 chaînons également (télithromycine dont la commercialisation a cessé récemment) ainsi que les macrolides à 16 chaînons (spiramycine et ses dérivés : josamycine, midécamycine). (Anais, 2019)

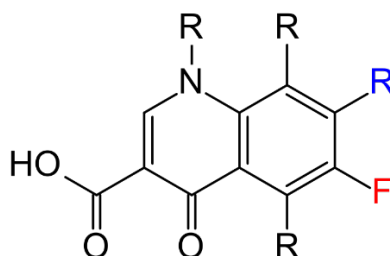
Dans la catégorie des apparentés, on retrouve des molécules de structures chimiques différentes, mais dont l'activité antibactérienne est proche, que sont les lincosamides (clindamycine, lincomycine) et les synergistines (dalfopristine, quinupristine et pristinamycine étant la seule disponible actuellement).



**Figure 4.** Érythromycine, chef de file des macrolides (Pharmacorama, erythromycine, 2019)

### 1.3.4. Les quinolones et fluoroquinolones

Les quinolones sont des agents antibactériens de synthèse. Il est usuel de les séparer en : Quinolones de 1ère génération (restreintes à des indications urinaires) ; Fluoroquinolones (ou quinolones de 2ème génération), dont l'élargissement du spectre antibactérien et les caractéristiques pharmacocinétiques autorisent leur utilisation dans de nombreuses infections systémiques ; Fluoroquinolones antipneumococciques (ELLATIFI, 2011) Les fluoroquinolones dérivent des quinolones, d'où l'appellation. Ce sont des antibiotiques de synthèse, qui possèdent toutes un atome de fluor (CAZES, 2017)



**Figure 5.** Structure de base des quinolones : le groupe R (bleu) est assez souvent un groupe pipérazine; si la molécule est liée à un fluor en position 6 (rouge), il s'agit d'une fluoroquinolone.

### 1.3.5. Les cyclines

Les tétracyclines sont nommées ainsi à cause de leur caractéristique de posséder quatre cycles accolés (Buxeraud et Faure, 2016). Plusieurs molécules cycliques ont été dérivées dont les principaux sont la doxycycline, lymécycline, minocycline et tigécycline et la tétracycline proprement dite.

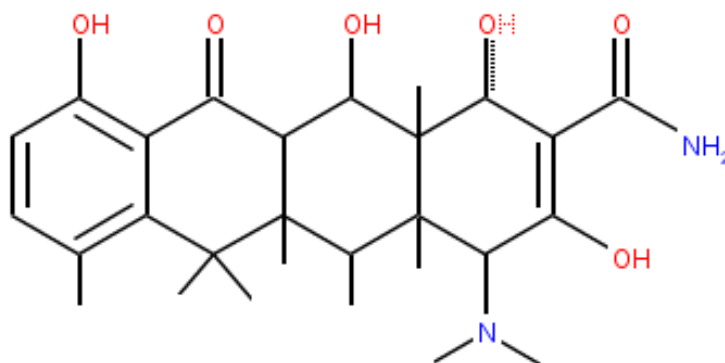


Figure 6. Squelette de base de la famille des cyclines

### 1.4. Mode d'action des antibiotiques

Les antibiotiques agissent sur les bactéries de diverses manières. Certains empêchent la formation de leurs enveloppes protectrices (membrane et paroi). D'autres substances agissent en bloquant certaines réactions chimiques indispensables à leur métabolisme. Enfin, certains antibiotiques empêchent la traduction de leur information génétique (leurs gènes) en protéines. Les tableaux suivants (1-5) récapitulatifs des différents mécanismes d'action des selon les classes d'antibiotiques :

Tableau 1. Antibiotique agissant sur la paroi (Nauciel et Vildé, 2005)

Classe	$\beta$ -lactamines	Glycopeptides	Fosfomycine
<b>Mode d'action</b>	Ils agissent sur la synthèse du peptidoglycane en inhibant les protéines liant la pénicilline (PLP). Les PLP ont une activité transpeptidasique, carboxypeptidasique 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.	Ils bloquent la polymérisation du peptidoglycane en se fixant sur la partie DAla-D-Ala terminale des peptides impliqués dans la phase de polymérisation du peptidoglycane.	Elle se fixe sur une enzyme impliquée dans la formation de l'acide N-acétylmuramique qui est un des précurseurs du peptidoglycane.

**Tableau 2.** Antibiotique agissant sur la synthèse protéique

Classe	Aminosides	Macrolide-lincosamides-streptogramines (MLS)	Tetracyclines	Phénicolés	Oxazolidinones
<b>Mode d'action</b>	Ils se fixent sur la Sous unité 30S du ribosome ou ils s'interfèrent avec la synthèse des protéines (Singleton, 2005).	Ils agissent au niveau de la S/unité 50S du ribosome. Ils inhibent la croissance de la chaîne polypeptidique en formation (Yala et al., 2001).	Inhibition de la peptidyltransférase, en se fixant sur l'unité 50S du ribosome bactérien (Wareham et Wilson, 2002)	Inhibition de la peptidyltransférase, en se fixant sur l'unité 50S du ribosome bactérien (Wareham et Wilson, 2002)	Ils se fixent sur la sous unité 50S et empêche la liaison à la sous unité 30S (Nauciel et Vildé, 2005)

**Tableau 3.** Antibiotique agissent sur la membrane cytoplasmique

Classe	Polymixines
<b>Mode d'action</b>	Elles se fixent sur les phospholipides, et perturbent ainsi les transferts transmembranaires de nutriments et inhibent les phosphorylations oxydatives du métabolisme énergétique (Fauchère et Avril, 2002).

**Tableau 4.** Antibiotiques agissent sur la synthèse d'acide nucléique

Classe	Quinolones et Fluoroquinolones	Rifamycines	Nitrofuranes
<b>Mode d'action</b>	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 topoisomérase stimule la coupure de l'ADN et inhibe la relégation. (Hooper, 2002)	Inhibition de la transcription de l'ADN en ARNm par inhibition de l'ARN polymérase. (Nauciel et Vildé, 2005)	Elles agissent directement sur l'ADN provoquant diverses lésions (coupures et substitution de bases) (Nauciel et Vildé, 2005).

Tableau 5. Antibiotique agissant sur la synthèse d'acide folique

Classe	Sulfamidés	2-4 diaminoptéridine	Sulfamides+ Triméthopme
Mode d'action	Inhibent la synthèse des folates, agissent en compétition avec le PABA pour le site actif, le dihydroptéroate synthétase (DHPS) qui catalyse une réaction essentielle à la synthèse de l'acide tétrahydrofolique (DHF) nécessaire à la production des purines et pyrimidines pour la synthèse de l'acide nucléique (Lambert, 1995)	Inhibent la synthèse des folates, en se fixant sur la dihydrofolate réductase (Veysier, 1999).	Agit sur les deux enzymes précédentes (Veysier, 1999).

## 2. La résistance bactérienne aux antibiotiques

Au lendemain de la seconde guerre mondiale, la découverte des antibiotiques a révolutionné la médecine et véhiculé une image "de remède miracle". Mais ce "miracle" est en passe de disparaître devant un usage abusif et désordonné, qui a pour effet d'augmenter la résistance des bactéries aux antibiotiques et donc de restreindre leur efficacité

Thanks to PENICILLIN  
... He Will Come Home!

**FROM ORDINARY MOLD—  
The Greatest Healing Agent of this War!**

On the gauzy, green-and-yellow mold above, called *Penicillium notatum* in the laboratory, grows the miraculous substance first discovered by Professor Alexander Fleming in 1928. Named penicillin by its discoverer, it is the most potent weapon ever developed against many of the deadliest infections known to man. Because research on molds was already a part of Schenley's enterprise, Schenley Laboratories were well able to meet the problem of large-scale production of penicillin, when the great need for it arose.

When the thunderous battles of this war have subsided to pages of silent print in a history book, the greatest news event of World War II may well be the discovery and development — not of some vicious secret weapon that destroys — but of a weapon that saves lives. That weapon, of course, is penicillin.

Every day, penicillin is performing some unbelievable act of healing on some far battlefield. Thousands of men will return home who otherwise would not have had a chance. Better still, more and more of this precious drug is now available for civilian use... to save the lives of patients of every age.

A year ago, production of penicillin was difficult, costly. Today, due to specially-devised methods of mass-production, in use by Schenley Laboratories, Inc. and the 20 other firms designated by the government to make penicillin, it is available in ever-increasing quantity, at progressively lower cost.

Listen to "THE DOCTOR FIGHTS" starring RAYMOND MASSEY. Tuesday evenings, 8-9 P. M. See your printer for time and station.

**SCHENLEY LABORATORIES, INC.**  
Louisville, Indiana  
Producers of PENICILLIN-Schenley

Figure 7. Publicité présentée dans le magazine LIFE du 14/08/1944 (issue du livre: Le paradoxe de antibiotiques de Stuart B. Levy).



## 2.1 Définition de l'antibiorésistance

Plusieurs définitions ont été proposées pour la résistance bactérienne, elles dépendent du domaine dans lequel elle est étudiée.

### 2.1.1. Définition thérapeutique

Une souche est dite « résistante » lorsque la concentration d'antibiotique qu'elle est capable de supporter est notablement plus élevée que la concentration atteignable *in vivo* (Haskouri, 2002).

### 2.1.2. Définition épidémiologique

Une souche est dite « résistante » lorsqu'elle supporte une concentration d'antibiotique notablement plus élevée que celle qui inhibe le développement de la majorité des autres souches de la même espèce (Haskouri, 2002).

### 2.2.3. Définition génétique

Une bactérie est dite « résistante » quand elle héberge des gènes codant pour cette résistance, ce qui se traduit comme un changement dans le code génétique du micro-organisme, codant ainsi un gène altéré (Haskouri, 2002 ; Weiss, 2002)

### 2.2.4. Définition clinique

Une bactérie résistante » échappe à l'action de l'antibiotique supposé actif, prescrit au malade, se manifeste par un échec clinique relatif ou absolu de l'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 (Haskouri, 2002) (Weiss, 2002)

## 2.3. Types de la résistance aux antibiotiques

L'émergence des bactéries résistantes aux antibiotiques est un phénomène inquiétant, pouvant entraîner de grandes difficultés de prise en charge thérapeutique en médecine humaine et vétérinaire. L'utilisation abusive des antibiotiques pour la prévention et le traitement de différentes maladies infectieuses en médecine vétérinaire et humaine, a contribué à une sélection de résistances vis-à-vis de différentes familles d'antibiotiques parmi les microorganismes pathogènes et commensaux de différentes flores (Figure 8).



**Figure 8.** Infographie OMS. Résistance aux antibiotiques.

<https://www.who.int/mediacentre/events/2015/world-antibiotic-awareness-week/infographics/en/>

### 2.3.1. La résistance naturelle

La résistance naturelle appelée aussi résistance intrinsèque, c'est une caractéristique présente chez toutes les bactéries de la même espèce ou du même genre bactérien. Portée par les chromosomes, stable, et transmise à la descendance (Philippon, 2008) Elle détermine le phénotype «sauvage» des bactéries et délimite le spectre d'action des antibiotiques. Par exemple, la présence d'une membrane externe chez les bacilles à Gram négatif (BGN) entraîne la résistance à diverses classes de molécules par imperméabilité (glycopeptide, macrolides, lincosamides, streptogramines, etc.) (courvalin, 2008). Elle a pour support génétique **le chromosome** bactérien mais elle n'est pas ou peu transmissible sur un mode horizontal (d'une bactérie à l'autre au sein d'une même espèce ou entre espèces différentes). Ce type de résistance est détecté dès les premières études réalisées afin de déterminer l'activité d'un antibiotique et contribue à définir son spectre antibactérien (Aboya, 2013)

- *Klebsiella* spp. Produit naturellement des bêta-lactamases. Cette enzyme est alors présente dans l'espace périplasmique de la bactérie et conduit à la destruction

d'antibiotiques comme les pénicillines, avant que ceux-ci ne puissent atteindre leur cible bactérienne.

- les bactéries anaérobies sont naturellement résistantes aux aminosides car le passage des aminosides à travers la membrane cytoplasmique nécessite un système de transport actif absent chez les anaérobies (Lozniewski et al, 2010)

### 2.3.2. La résistance acquise

A l'inverse, la résistance acquise n'est présente que chez certaines souches de la même espèce ou du même genre ; dans certains cas, elle peut concerner la grande majorité des souches comme, par exemple, la production de pénicillinase chez le staphylocoque qui intéresse 90 % des souches (Couvralin, 2008). Elle est variable dans le temps et dans l'espace, et se propage de façon importante. Elle est portée par le chromosome, les plasmides, ou des éléments génétiques mobiles, permettant ainsi une *transmission verticale* à la descendance mais aussi une transmission horizontale, parfois entre espèces différentes. Elle détermine le phénotype de résistance des bactéries et constitue un caractère épidémiologique (Lalaoui Rachidi, 2016).

La résistance acquise est moins stable, mais elle se propage souvent de façon importante dans le monde bactérien. Elle résulte d'une modification du capital génétique de la bactérie, lui permettant de tolérer une concentration d'antibiotique plus élevée que celle qui inhibe les souches sensibles de la même espèce. La résistance acquise a été observée dès le début de l'antibiothérapie mais sa fréquence était initialement faible (Lozniewski et al, 2010). Ce mode d'acquisition de résistance peut se faire selon trois mécanismes différents dont la *transduction* (avec un bactériophage comme vecteur), la *transformation* (capture d'ADN par la bactérie) et la *conjugaison* (transfert de plasmide d'une bactérie à une autre qui peut être d'espèce différente) (Azmoun, 2016)

### 2.3.3. La résistance croisée

La résistance croisée correspond à la résistance à tous les membres d'une classe d'antibiotiques due à un seul mécanisme de résistance. La résistance est de niveau variable selon les antibiotiques, en général d'autant plus faible que la molécule est plus active. Le phénomène de résistance croisée peut survenir parmi tous les membres d'une classe d'antibiotiques, comme c'est le cas pour les sulfamidés, ou être limité à quelques membres d'un groupe, comme pour les aminoglycosides, ou encore impliquer des antimicrobiens appartenant à des classes différentes (Couvralin, 2008).

### 2.3.4. Co-résistance

Dans la co-résistance, plusieurs mécanismes de résistance sont associés chez la même bactérie, parfois stabilisés par intégration dans le chromosome. Chacun confère (par résistance croisée) la résistance à une classe d'antibiotiques, ce qui entraîne in fine un large phénotype résistant de la bactérie hôte. Là encore, la conséquence de cette organisation génétique est la co-sélection. Dans ce cas, une classe d'antibiotiques à laquelle la bactérie est résistante pourra sélectionner la résistance à des classes d'antibiotiques non reliées. Ceci est par exemple le cas chez les pneumocoques (Couvralin, 2008).

## 2.4. Mécanismes génétiques de la résistance bactérienne

Les bactéries peuvent développer de la résistance à un antibiotique préalablement sensible, ce qui implique des changements génétiques. Cette résistance est souvent instable. Ces changements peuvent être de deux types :

### 2.4.1 Mutation chromosomique

La résistance bactérienne par mutation chromosomique est induite par des modifications structurales pouvant se traduire soit par un problème de perméabilité à un ou plusieurs antibiotiques, soit en rendant les cibles spécifiques des antibiotiques indifférentes (Azmoun, 2016). La résistance chromosomique est un phénomène qui présente plusieurs caractères exceptionnels :

- *La rareté* : une mutation se produit en moyenne toutes les  $10^5$  à  $10^{10}$  divisions mais compte tenu de l'importance des populations bactériennes dans un foyer infectieux, la probabilité d'existence d'une bactérie résistante à un antibiotique n'est pas négligeable.
- *La spécificité* : la mutation n'affecte généralement qu'un caractère et la résistance ne touche qu'un antibiotique ou une famille d'antibiotique ayant le même mode d'action. Il existe toutefois des exceptions notables à cette règle, comme par exemple chez *Serratiamarcescens* et *Pseudomonas aeruginosa* où une seule mutation entraîne une résistance simultanée aux bêta-lactamines et aux aminosides.
- *L'indépendance* : La probabilité de deux mutations simultanées est égale au produit du taux de mutation et elle est donc très faible. Cette indépendance des mutations constitue un des meilleurs arguments pour justifier l'association des antibiotiques.

- *La transmissibilité* : Une mutation résulte de la modification d'un gène, elle est permanente, sauf mutation reverse et elle a un caractère héréditaire (transmissible sur un mode vertical de la bactérie mère aux bactéries filles) (Mehdi, 2008)

#### **2.4.2. Mutation extra chromosomique**

La résistance bactérienne par acquisition d'information génétique exogène C'est un phénomène fréquent qui concerne la majorité des bactéries résistantes à un antibiotique (80 à 90%) et s'observe aussi bien chez les bactéries à Gram positif que Gram négatif. L'acquisition d'un nouveau matériel génétique peut se faire soit par échange direct de matériel chromosomique, soit par échange d'éléments mobiles notamment ; plasmides, transposons, intégrons. Elle se caractérise contrairement à la résistance chromosomique par son caractère fréquemment multiple et par son aspect souvent épidémique (Philippon, 2008 ; Carle, 2009)

#### **A. Plasmides**

Les premiers plasmides de résistance aux antibiotiques ont été décrits au Japon en 1950, lors d'une épidémie de dysenterie bacillaire à *Shigella flexneri*. Depuis cette date, des plasmides de résistance ont été retrouvés chez de très nombreuses espèces et on a constaté que la résistance plasmidique concerne de très nombreux antibiotiques. Les caractéristiques de cette résistance sont :

- Le niveau de résistance plasmidique est en général élevé,
- Phénomène liée directement à l'utilisation d'antibiotiques : les antibiotiques à spectre large peuvent sélectionner dans les populations commensales de l'organisme les bactéries porteuses de plasmides R,
- Phénomène non spécifique d'une famille d'antibiotique. Plusieurs groupes d'antibiotiques différents sont touchés après administration d'un seul d'entre eux
- La perte d'un ou plusieurs caractères de résistance est possible mais rare. (Saadaoui, 2008)

#### **B. Les transposons**

- Ce sont des fragments d'ADN, capable de changer sa localisation dans le génome sans jamais apparaître à l'état libre. Ils codent pour les déterminants de la transposition et

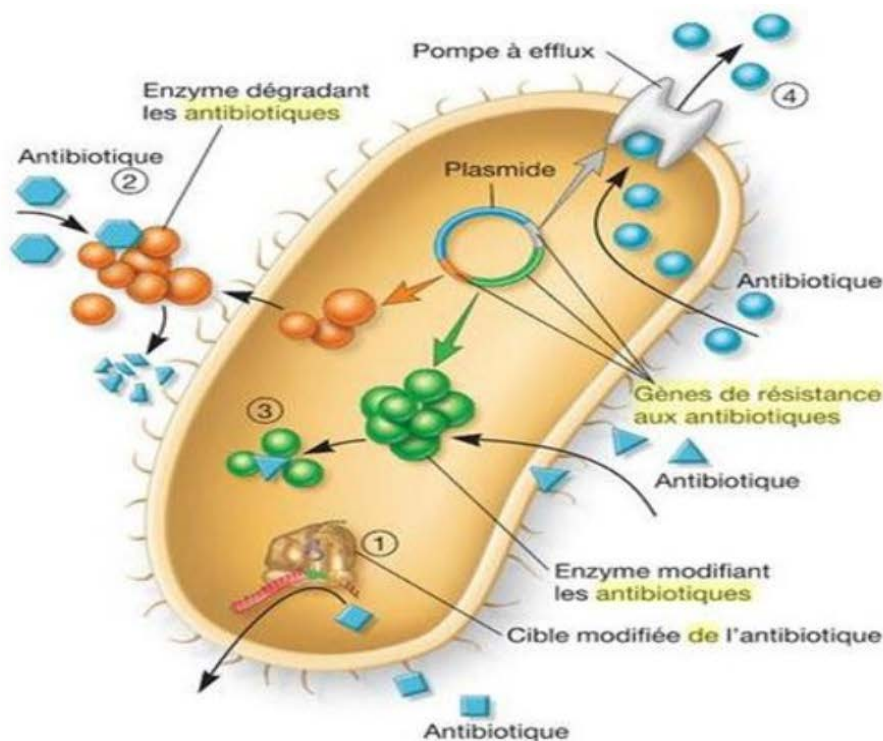
ceux d'autres fonctions telles que la résistance aux antibiotiques en s'intégrant soit dans le chromosome soit dans le plasmide, en allant de l'un à l'autre. (Saadaoui, 2008)

### C. Les intégrons

Les intégrons constituent un système de capture et d'expression de gènes sous forme de cassettes. Les cassettes sont des éléments mobiles capables d'être intégrés ou excisés par un mécanisme de recombinaison spécifique de site médié par une intégrase. Ces intégrons sont en général portés par des plasmides ou des ICE (*integrativeConjugativeElement*). (Poly et al, 2000)

### 2.5. Mécanismes biochimiques de la résistance bactérienne

Les bactéries ont développé différents mécanismes afin de neutraliser l'action des agents antibactériens, les plus répandus étant l'inactivation enzymatique de l'antibiotique, la modification ou le remplacement de la cible de l'antimicrobien, l'efflux actif ou encore la pénétration réduite de la molécule. D'autres mécanismes tels que la protection ou la surproduction de la cible de l'antibiotique sont également décrits. Ils sont, cependant, plus rares et surtout associés à certaines classes de composés (Guardabassi et Courvalin, 2006). La Figure 9 présente une illustration de ces différents mécanismes de résistance bactérienne.



**Figure 9.** Les mécanismes de résistance aux antibiotiques (Presscot, 2018). Les bactéries peuvent résister à l'action des antibiotiques (1) en empêchant l'accès à la cible de l'antibiotique (ou en la modifiant), (2) en dégradant l'antibiotique, (3) en modifiant l'antibiotique, ou (4) en éjectant rapidement l'antibiotique.

### 2.5.1. Production d'enzymes inactivant les antibiotiques

C'est un mécanisme très fréquent, très important mais aussi très varié (concerne toutes les classes majeures d'antibiotiques). Des enzymes, produites par les bactéries, inactivent l'antibiotique en le modifiant ou en l'hydrolysant (Pool, 2004). L'inactivation enzymatique de l'antibiotique représente le principal mécanisme de résistance des bêta-lactames, des aminoglycosides et des phénicolés. Il est également noté ce type de résistance pour le groupe MLS (macrolides, lincosamides, streptogramines), les tétracyclines, la fosfomycine et plus récemment pour les fluoroquinolones. Bien que cette inactivation ne représente pas le mécanisme de résistance qui prévaut pour ces molécules (Guardabassi et Courvalin, 2006). L'enzyme en modifiant le noyau actif de l'antibiotique par clivage ou par addition d'un groupement chimique, empêche la fixation de l'antimicrobien sur sa cible et provoque une perte d'activité (Aleksun, 2007). Parmi les réactions biochimiques catalysées par ces enzymes bactériennes, on peut citer 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 (**Nikaido, 2009**).

### 2.5.2. Modification ou remplacement de la cible de l'antibiotique

Il existe différents mécanismes de modification de la cible de l'antibiotique. Tout d'abord, la modification structurelle de la cible entraînant une perte d'affinité dans le couple cible-antibiotique. L'antibiotique ne pouvant pas se fixer correctement à sa cible, son action sera limitée (**Geslin, 1992**). L'exemple le plus important concerne la résistance à la pénicilline G de *Streptococcus pneumoniae*

La bactérie peut synthétiser une cible modifiée additionnelle via l'apport d'un plasmide par exemple. C'est le cas de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline ou SARM qui peut exprimer une protéine liant les pénicillines (PLP) supplémentaire, la PLP2A identifiée dans les souches résistantes par la présence du gène *mecA* apporté dans une cassette chromosomique (**Courvalin et al. 2006**)

La bactérie peut également induire une hyperproduction de la cible : il s'agit d'un phénomène très fréquent qui touche tétracyclines, macrolides, quinolones,  $\beta$ -lactamines, aminosides, rifampicine. L'antibiotique se retrouve dilué dans ses concentrations normales d'utilisation puisque les cibles sont augmentées quantitativement (Courvalin et al., 2006).

### 2.5.3. L'efflux actif (pompes d'efflux)

Les pompes d'efflux sont des transporteurs actifs. Il existe 5 familles de pompes d'efflux classées selon deux critères: d'une part la source d'énergie nécessaire à leur fonctionnement (gradient électrochimique ou hydrolyse de l'ATP), d'autre part leur structure second- tertiaire (Phan,2008)

Les bactéries sont pourvues de systèmes leur permettant d'expulser dans le milieu extérieur des métabolites ou composés toxiques étrangers comme les antibiotiques. Cet efflux actif nécessite de l'énergie sous forme d'ATP (Adénosine Tri Phosphate) ou d'un gradient électrochimique transmembranaire, utilisé par des pompes à efflux ou transporteurs actifs qui réduisent la concentration intracellulaire de l'antibiotique limitant l'accès à sa cible (Cattior, 2004).. On distingue :

- Les pompes SDR (Specific Drug Resistance) qui confèrent *un haut niveau* de résistance et dont les gènes sont portés par des éléments génétiques mobiles. Elles expliquent un grand nombre de résistance et notamment celles aux tétracyclines (système *Tet*) observées chez les Gram négatifs, aux MLS (systèmes *MsrA*) et aux phénicolés (Muylaert et mainil., 2013)
- Les pompes MDR (Multiple Drug Resistance) qui confèrent *un bas niveau* de résistance et dont les gènes sont généralement chromosomiques avec pour principaux exemples le système *MexAB-OprM* chez *P. aeruginosa*, *AcrAB-TolC* chez *E. coli*, ou *QacA* chez *S. aureus* (Muylaert et mainil., 2013)

### 2.5.4. La perméabilité réduite

Ce mode de résistance se rencontre chez les bactéries à Gram négatif du fait de leur enveloppe externe plus complexe. En effet, l'antibiotique ne peut pénétrer au niveau intracellulaire que par l'intermédiaire de canaux protéiques transmembranaires, les porines. Ce phénomène passif laisse traverser plus facilement les molécules de petites tailles, neutres et hydrophiles. Toute modification de ces porines (mutation des gènes codants, perte, diminution de leur calibre ou de leur expression) confère *un bas niveau* de résistance vis-à-vis de nombreux antibiotiques. Ce mécanisme de résistance peut s'appliquer sur plusieurs familles d'antibiotiques quand elles empruntent la même porine ou être spécifique lorsque le canal est propre à une famille ; la résistance acquise de *P. aeruginosa* pour l'imipénème par perte de la porine aux carbapénèmes (*OprD*). Ce mécanisme seul n'est pas très performant car il suffit dans la plupart des cas d'augmenter la concentration en antibiotique pour y faire face, c'est



pourquoi il est souvent associé à d'autres mécanismes (efflux actif, production de  $\beta$ -lactamases) (Fosseprez, 2013 ; Jehl et al, 2012).

### **2.5.6. Protection de la cible d'antibiotique**

Ce mode de résistance est bien connu pour la famille des tétracyclines et il a été plus récemment décrit pour les quinolones et fluoroquinolones. Il s'opère grâce à un encombrement stérique du ribosome par production de protéines Tet(M) et Tet(O) qui délogent les tétracyclines de leur cible ou par synthèse de protéines : qnr (*Quinolone Resistance*) qui se fixent sur la topoisomérase, cible des fluoroquinolones, réduisant leur affinité pour celle-ci (Luicie, 2016)

### **2.5.7. Piégeage d'antibiotique**

Lorsque l'inactivation de l'antibiotique ou la diminution de l'affinité pour la cible n'est pas possible, la bactérie peut être contrainte de séquestrer l'agent antibactérien. Une surproduction de la cible ou la synthèse d'une autre cible avec une affinité pour l'antibiotique permet de diminuer sa concentration libre sur la cible. Ce mécanisme s'observe chez des souches de *S. aureus* de sensibilité diminuée aux glycopeptides qui présentent par ailleurs une modification de leur peptidoglycane augmentant l'épaisseur de la paroi bactérienne où l'antibiotique se retrouve piégé (Luicie, 2016)

# Chapitre 2

**Antibiorésistance chez les Entérobactéries**

La résistance aux antibiotiques atteint désormais des niveaux dangereusement élevés dans toutes les régions du monde. De nouveaux mécanismes de résistance apparaissent et se propagent dans le monde entier, compromettant notre capacité à traiter les maladies infectieuses courantes. Pour un nombre croissant d'infections, comme la pneumonie, la tuberculose, la septicémie et la gonorrhée et les maladies d'origine alimentaire, le traitement devient plus difficile, voire impossible parfois, du fait de la perte d'efficacité des antibiotiques. Les premières données de surveillance de l'antibiorésistance publiées par l'Organisation mondiale de la Santé 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.

Récemment, l'OMS a publié aujourd'hui sa première liste «d'agents pathogènes prioritaires» résistants aux antibiotiques, énumérant les 12 familles de bactéries les plus menaçantes pour la santé humaine (OMS, 2017). Elle met plus particulièrement en avant la menace des bactéries à Gram négatif résistantes à de nombreux antibiotiques. Elles ont des capacités intégrées de trouver de nouveaux moyens de résister aux traitements et peuvent transmettre le matériel génétique permettant à d'autres bactéries de devenir elles aussi résistantes. Les bactéries résistantes les plus souvent signalées sont *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pneumoniae*, suivies de *Salmonella* spp. (OMS, 2018).

La liste de l'OMS comporte trois catégories selon l'urgence du besoin de nouveaux antibiotiques : critique, élevée ou moyenne. Le groupe le plus critique comporte des bactéries multirésistantes qui représentent une menace particulière dans les hôpitaux, les maisons de retraite ou pour les patients dont les soins imposent d'utiliser des dispositifs comme des respirateurs ou des cathéters sanguins. Il comporte *Acinetobacter*, *Pseudomonas* et diverses entérobactéries (dont *Klebsiella*, *E. coli*, *Serratia*, et *Proteus*). Elles peuvent provoquer des infections sévères, souvent mortelles, telles que des infections sanguines et des pneumonies.

Le deuxième et le troisième groupe de la liste regroupent les catégories de priorité élevée et moyenne – comportent d'autres bactéries de plus en plus résistantes provoquant des maladies plus courantes telles que la gonorrhée ou les intoxications alimentaires par les salmonelles.

**Priorité 1. CRITIQUE**

- Enterobacteriaceae, résistance aux carbapénèmes, production de BLSE
- *Acinetobacter baumannii*, résistance aux carbapénèmes
- *Pseudomonas aeruginosa*, résistance aux carbapénèmes

**Priorité 2. ÉLEVÉE**

- *Staphylococcus aureus*, résistance à la méthicylline, résistance intermédiaire ou complète à la vancomycine
- *Enterococcus faecium*, résistance à la vancomycine
- *Helicobacter pylori*, résistance à la clarithromycine
- *Campylobacter* spp., résistance aux fluoroquinolones
- *Salmonellae*, résistance aux fluoroquinolones
- *Neisseria gonorrhoeae*, résistance aux céphalosporines, résistance aux fluoroquinolones

**Priorité 3. MOYENNE**

- *Streptococcus pneumoniae*, insensible à la pénicilline
- *Haemophilus influenzae*, résistance à l'ampicilline
- *Shigella* spp., résistance aux fluoroquinolones

Dans ce chapitre une étude de cas des résistances des entérobactéries aux antibiotiques semble nécessaire a raison des de la diversité des mécanismes moléculaire et l'émergence de nouveau gènes de résistance rencontrés en pathologie humaine.

**1. Généralité**

Les entérobactéries constituent une famille hétérogène de bactéries Gram-négatif qui est fréquemment impliquée dans les infections humaines. Elle se compose d'environ 30 genres de bactéries et de plus de 100 espèces, mobiles par ciliature péritriche ou immobiles, aéro-anaérobies facultatifs et dépourvus d'oxydase. Une de leurs caractéristiques est de réduire les nitrates en nitrites, d'acidifier le glucose par voie fermentative avec souvent la production de gaz (**Avril et al. 2000**). Leur abondance dans l'intestin, leur mobilité, leur rapidité de multiplication, leur fréquente résistance aux antibiotiques expliquent qu'elles soient les bactéries les plus impliquées en pathologie infectieuse humaine surtout en milieu hospitalier et communautaire. Leur culture s'effectue très facilement sur les milieux usuels (**Paul, 2005**).

Les germes de cette famille sont en majorité pathogènes du tube digestif humain et d'autres sont des colonisateurs normaux de ce tube digestif (*Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., et *Klebsiella* spp.), bien qu'ils soient également présents dans l'environnement (**Gueye, 2007**).

Les entérobactéries appartiennent au règne des Bacteria, à l'embranchement des Proteobacteria, à la classe des Gamma-proteobacteria à l'ordre des Enterobacteriales et à la famille des Enterobacteriaceae. Leur classification est basée sur l'étude de leurs caractères phénotypiques (fermentation de différents sucres, production ou non de sulfures, présence ou absence de certains enzymes du métabolisme et ou génotypiques (ribotypage, hybridation

ADN/ADN). Les entérobactéries qui intéressent la bactériologie médicale peuvent être regroupées en 4 tribus *Escherichia*, *Klebsiellae*, *Protea* et *Yersinia* (Denis, 2007). La famille des Enterobacteriaceae comprend plus de 100 espèces répertoriées. Les espèces les plus communément isolées en bactériologie clinique appartiennent à 12 genres *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Hafnia*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Proteus*, *Providencia*, *Salmonella*, *Serratia*, *Shigella*, *Yersinia*.

**Tableau 5.** Principaux caractères biochimiques de certaines entérobactéries (Decoster et Lahieu, 2006)

	<i>Esch</i>	<i>Citro</i>	<i>Entero</i>	<i>Kleb</i>	<i>Serr</i>	<i>Salm</i>	<i>Shig</i>	<i>Prot</i>	<i>Prov</i>	<i>Yers</i>	<i>Morg</i>
Glucose	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Lactose	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
ONPG	+	+	+	+	+	-	+/-	-	-	+	-
Indole	+	-	-	+/-	-	-	+/-	+/-	+	+/-	+
VP	-	-	+	+	+	-	-	-	-	+	-
Citr	-	+	+	+	+	+/-	-	+/-	+	-	-
Mob.	+	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+
Urée	-	-	-	+	-	-	-	+	-	+	+
TDA	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+
H <sub>2</sub> S	-	+/-	-	-	-	+	-	+/-	-	-	+

ONPG = Ortho NitroPhenyl Galactoside ; VP = Voges Proskauer ; Citr = citrate ; Mob = mobilité ; TDA = Tryptophane desaminase ; H<sub>2</sub>S = Hydrogene sulfureux ; *Esch* = *Escherichia* ; *Citro* = *Citrobacter* ; *Entero* = *Enterobacter* ; *Kleb* = *Klebsiella* ; *Serr* = *Serratia* ; *Salm* = *Salmonella* ; *Shig* = *Shigella* ; *Prot* = *Proteus* ; *Prov* = *Providencia* ; *Yers* = *Yersinia* ; *Morg* = *Morganella* ; (+) = positif ; (+/-) = variable ; (-) = négatif

## 2. Types et mécanismes de résistance aux antibiotiques

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

#### 2.1.1. Résistance naturelle

Les entérobactéries sont soit naturellement sensibles aux  $\beta$ -lactamines (*Escherichia coli*), soit naturellement résistantes, soit elles ont une résistance acquise (Vora et al. 2009). Une résistance des entérobactéries aux  $\beta$ -lactamines est observée naturellement dans la plupart des espèces. Cette résistance est liée à la production de  $\beta$ -lactamases. Ces enzymes naturelles sont des enzymes à sérine active appartenant soit à la classe A de la classification d'Amblar et sensibles *in vitro* à l'activité des inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases utilisés en thérapeutique comme le clavulanate, le tazobactam et le sulbactam, soit à la classe C et résistantes à ces inhibiteurs. Cependant, Les entérobactéries peuvent être classées en 7 groupes phénotypiques de résistance, selon leur production naturelle de  $\beta$ -lactamases (Tableau 6) (Robin et al. 2012).

**Tableau 6.** Résistance naturelle des entérobactéries aux  $\beta$ -lactamines (Robin et al. 2012).

Groupe de $\beta$ -lactamines	G0	G1	G2	G3	G4	G5	G6
Principaux genres	<i>P. mirabilis</i> <i>Salmonella</i>	<i>E. coli</i> <i>Shigella</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>Enterobacter C.</i> <i>freundii</i>	<i>Yersinia Serratia</i>	<i>Proteus vulgaris</i> <i>Proteus penneri</i>	espèces environnementales et rares en clinique humaine
Aminopénicilline	S	S/I	R	R	R	R	R
Carboxypénicilline.	S	S/I	R	R	R	R	R
Uréidopénicilline	S	S/I	S	R	S/I	S/I	S/I
C1G	S	S/I	S	R	R	R	R
C3G	S	S	S	S	S/R	S/R	S/R
Carbapénèmes	S	S	S	S	S	S	S
Mécanismes	Absence de $\beta$ -lactamase	Case constitutive de très bas niveau	Pénicilinase à bas niveau	Case inductible	Case inductible + enzyme sensible aux inhibiteurs	Céfuroximase inductible	BLSE de bas niveau/ BLSE inductible

S. Sensible ; I. Intermédiaire ; R. Résistante ; Case. Céphalosporinase ; BLSE.  $\beta$ -lactamase à spectre élargie. C : Cephalosporine.

### 2.1.2. Phénotype de résistance acquise

Les bactéries peuvent également acquérir la résistance à un antibiotique. Dans ce cas, la résistance acquise est présente seulement dans certaines souches de l'espèce. Cette résistance résulte d'une modification génétique par mutation ou d'une acquisition de matériel génétique étranger (**Faure, 2009**).

Quatre principaux mécanismes de résistance aux  $\beta$ -lactamines ont été déterminés : la diminution de la perméabilité membranaire ; l'excrétion de l'antibiotique par des systèmes d'efflux ; la modification des protéines de liaison à la pénicilline (PLP) ; l'inactivation de l'antibiotique par production de  $\beta$ -lactamases (**Courvalin et al. 2006**).

#### 2.1.2.a. Résistance par modification de la cible

Les cibles des bêta-lactamines sont des protéines enzymatiques insérées dans la surface externe de la membrane cytoplasmique dénommées protéine liant la pénicilline (PLP). Les PLP interviennent dans la synthèse et le remodelage du peptidoglycane constituant principal de la paroi bactérienne (**Nikaido, 1994**). Les PLP sont des cibles physiologiques des antibiotiques de la famille des  $\beta$ -lactamines. Des modifications des PLP par mutation dans les gènes chromosomiques ont été impliquées dans la résistance aux  $\beta$ -lactamines. Une diminution de la production de la PLP1A a été associée à la résistance à l'imipénème et au mércillinam chez *P. mirabilis*. Ces mutations restent rares chez les entérobactéries (**Robin et al. 2012**).

#### 2.1.2. b. Imperméabilité

Les entérobactéries possèdent une membrane externe composée de lipopolysaccharide (LPS) et de phospholipides (PP) qui forment une barrière empêchant la pénétration des antibiotiques hydrophobes entraînant ainsi une résistance naturelle aux antibiotiques (**Paolozzi et Liebart, 2015**). Les substances hydrophiles comme les  $\beta$ -lactamines peuvent traverser cette barrière en passant par les porines qui permettent des échanges par diffusion passive de nutriments et d'autres substances entre le périplasme et le milieu extérieur (**Benz, 2004**).

L'altération des porines par mutation est à l'origine des résistances acquises aux  $\beta$ -lactamines, soit par une modification structurale d'une porine essentielle (ce qui a été décrit chez *E. coli*), soit par une diminution quantitative des porines, qui est la situation la plus fréquente (**Kumar et Schweizer, 2005**). Bien que plus rare, la suppression des porines provoque l'augmentation des concentrations minimales inhibitrices (CMI) de certaines  $\beta$ -lactamines comme cela a été mis en évidence chez certaines entérobactéries telles que *E.*

*aerogenes*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *E. coli* et chez *Pseudomonas aeruginosa* (Nikaido, 2000).

La modification ou la perte de porines est assez fréquente chez les entérobactéries. Trois phénotypes de résistance sont associés à ces modifications : (i) une résistance de bas niveau à la céfoxitine, associée ou non à une résistance de bas niveau aux céphalosporines de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération, (ii) une résistance isolée aux céphalosporines de 4<sup>ème</sup> génération chez des souches hyperproductrices de céphalosporinases et (iii) une résistance aux carbapénèmes chez des souches hyperproductrices de céphalosporinases ou de BLSE (Robin et al., 2012).

### 2.1.2.c. Hyperproduction de systèmes d'efflux

Parallèlement aux porines qui permettent aux nutriments de pénétrer dans la cellule, ce type de système est des pompes métaboliques assurant l'expulsion active des produits toxiques comme les antibiotiques, en utilisant une force proton-motrice. En cas d'hyper expression, ces systèmes entraînent une résistance généralement à bas niveau et croisée, à différentes familles d'antibiotiques. La résistance par efflux est souvent couplée à une diminution de la perméabilité membranaire. L'association de ces deux mécanismes peut entraîner une résistance de haut niveau constituant ainsi de véritables systèmes de multi-résistance (Nishino et Yamaguchi, 2001).

L'implication des systèmes d'efflux dans la résistance aux  $\beta$ -lactamines a été clairement identifiée dans plusieurs études en particulier chez *K. pneumoniae*. Cependant ce type de mécanisme touchant préférentiellement la céfoxitine et les C2G semble difficile à distinguer du point de vue phénotypique des résistances par modification des porines (Robin et al. 2012).

### 2.1.2.d. Résistance enzymatique-Production de $\beta$ -lactamases

Les  $\beta$ -lactamases sont des enzymes hydrolysant les  $\beta$ -lactamines. Ces enzymes sont localisées au niveau de l'espace périplasmique chez les bactéries à Gram négatif. La présence de ce type de mécanisme de résistance au sein de souches pathogènes fait peser un risque majeur d'inadéquation thérapeutique et donc d'échec thérapeutique, et est également un facteur de diffusion (Lagha, 2015). Les gènes qui codent pour ces  $\beta$ -lactamases peuvent être chromosomiques, faisant partie du patrimoine génétique de certaines espèces bactériennes ou portés par des éléments génétiques mobiles (des plasmides, des intégrons et des transposons) (Ramoul, 2014). Elles catalysent de manière efficace et irréversible l'hydrolyse du pont amide de l'anneau  $\beta$ -lactame des pénicillines, des céphalosporines, des monobactames et des

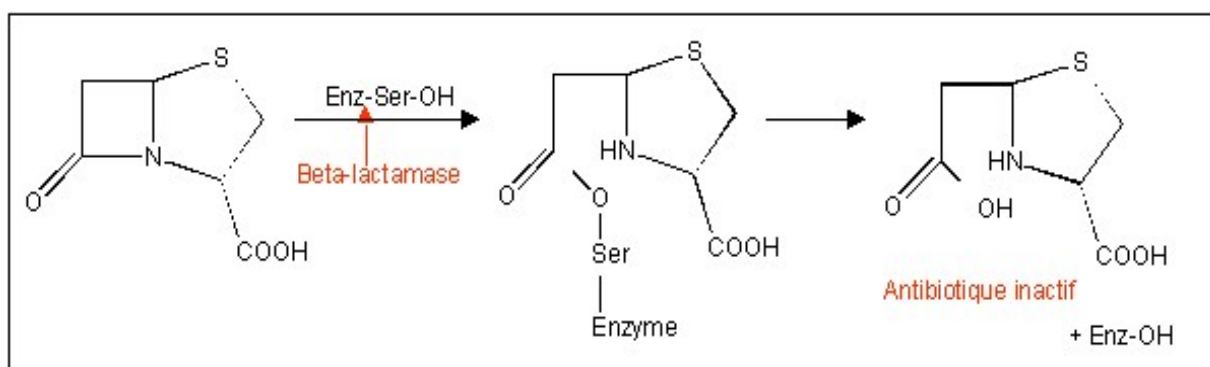


carbapénèmes pour donner un acylenzyme qui sera ensuite dégradé en acide inactif (**Barrial et Scotet, 2006**) (**Figure 10**).

Les différentes phases de la réaction d'hydrolyse sont :

- Liaison non-covalente et réversible entre la  $\beta$ -lactamase et la  $\beta$ -lactamine ;
- Rupture du noyau  $\beta$ -lactame par acétylation covalente avec la sérine du site actif (formation d'un complexe acyl-enzyme intermédiaire avec les  $\beta$ -lactamines) ;
- Intervention d'une molécule d'eau permettant l'hydrolyse de l'acyl-enzyme pour réactiver la  $\beta$ -lactamase et libérer la molécule d'antibiotique inactivée.

De façon simplifiée, l'hydrolyse d'une  $\beta$ -lactamine se déroule en trois étapes caractérisées par des constantes cinétiques. Ces constantes permettent de définir le comportement enzymatique d'une  $\beta$ -lactamase vis-à-vis d'une  $\beta$ -lactamine donnée (**Figueiredo, 2011**).



**Figure 10.** Schéma réactionnel de l'ouverture du cycle  $\beta$ -lactame (**Barrial et Scotet, 2006**).

La production de  $\beta$ -lactamases qui inactivent certaines  $\beta$ -lactamines est le mécanisme le plus commun de la résistance chez les entérobactéries, ces  $\beta$ -lactamases comprennent les  $\beta$ -lactamases à spectre étendu (BLSE), les céphalosporinases de haut niveau et les carbapénémases. La classification d'Ambler quand considérées comme étant l'une des classifications les plus pertinentes à elle, repose sur la similarité des séquences entre les différents membres des  $\beta$ -lactamases. De plus, elle reflète les relations fondamentales de chaque  $\beta$ -lactamase et ne change pas à cause des mutations. Cette nomenclature se compose de quatre groupes qui sont les  $\beta$ -lactamases de classe A, B, C et D (**Jacoby et Munoz-Price, 2005**).

- **$\beta$ -lactamases de classe A (Carbapénémase de type KPC):** D'origine chromosomique ou plasmidique, elles se caractérisent par leur capacité à hydrolyser l'amide cyclique lié à la molécule de  $\beta$ -lactame (**Livermore, 1995**). Cette activité hydrolytique, assurée par une sérine conservée. Les carbapénémases de type KPC confèrent une résistance à

toutes les  $\beta$ -lactamines, y compris les céphamycines, et à certains, voire tous les carbapénèmes. Bien qu'appartenant aux  $\beta$ -lactamases de classe A, elles sont peu inhibées par les inhibiteurs traditionnels tel que le clavulanate, mais sont sensibles à l'action inhibitrice de certains acides boroniques qui sont parfois utilisés dans les tests de détection. Les carbapénémases de type NMC-A (*E. cloacae*), Sme (*S. marcescens*) sont particulières car elles sont produites à partir de gènes chromosomiques acquis et inductibles. Leur niveau de production est faible et n'induit pas de résistance aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération (**Robin et al. 2012**).

- **$\beta$ -lactamases de classe B (Carbapénémases métallo-enzyme ou MBL) :** Les  $\beta$ -lactamases de classe B sont des metallo- $\beta$ -lactamases qui utilisent les ions  $Zn^{2+}$  comme cofacteur permettant ainsi la décomposition de l'anneau  $\beta$ -lactame (**Barrial et Scotet, 2006**). Les souches produisant les métallo- $\beta$ -lactamases (VIM, IMP, NDM) sont intermédiaires ou résistantes à presque toutes les  $\beta$ -lactamines, y compris les céphamycines et les associations pénicillines-inhibiteurs, aux céphalosporines notamment la ceftazidime et à certains, voire tous les carbapénèmes, mais restent sensibles à l'aztréonam. Ces enzymes ont émergé d'abord chez *P. aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*, ensuite chez les entérobactéries. L'importance clinique des métallo- $\beta$ -lactamases est liée au fait qu'elles hydrolysent les carbapénèmes, composés qui échappent à l'activité des  $\beta$ -lactamases à serine active (**Bebrone, 2007**). Ces enzymes peuvent être mises en évidence par le biais de synergie entre des inhibiteurs chélatant les ions métalliques comme l'EDTA ou l'acide dipicolinique et les carbapénèmes ou la ceftazidime.
- **$\beta$ -lactamases de classe C :** Dans la classe C se trouvent les céphalosporinases AmpC qui sont codées par des gènes qui étaient primitivement situés sur le chromosome de nombreuses BGN telles que *C. freundii*, *Serratia marcescens* et *Enterobacter* spp. Chez ces bactéries, l'expression de l'AmpC est inductible. Les gènes codant pour ces enzymes sont aussi présents chez *E. coli*, ou ils ne sont pas inductibles. Ces enzymes sont résistantes à l'acide clavulanique (**Philippon et al. 2002**).
- **$\beta$ -lactamases de classe D (Carbapénémase de type OXA-48/OXA-181):** Les  $\beta$ -lactamases de classe D se distinguent par leur capacité à hydrolyser l'oxacilline (OXA), la méthicilline et sont faiblement inhibées par l'acide clavulanique. Elles sont principalement observées chez *K. pneumoniae*, *E. coli* et *Enterobacter* spp., *P. aeruginosa* et *Acinetobacter* spp. (**Paterson et Bonomo, 2005**). De plus, certains

membres de cette famille, dont OXA-10 et OXA-11 possèdent un large spectre d'activité assurant une forte résistance aux céphalosporines de troisième génération dont le cefotaxime, le cefoperazone et la ceftazidime (**Livermore, 1995**). Des niveaux élevés de résistance sont observés en cas d'association avec d'autres mécanismes de résistance, notamment une baisse de la perméabilité (**Robin et al. 2012**).

#### ❖ Les $\beta$ -lactamases à spectre étendu (BLSE)

Les  $\beta$ -lactamases à spectre élargi (BLSE) sont de classe A plasmidique selon la classification d'Amblar (à l'exception des  $\beta$ -lactamases de type OXA classe D), qui présentent un potentiel de diffusion et une prévalence justifiant une surveillance épidémiologique. Elles confèrent une résistance à toutes les pénicillines, aux céphalosporines de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération et à au moins une céphalosporine de 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> génération ou à l'aztréonam. La sensibilité aux associations pénicillines-inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases est souvent conservée comme l'acide clavulanique (**Livermore, 1995**). Cependant, les souches productrices de BLSE restent généralement sensibles aux cephamycines et aux carbapénèmes (imipénème).

La mise en évidence des BLSE repose sur la détection d'une synergie entre au moins une C3G/C4G ou l'aztréonam et le clavulanate. Cette détection peut être difficile chez les espèces du genre *Proteus* du fait d'une moindre production de ces enzymes. Différents types de BLSE sont classés selon leurs types moléculaires, les plus fréquents étant les types TEM, SHV, CTX-M (**Jacoby et al. 2005 ; Robin et al. 2012**).

#### ➤ TEM (Type Temoneira)

Les BLSE de type TEM plasmidique dérivent de TEM-1, qui a été détecté pour la première fois sur une souche de *E. coli* isolée chez un patient à Athènes en Grèce en 1965 et de TEM-2. Elles comptent actuellement plus de 150 dérivés dont plus de 100 avec un phénotype BLSE. (**Bradford, 2001 ; Paterson et al. 2005**). En Europe, les BLSE de type TEM les plus fréquentes chez les entérobactéries sont TEM-24, TEM-3 et TEM-4 et TEM-52 (**Cantón et al. 2008**).

Ces mutations rendent l'enzyme capable d'hydrolyser les C3G mais les rend plus vulnérable à l'action des inhibiteurs comme l'acide clavulanique. Cependant, d'autres mutations peuvent conférer la résistance aux inhibiteurs. Ces variantes sont appelées TRI (TEM Résistantes aux Inhibiteurs). Les enzymes dérivées par mutations permettant d'hydrolyser à la fois les C3G et les inhibiteurs sont de plus en plus fréquentes (**Rodriguez-Villalobos et Struelens, 2006**).

➤ **SHV (Type Sulfhydryl variable)**

Tout comme les enzymes de type TEM, la majorité des enzymes SHV identifiées actuellement sont des BLSEs et dérivent toutes de SHV-1 qui correspond à un gene *bla<sub>SHV</sub>* de pénicillinase chromosomique de *K. pneumoniae* (Brisse et Verhoef, 2001 ; Haeggman et al. 2004) et de SHV-2. La majorité des dérivés de SHV-1, plus de 60 dérivés, ont un phénotype BLSE, avec SHV-5 et SHV-12 étant les mutants les plus fréquents en Europe (Cantón et al. 2008). La résistance induite par SHV-1 est limitée aux pénicillines. Par contre, SHV-2, qui a été décrite pour la première fois en 1983 chez *Klebsiella ozaenae* en Allemagne, est capable d'hydrolyser le cefotaxime (Gupta, 2007).

➤ **CTX-M (Type Cefotaximase-Munich)**

Ces enzymes représentent actuellement les BLSE les plus fréquentes au sein des entérobactéries au niveau mondial après une diffusion rapide depuis le milieu des années 90 (Livermore et al. 2007). Un certain nombre de variantes CTX-M sont capables d'hydrolyser la ceftazidime à un plus haut niveau (CTX-M-15, CTX-M-16, CTX-M-27) (Réjiba et al. 2011). La dissémination horizontale des gènes codant pour les enzymes CTX-M s'effectue par des plasmides conjugatifs mais aussi par d'autres éléments génétiques comme les intégrons et les sequences d'insertion ISEcp1 (Bradford, 2001).

Le phénotype de résistance céphalosporinase de haut niveau se traduit par une résistance à l'ensemble des  $\beta$ -lactamines excepté les carbapénèmes (Eyquem et Montagnier, 2000). Il peut subsister une activité des céphalosporines à large spectre (céfépime, cefepirome). Il s'agit d'un phénotype retrouvé principalement chez les bactéries possédant naturellement une céphalosporinase ampC qui peut être alors surexprimée (*Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Escherichia coli*, *Morganella morganii* et autres entérobactéries du même groupe) (Gueudet et al. 2010). Depuis 1990, des céphalosporinases codées par des gènes plasmidiques ont été décrites. Parmi celles-ci, il y a MIR-1, BIL-1 et CMY-2 (Seck, 2005).

Cette résistance a été retrouvée chez *Klebsiella pneumoniae* mais également chez d'autres entérobactéries. Ces enzymes à médiation plasmidique dérivent des céphalosporinases chromosomiques d'*Enterobacter* (ACT-1 et MIR-1), de *Citrobacter* (CMY), de *Morganella* (DHA), d'*Hafnia* (ACC-1) et d'autres entérobactéries (MOX, FOX) (Philippon et Arlet, 2006). En Algérie, CMY-2, CMY-4 like, CMY-12 et DHA-1, sont les plus répandus (Robin et al. 2010 ; Baba Ahmed et al. 2014).

- **Autres BLSE** : Dans ce groupe sont individualisées BES-1 (brazilian extended spectrum) (21), GES-1 (Guyana extended spectrum), PER-1 (*Pseudomonas* extended resistance) (211), SFO-1 (*Serratia fonticola*)(134), TLA-1 (Tlahuicas, tribu mexicaine) (145) ,(190) et enfin VEB-1 (Vietnam extended spectrum) (145),(211). Des enzymes proches de GES-1 ont été découvertes en Grèce, malheureusement dénommées à tort IBC (Integron Borne Cephalosporinase) (IBC-1, IBC-2) (**Giakkoupi et al. 2000**).

## 2.2. Résistance aux aminosides

Ces dernières années, l'utilisation des aminosides comme des antibiotiques à large spectre importante en clinique a diminué considérablement en raison de l'émergence des souches bactériennes résistantes (**Thuresson et al. 2007**). La résistance à ces médicaments est devenue un grave problème de santé publique. Trois mécanismes de résistance ont été identifiés.

- Modification de la cible ribosomale, ou la méthylation de l'ARNr 16S au sein de la sous-unité 30S des espèces comme *E. coli* et *Klebsiella* altère la fixation des aminosides, ce qui bloque leurs activités antimicrobiennes. Dix gènes de méthylation ont été décrits *arm A*, *rmt A*, *rmt B*, *rmt C*, *rmt D*, *rmt E*, *rmt F*, *rmt G*, *rmt H* et *npm A* (**Deng et al. 2013**) avec prédominance du gène *arm A* et *rmt B* (**Wachino et Arakawa, 2012**). Le gène *Arm A* a été détecté pour la première fois en 2003 en France chez une souche de *K. pneumoniae* montrant un haut niveau de résistance à tous les aminosides cliniquement très actifs (**Galimand et al. 2003**).
- La modification du transport, les bactéries peuvent exprimer des systèmes d'efflux qui résultent d'une accumulation réduite des aminosides à l'intérieur de la cellule (**Durante-Mangoni et al. 2009**).
- L'inactivation enzymatique des aminosides. C'est le dernier mécanisme qui est le plus fréquent et qui implique trois types d'enzymes : les aminoglycosides phosphotransférase (APH), les adényltransférase (ANT ou AAD) et les acétyltransférases (AAC), dont les gènes sont localisés sur des plasmides, des transposons ou contenus dans des intégrons (**Baba Ahmed et al. 2014 ; Doi et Arakawa, 2007 ; Durante-Mangoni et al. 2009**).

## 2.3. Résistance aux quinolones

La résistance chromosomique aux quinolones chez les entérobactéries résulte essentiellement d'accumulation de mutations dans l'ADN gyrase (GyrA, GyrB), puis dans la topoisomérase IV (ParC). Les mutations apparaissent quasi-exclusivement dans de courtes

régions conservées, appelées quinolone resistance determining region (QRDR) (**Muylaert et Mainil, 2013**). De plus, la résistance chromosomique aux quinolones peut être associée à la diminution de la perméabilité membranaire et/ou à la surexpression des systèmes d'efflux.

Récemment, trois mécanismes de résistance plasmidique aux quinolones et plus rarement aux fluoroquinolones ont été décrits (**Baba Ahmed et al. 2014**). Le premier déterminant *Plasmid Mediated Quinolones Resistance* (PMQR), correspondant à la protéine QnrA1. Quatre autres déterminants Qnr-like (qnrB, qnrS, qnrC et qnrD) ainsi que différents variantes des protéines QnrA, QnrB et QnrS ont été identifiés chez les entérobactéries. Ces protéines sont capables de se fixer sur les topoisomères II et IV en compétition avec l'ADN. La réduction du nombre des complexes binaires topoisomères-ADN diminue la fixation ultérieure des fluoroquinolones sur les topoisomères (**Tran et al. 2005**). Les souches porteuses du gène *qnr* appartenaient le plus souvent aux espèces *E. coli*, *K. pneumoniae* et *E. cloacae* qui sont toutes multi-résistantes en particulier résistantes aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération par production de BLSE (**Honore et al. 2006**).

Le deuxième déterminant PMQR plasmidique est le gène *qepA* qui code pour une pompe d'efflux actif (QepA1 et QepA2) (**Muylaert et Mainil, 2013**).

#### 2.4. Résistance aux autres antibiotiques (Triméthoprime-Sulfaméthoxazole- Colistine)

De toutes les familles d'antibiotiques, l'association sulfamide-triméthoprime possède, indiscutablement, la plus grande diversité de mécanismes de résistance acquise et de leur support génétique : modification de la perméabilité, activation de pompes d'efflux, modification quantitative ou qualitative des cibles, contournement métabolique, hyperproduction de précurseurs, absence de certaines enzymes et toute une variété de gènes exogènes acquis par la bactérie (**Golsdein, 2006**).

Les polymyxines (Colistine) agissent sur la paroi cellulaire des bactéries à Gram négatif en perturbant électrostatiquement les membranes de surface bactérienne par le déplacement des ions  $Ca_2^+$  et  $Mg_2^+$  qui stabilisent les molécules de lipo-polysaccharide (LPS) (**Chen et Kaye, 2009; Cohen, 2010**). Malheureusement, la colistine n'échappe pas au développement de résistance. Il existe plusieurs mécanismes suggérés de résistance à la colistine pour les bactéries à Gram négatif, dont la plupart impliquent des changements dans la membrane externe (**Li et al. 2006**).

La résistance naturelle semble due à l'architecture de la paroi qui empêche la polymyxine d'interagir avec les groupements phosphates cibles du LPS. Quant à la résistance acquise, l'apparition de mutants au cours de traitement est très rare et il n'y a pas de plasmides de

résistance décrits (**Li et al. 2005**). À noter qu'il n'existe sans doute pas de phénomènes d'imperméabilité membranaire ou d'efflux actif à cause de leur haut poids moléculaire. Par contre, la résistance est totalement croisée entre la colistine et la polymyxine B (**Gattoir, 2006**).

# Chapitre 3

**Étude systématique de la résistance  
bactérienne aux antibiotiques en Algérie**



## Chapitre 3. Étude systématique de la résistance bactérienne aux antibiotiques en Algérie

---

### 1. Objectif

Les antibiotiques ont permis de faire considérablement reculer la mortalité associée aux maladies infectieuses au cours du 20<sup>e</sup> siècle. Hélas, leur utilisation massive et répétée, que ce soit en ville ou à l'hôpital, a conduit à l'apparition de bactéries résistantes à ces médicaments. Qui plus est, les animaux d'élevage ingèrent au moins autant d'antibiotiques que les humains ! Cela a créé **une pression de sélection sur les populations bactériennes**, entraînant l'apparition de souches résistantes. Résultat : la résistance bactérienne est devenue un phénomène global préoccupant. Selon les données de l'OMS, les maladies infectieuses d'origine bactérienne font partie des 10 principales causes de mortalité dans le monde et l'Algérie, comme les autres pays du monde se trouvant en phase de transition épidémiologique. L'objectif de ce travail est d'élaborer une revue systématique des publications portant sur l'épidémiologie, les mécanismes de résistance bactériennes, ainsi que les possibles modes de transmission des pathogènes bactériens résistant au niveau national, en se focalisant sur la prévalence, les pathogènes associées ainsi que les taux des résistances et les mécanismes signalés.

**Note.** Une revue systématique est un travail de collecte et de synthèse des connaissances, permet d'identifier, de sélectionner, d'évaluer et résumer des études primaires, des données et des résultats de recherche sur une question précise. Elle utilise une méthodologie très rigoureuse, reproductible, basée sur un protocole afin de réduire la possibilité de biais et d'identifier toutes les preuves publiées et non-publiées sur un sujet en particulier, dans le but d'avoir une vue d'ensemble objective et transparente sur ce sujet. Basant sur les questions suivantes :

Est-ce qu'une autre revue systématique a déjà été réalisée sur le même sujet ? Si oui, est-elle récente ? Si oui, peut-on reformuler la question ? Si non, peut-on mettre à jour la revue systématique existante ?

#### **Pourquoi faire une revue systématique ?**

- Pour examiner et critiquer les affirmations parfois contradictoires avancées dans des publications de plus en plus nombreuses.
- Pour soulever les problèmes de fiabilité pouvant entacher la pratique factuelle et l'information scientifique en général.
- Pour combler le manque de temps et de compétences informationnelles des chercheurs pour repérer, analyser et trier cette information.

## Chapitre 3. Étude systématique de la résistance bactérienne aux antibiotiques en Algérie

---

- Pour éclairer la prise de décisions et aider à bâtir de nouvelles politiques et normes.

« Les revues systématiques auront une importance fondamentale pour l'avancée des connaissances, puisqu'elles permettent d'identifier certaines lacunes et de développer de nouveaux domaines de recherche. »

### 2. Collecte et sélection des sources de données

Les données utilisées pour estimer la prévalence des résistances bactériennes au niveau national proviennent de différentes sources. La totalité de ces données provenaient seulement de publications évaluées par les pairs y compris des d'enquêtes sanitaires nationales. Des données provenant d'autres sources telles que les rapports des autorités ont été exclus, s'il y avait pas suffisamment d'informations permettant d'évaluer leur qualité. Des sources de données contenant des informations méthodologiques suffisantes sur des domaines d'intérêt clés, comme la méthode de diagnostic, la représentativité de l'échantillon, ont été incluses. Les sources de données publiées avant 2008 ont été exclues. Pour évaluer la qualité des données disponibles, chaque source a été examinée, en appliquant un processus analytique qui tient compte des critères d'inclusions résumés et indiqués ci-dessous :

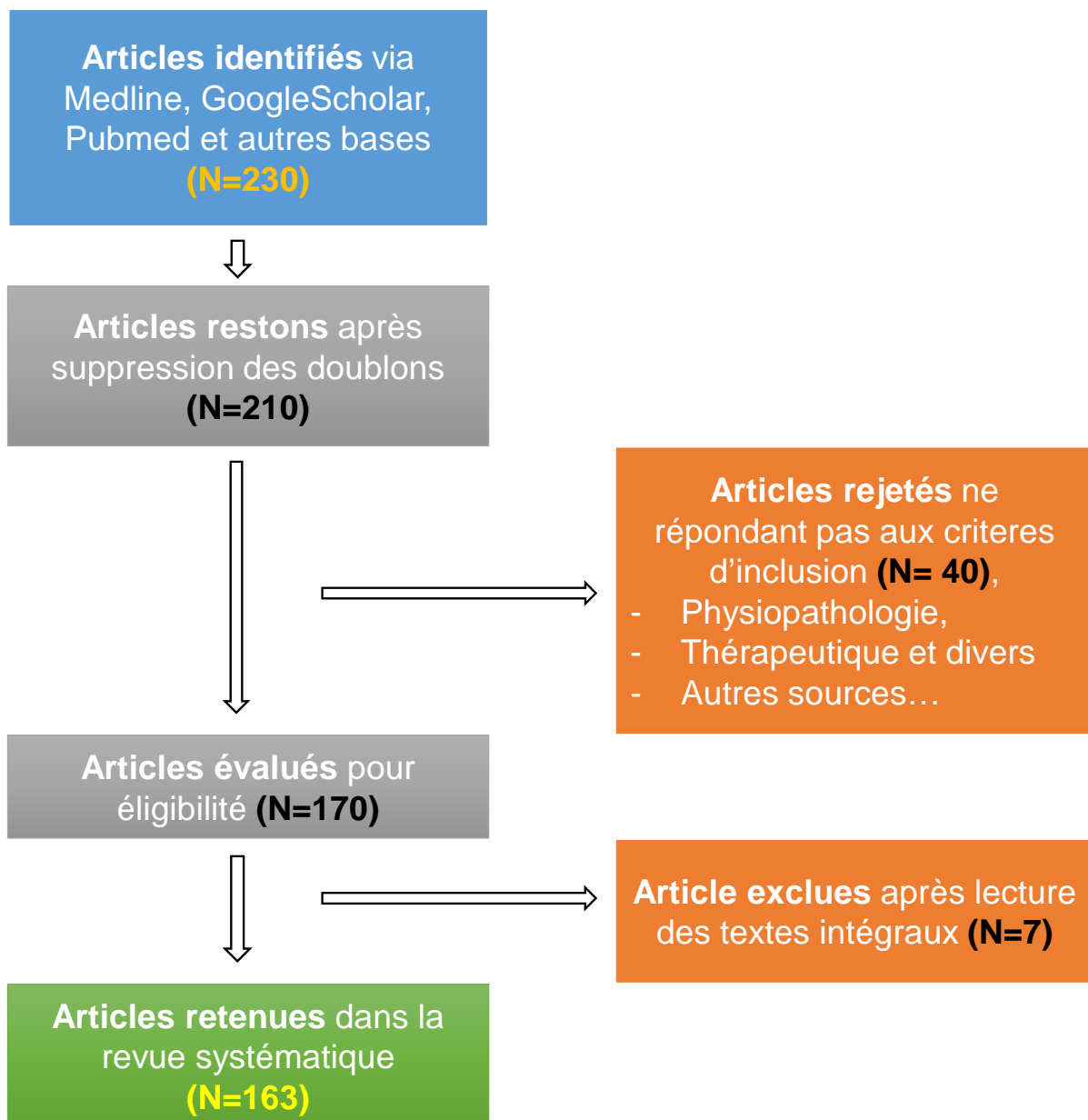
- **Représentativité de l'échantillon** : Représentation régionale ou locale.
- **Type de publication** : Publication évaluée par les pairs,
- **Ancienneté de la source de données** : Seules les données publiées ou non entre (2008-2020) ont été incluses
- **Langue de publication** : Anglais

La recherche bibliographique initiale a été menée au cours du Mars et Mai 2021. Des articles ont pu être collectés en se référant aux bases de données : Medline, GoogleScholar et PubMed, en utilisant les mots clés suivants :

- Bacteriology Or Bacterial resistance Or Antibiotic resistance\*North Africa\* Algeria.
- Enterobacteria\**Escherichia coli*\**Pseudomonas aeruginosa*\**Acinetobacter baumannii*\**Staphylococcus aureus*\* *Enterococcus*
- Extended-Spectrum beta ( $\beta$ )-Lactamases Or ESBL
- Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Or MRSA
- Vancomycin-Resistant Enterococci Or VRE
- Nosocomial Or Community infection
- Human Or Animal Or Other sources.
- Antibigramm

### Chapitre 3. Étude systématique de la résistance bactérienne aux antibiotiques en Algérie

Ce tri présente les possibilités de classification pour chaque critère par ordre de préférence, de la plus élevée à la plus faible. Au total, **163** sources de données sur **230 (70.86%)** (**Figure 11**) ont satisfait aux critères d'inclusion rigoureux de cette étude. Après une analyse bibliométrique de la littérature, des tableaux synthétiques ont été élaborés concernant les dimensions suivantes : Nature de l'étude, Type d'analyse, Microbes isolé, Classe des bactéries, Source, Profils de résistance, Support génétique, ainsi que l'Année de l'étude et la Région.



**Figure 12.** Diagramme de flux de la sélection des publications et données systématique de la littérature sur l'étude de la résistance bactérienne aux antibiotiques au niveau national

# Chapitre 4

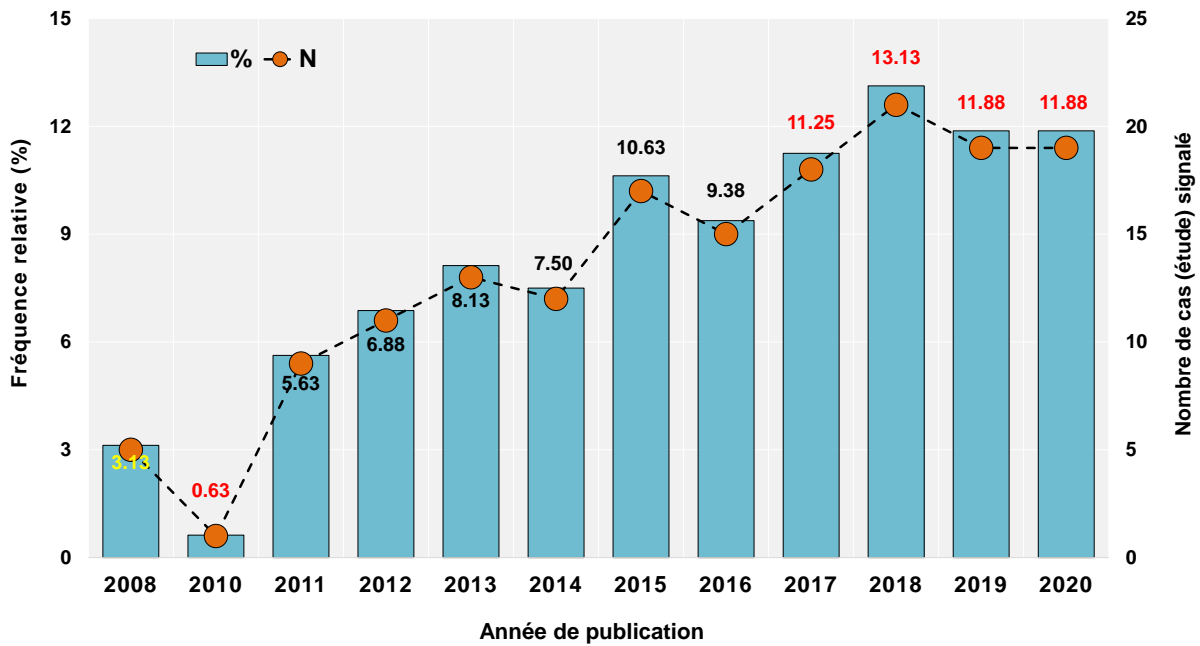
**Analyse des données**

Les fréquences d'apparition des résistances et multi résistances sont le plus souvent conditionnées par une utilisation accrue des antibiotiques. La pression de ces molécules exercée sur les flores bactériennes semble être à l'origine des émergences des résistances bactériennes (Shlaes et al., 1997; Henriot et Guillemot, 2000; Jan et al., 2000). De ce fait, sur la recommandation de l'OMS, des structures des surveillances des résistances aux antibiotiques ainsi que des comités sur le bon usage de ces molécules sont mis en places dans la plupart des pays du monde et surtout en Algérie. L'objectif est de dresser l'état des lieux des résistances bactériennes en vue de mieux adapter l'antibiothérapie.

**4.1. Répartitions des données selon le nombre publication parus par année**

La figure (13) illustre le nombre et la fréquence de parution des publications scientifiques évaluées par les pairs durant la période allant de 2008- à 2020 discutant la situation alarmante des résistances bactérienne à l'échelle nationale en terme de microbe incriminé, la source d'isolement, le phénotype de résistance ainsi que le mécanisme en cause.

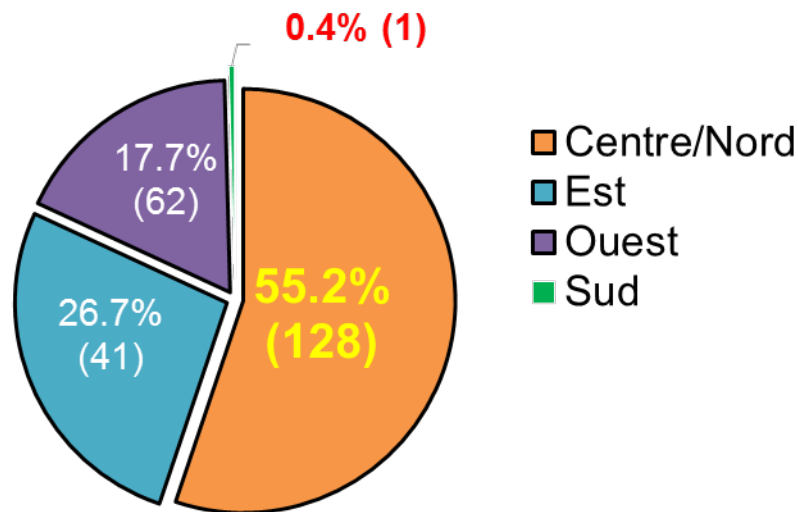
Il parait que des efforts scientifique plus mois non négligeable mais reste isolés en terme de coopération, de la population ciblées ainsi que la région d'études analysée. La figure 13 a montré que sure 163 articles parus plus de 70% des données sont publiées les 5 dernière années sur la base des dernières recommandations de l'OMS et les structures des surveillances des résistances aux antibiotiques avec une moyenne de 20 articles par année.



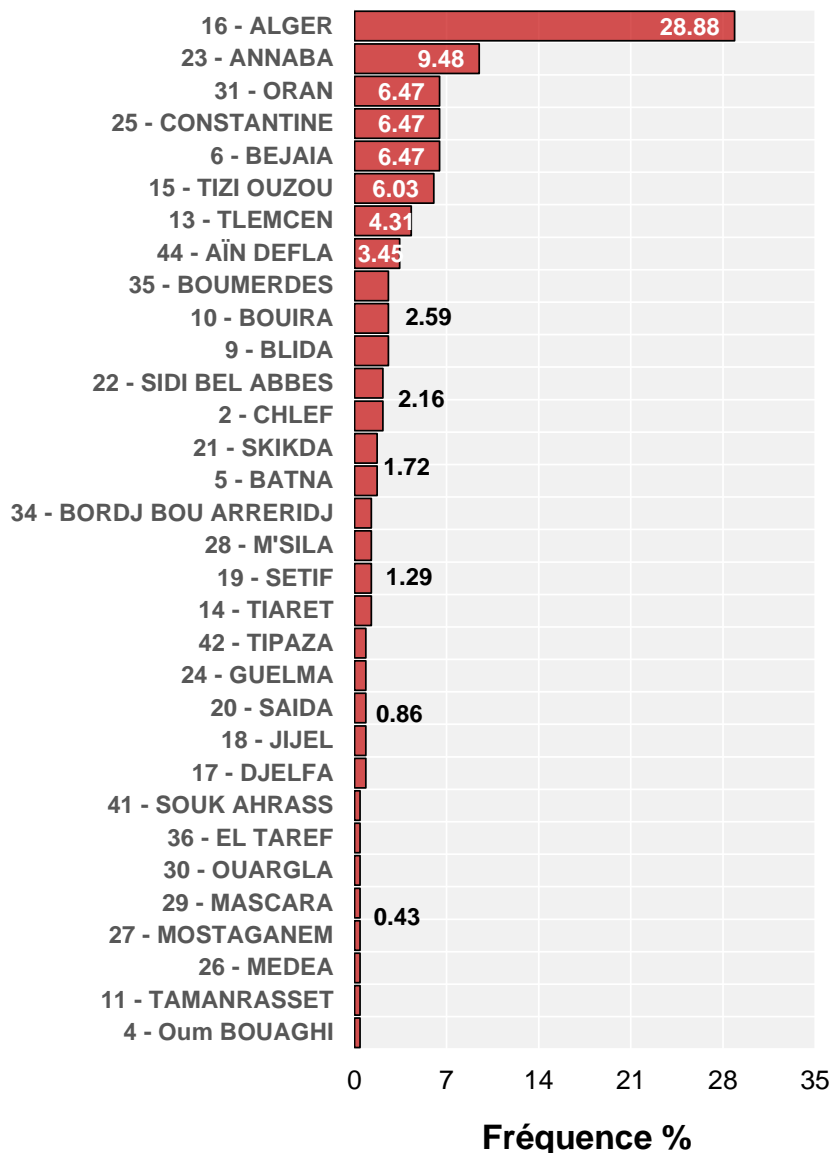
**Figure 13.** Distribution et nombre de publications analysées par année.

#### 4.2. Distribution des études sur les résistances bactériennes par région

A partir de cet état des lieux, le premier constat est que les prévalences des résistances aux antibiotiques sont géographiquement variables et sont fonction des habitudes des populations locales telles que l'automédication, la consommation excessive des antibiotiques, les précautions contre les infections nosocomiales, la gestion des déchets hospitaliers, l'usage des antibiotiques dans l'élevage, etc. En Algérie, la cartographie sur les analyses ciblant les résistances aux antibiotiques ont présenté une prévalence dont les valeurs suivent un gradient du Nord vers la figure 14 dont la totalité des études 99.69% se concentrent au nord du pays avec une distribution quasiment hétérogène en fonction des wilaya ou l'analyse a été effectuée. Selon la figure (xxx), 28.8% des études sont effectuée sur Alger. Alors que pour Annaba, Oran, Constantine et Béjaia, une répartition assez homogène selon le nombre des études effectuées a été signalée avec 9.48, 6.47, 6.47, et 6.47 respectivement. Dans l'ensemble seulement 23 wilayas sur l'ensemble de 48 ont déclaré au moins une étude microbiologique des résistances aux antibiotiques (Figure 15).



**Figure 14.** Distribution des études sur les résistances bactériennes **Région**

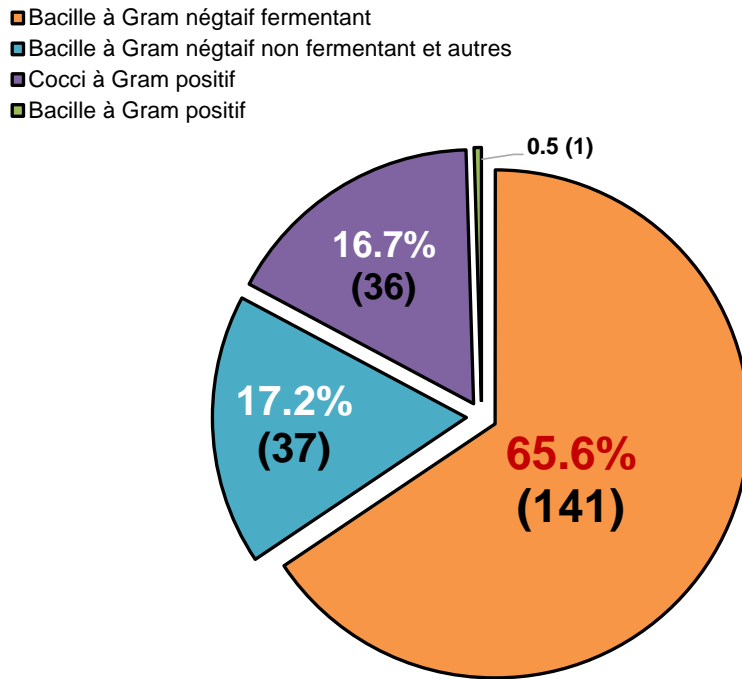


-A-

Figure 15. Distribution des études sur les résistances bactériennes par Wilaya.

### 4.3. Fréquence des pathogènes analysés en fonction des classes d'organismes

Sur les 215 pathogènes analysés, la classe de bacille à Gram négatif fermentant a occupé la première place avec plus 141 études signalée qui représentent un pourcentage de (65.6%) de la totalité des recherches effectuées dans ce sens, suivi par bacille à Gram négatif non fermentant et autres avec seulement 37 études soit (17.2%). Les cocci à Gram positif se positionnent troisièmement avec 36 analyses (16.7%), et en dernier les bacilles à Gram positif avec seulement 0.5% de la totalité des données parus.

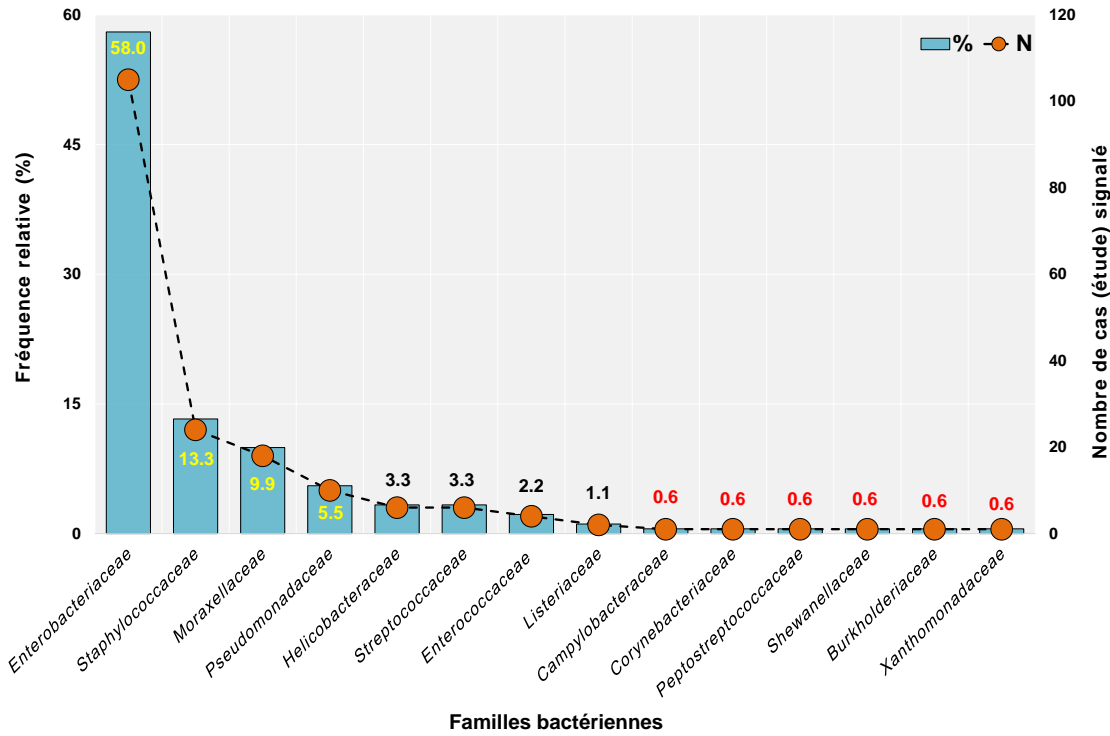


**Figure 16.** Fréquence des pathogènes analysés en fonction des classes d'organismes

#### 4.4. Distribution des données en fonction des familles bactériennes identifiées et analysées.

La figure 17 montre les différentes familles bactériennes incriminées en pathogénie humaine et animale en termes de recherche sur les résistances bactériennes et les mécanismes en question bénéficient d'une publication durant les dix dernières années à l'échelle nationale. L'analyse a révélé une prédominance d'*Enterobacteriaceae* avec plus **118 étude** parues soit (58%) de la totalité des publications en ligne, suivi de *Staphylococcaceae* avec 28 études (13.3%), et *Moraxellaceae* (20 étude-9.9%), et *Pseudomonaceae* avec seulement 15 études (5.5%). En effet, pour l'ensemble des bactéries appartiennent aux familles de *Helicobacteraceae*, *Streptococcaceae*, *Enterococcaceae* et *Listeriaceae*, 20 études ont été signalées qui ne dépasse les 4% de la totalité des données analysées (Figure 17).

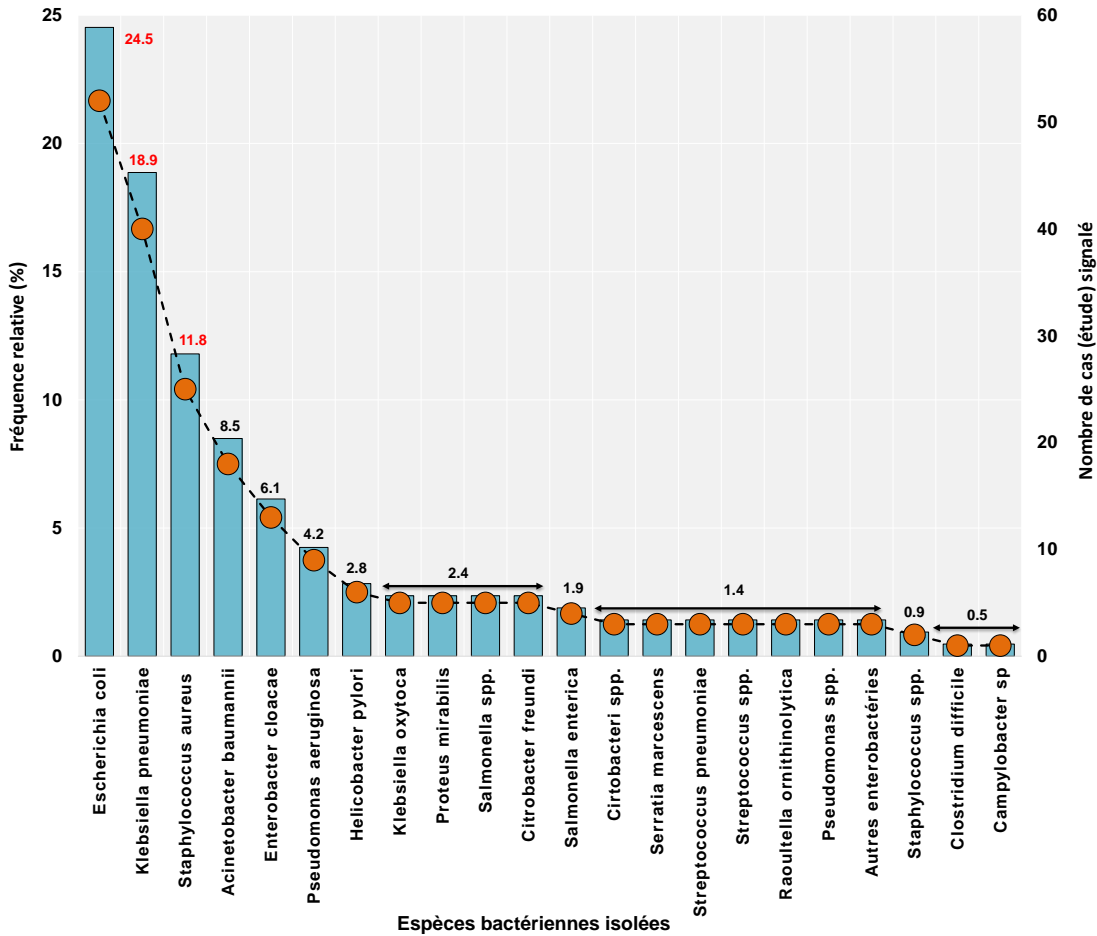




**Figure 17.** Distribution des données en fonction des familles bactériennes identifiées et analysées.

**4.5. Distribution des données en fonction des espèces bactériennes identifiées et analysées**

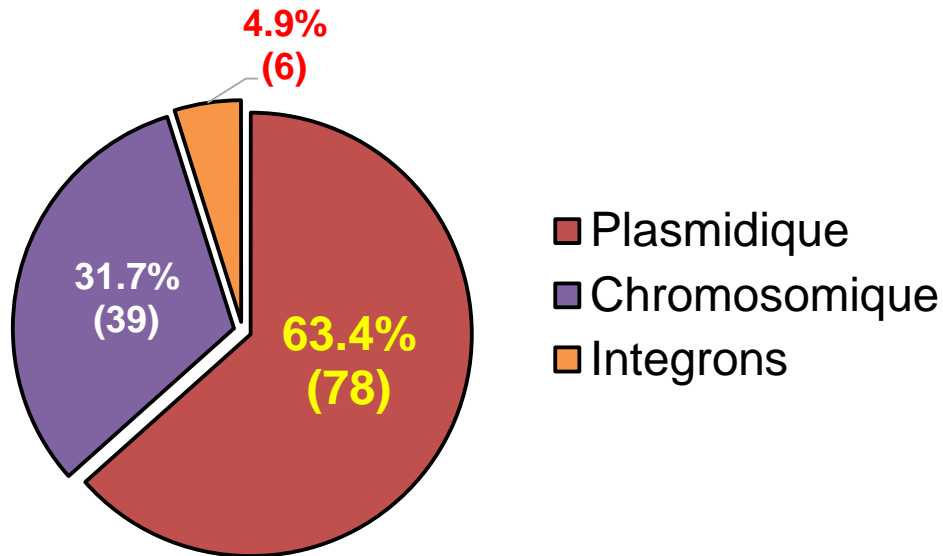
La figure 18 regroupe les différentes espèces bactériennes les plus étudiées durant les dernières années à l'échelle nationale. L'analyse a montré une prédominance d'*Echerechia coli* avec 58 études soit (24.5%) de la totalité des publications parus en 10ans, suivi de *Klebsiella pnemonieae* (46 études-18.9%), *Staphylococcus aureus* avec 27 études (11.8%) et d'*Enterobacter cloacea* avec (6.1 %) soit 15 études seulement publiées. Pour les bacilles à Gram négatif non fermentant *Acinetobacter baumanii* se positionne en tête avec plus de 21 études (8.5%), suivie de *Pseudomenas aeroginosa* avec seulement 10 études (4.2%) de la totalité. Une variation hétérogène de la distribution a été marquée avec des études isolées pour les autres classes de pathogènes. Cette situation qui ne reflète pas l'état réel de la contamination et les résistances qui circulent au niveau national parlant, et *Helicobacter pylori* 7 études (2.8%) seulement. Alors que l'ensemble des pathogènes les plus rencontrés en pathologie humain ou animale à savoir *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella spp.*, *Citrobacter freundii* seulement 6 études (2.4%) ont été signalés pour chaque de ces pathogènes



**Figure 19.** Distribution des données en fonction des espèces bactériennes identifiées et analysées

#### 4.6. Support génétiques des résistances bactériennes

L'acquisition des gènes de multirésistance se fait majoritairement par transferts plasmidiques. Par ailleurs, il arrive que dans le cas d'une mutation chromosomique, la mutation affecte les porines et cela induit des résistances simultanées comme par exemple celles aux  $\beta$ -lactamines et aux aminosides chez des souches de *Pseudomonas aeruginosa*. La même tendance a été signalée au niveau national dont les transferts génétiques extra chromosomique et plasmidique occupent la première position avec plus de 68% de la totalité des résistances analysées. Tandis que la résistance chromosomique porte sur 31.7% d soit 39 études de la totalité des publications (Figure 20)

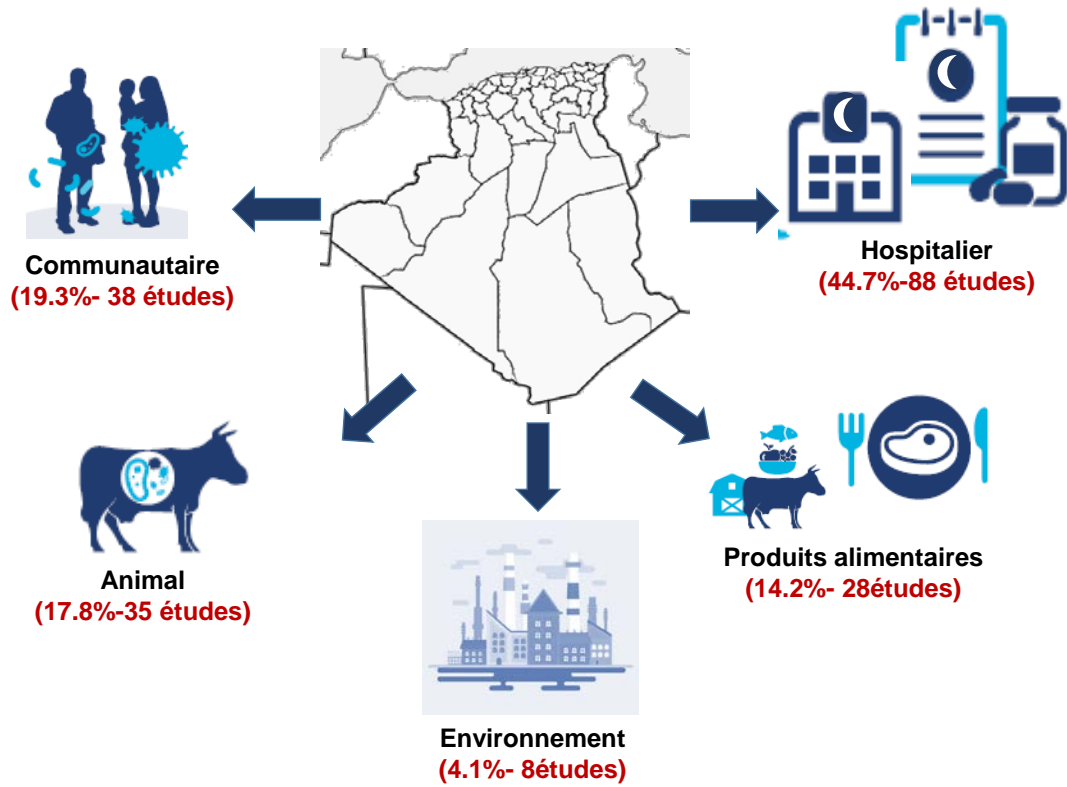


**Figure 20.** Support génétiques des résistances bactériennes signalées

#### 4.7. Principale origines ou sources possibles des résistances bactériennes signalées à l'échelle nationale

La principale cause de résistance aux antibiotiques chez les humains demeure l'utilisation d'antibiotiques dans la médecine humaine et les antibiotiques utilisés dans la production de denrées alimentaires contribuent très peu au problème. Toutefois, étant donné que les antibiotiques utilisés pour soigner et empêcher des infections bactériennes chez les animaux appartiennent aux mêmes groupes chimiques que ceux utilisés pour les humains, les animaux pourraient contracter des bactéries qui soient résistantes aux antibiotiques également utilisés contre les infections humaines.

D'après les résultats de l'analyse des données, il s'est avéré que le foyer hospitalier regroupe la totalité des études déjà publiées avec une plus de **44.7%** (88 études), suivi des infections communautaires dont 38 études ont été effectuées soit **19.3%** des cas signalés. En revanche, des études sur les résistances bactériennes en Algérie ont marqué aussi le secteur animalier et la production alimentaire avec **17.8%** et **14.2%** respectivement et seulement 8 cas soit **4.1%** ont été signalés portant sur le rôle de l'environnement comme source principale des bactéries résistantes. L'utilisation, l'abus et la mauvaise utilisation des antibiotiques en médecine humaine comme en médecine vétérinaire a conduit à l'augmentation rapide des niveaux de résistance et à l'émergence de nouveaux mécanismes et de bactéries multi-résistantes.



**Figure 21.** Origines ou sources possibles des résistances bactériennes signalées au niveau national



# Conclusion

## Conclusion

---

Au terme des travaux qui ont articulés cette présente thèse, le constat est que les résistances bactériennes aux antibiotiques sont géo-spécifiques. Cette spécificité serait probablement liée aux habitudes locales telles que l'alimentation, le climat, l'automédication entretenue par la vente illicite des médicaments et la gestion des déchets hospitaliers.

Nous avons également constaté, comme d'autres auteurs, que l'efficacité des antibiotiques décroît au fil du temps. Les bactéries additionnent les résistances à diverses familles d'antibiotiques et deviennent ainsi des multirésistants. Cette évolution conduit à des impasses thérapeutiques.

La résistance aux antibiotiques atteint des niveaux dangereux dans le monde entier, et de nouveaux mécanismes de résistance émergent et se propagent à l'échelle mondiale qui menacent notre capacité à traiter les maladies infectieuses courantes.

L'enquête de résistance bactérienne à l'échelle nationale a révélé une multitude de résultats sur la répartition des études ainsi que leurs origines.

- La majorité des études était entre 2018 et 2020 localisée au Nord algérien par rapport au Sud et les zones d'ombre avec plus 55,2% des études
- Le milieu hospitalier présente la principale source des résistances avec 44,7%.
- La majorité des bactéries résistantes étudiées fait partie des groupes de bactéries à Gram négatifs fermentant avec une fréquence importante d'*E. coli* et *Klebsiella pneumoniae* et *Staphylococcus aureus*
- La majorité des résistances sont portées sur support génétique plasmidique

En fait et à la lumière des résultats obtenus et discutés nous pouvons conclure que l'analyse systématique des publications constitue une source importante d'information qui aide à la connaissance de répartition et distribution des résistances bactériennes à l'échelle nationale.

Suite à la conclusion de notre travail, certaines recommandations peuvent être envisagées

- Approfondir les recherches sur la résistance bactérienne à l'échelle nationale
- Il est très intéressant de développer et améliorer les études et les recherches sur la résistance bactérienne surtout au Sud Algérien et d'autres régions à l'ombre pour mieux connaître l'état général des résistances en Algérie
- Il est bien de lancer des campagnes de sensibilisation aux bons usages des antibiotiques
- Il est bien qu'un Plan d'action national solide soit mis en place pour lutter contre la résistance

## **Conclusion**

---

- Amélioration de la surveillance de l'infection causée par la résistance aux antibiotiques
- Renforcer les politiques et les programmes et mettre en œuvre des mesures de prévention et de contrôle des infections



# Références bibliographiques

## Référence bibliographiques

---

- -ABOYA MOROH J-L. (2013). *Résistance bactérienne et phytomolécules antimicrobiennes issues de Morindamorindoides*. Agricultural sciences. Université de Bretagne occidentale, Brest. Université Félix Houphouët- Boigny, French, p30 ,34
- -Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Evolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015 - Point d'Information. Disponible sur: [https://www.normantibio.fr/media-files/11790/ansm-rapport-antibio\\_2016\\_bd2.pdf](https://www.normantibio.fr/media-files/11790/ansm-rapport-antibio_2016_bd2.pdf)
- -Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Evolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015 - Point d'Information. 10 janvier 2017. Disponiblesur:<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Evolution-desconsommations-d-antibiotiques-en-France-entre-2000-et-2015-Point-d-Information>
- Ait-Mouhoub, S. E. (2015). L'automédication aux antibiotiques en médecine générale : étude quantitative auprès de patients.
- -Aleksun, M. N., & Levy, S. B. (2007). Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance. *Cell*, 128(6), 1037-1050.
- Associates Inc, 278-282
- Avril J.L., Dabernat H., Denis F. & Monteil H., 2000. Bactériologie clinique, *Ellipses 2ième édition*, Paris, France, 602 p.
- -Azmon S. (2016). Epidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques au CHU de Marrakech. Thèse de doctorat en Médecine. Université Cadi Ayyad de Marrakech. 117pp.
- Barrial K. & Scotet J., 2006. Classification raisonnée des  $\beta$ -lactamases chez les bacilles Gram négatif. Perspective d'évolution. *Tigaud de bactériologie*, 10 p.
- Bebrone C., 2007. Metallo-beta-lactamases (classification, activité, organisation génétique, structure, coordination du zinc) et leur superfamille. *Biochemical Pharmacology*, 74 :1686-1701.
- Benz R., 2004. Bacterial and Eukaryotic Porins : Structure, Fonction, Mécanisme. Roland Benz,382 p.
- Boerlin P. et White D.G. (2006). Antimicrobienne résistance et son épidémiologie.
- Bradford P.A., 2001. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: caractérisation, épidémiologie, et détection de cette importante menace de résistance. *Clinical Microbiology Reviews*, 14 : 933-951.
- Brisse S. & Verhoef J., 2001. Diversité phylogénétique de *Klebsiella pneumoniae* et *Klebsiella oxytoca* isolats cliniques révélés par l'amplification aléatoire de l'ADN polymorphe, séquençage des gènes *gyrA* et *parC* et typage automatisé par ribotyping. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 51: 915-924.
- Buxeraud, J., et Faure, S. (2016). Les macrolides et les cyclines. *Actualités Pharmaceutiques*, 55(558), 7-12. Disponible sur <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370016302671> consulté le 15/03/2021
- California, USA, p. 27-
- -Carle, S. (2009). La résistance aux antibiotiques: un enjeu de santé publique important!. *Pharmactuel*, 42.
- -Cattoir, V. (2004). Efflux-mediated antibiotics resistance in bacteria. *Pathologie-biologie*, 52(10), 607-616.

## Référence bibliographiques

---

- CAZES MARIE(2017),LA DISPENSATION DES FLUOROQUINOLONES PAR LE PHARMACIEN D'OFFICINE these de doctorat université TOULOUSE III PAUL SABATIER FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES
- Courvalin P., Leclercq R. & Bingen E., 2006. AntibioGramme. *Eska, 2ieme edition, Paris, 500p.*
- -COURVALIN, P. (2008). La résistance des bactéries aux antibiotiques: Combinaisons de mécanismes biochimiques et génétiques. *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France.*
- d'ampleur mondiale 2014. Disponible sur :
- Decoster A. & Lahieu J.C., 2006. Cours de Bacteriologie : Les enterobacteries. Disponible sur: <http://anne.decoستر.free.fr/bgn/enterob.html>. 2006. Consulte le 15 Mars 2016
- Deng Y.T., Zeng Z.L., Tian W., Yang T. & Liu J.H., 2013. Prevalence and characteristics of rmtB and qepA in *Escherichia coli* isolated from diseased animals in China. *Frontiers in Microbiology*
- Durante-Mangoni E., Grammatikos A., Utili R. & Falagas M.E., 2009. Do we still need the aminoglycosides? *International Journal of Antimicrobial Agents*; 33 : 201-205.
- Ellatifi ,O (2011) Place des fluoroquinolones dans le traitement des infections urinaires dans les établissements de santé lorrains (these de doctorat en pharmacie UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1)
- -Fauchère J.L. et Avril J.L. (2002). Bactériologie générale et médicale. Ed Ellipses. Paris.
- -Fosseprez, P. (2013). *Antibiothérapie en pratique de ville: constat et réflexions sur le rôle du pharmacien d'officine dans la lutte contre l'antibiorésistance* (Doctoral dissertation, Université de Lorraine).
- Galimand M., Courvalin P. & Lambert T., 2003. Plasmid-mediated high-level resistance to aminoglycosides in Enterobacteriaceae due to 16S rRNA methylation. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 47 : 2565-2571.
- -Geslin, P., Buu-Hoi, A., Fremaux, A., & Acar, J. F. (1992). Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: an epidemiological survey in France, 1970–1990. *Clinical Infectious Diseases*, 15(1), 95-98.
- Giakkoupi, P., L. S. Tzouveleki, A. Tsakris, V. Loukova, D. Sofianou, and E. Tzelepi. 2000. IBC-1, a novel integron-associated class A beta-lactamase with extended spectrum properties produced by an *Enterobacter cloacae* clinical strain. *Antimicrob. Agents Chemother.* 44:2247-2253.
- -Guardabassi, L., & Courvalin, P. (2005). Modes of antimicrobial action and mechanisms of bacterial resistance. *Antimicrobial resistance in bacteria of animal origin*, 1-18.
- Haeggman S., Lofdahl S., Paauw A., Verhoef J. & Brisse S., 2004. Diversity and evolution of the class A chromosomal beta-lactamase gene in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 48: 2400-2408.
- Harbottle H., Thakur S., Zhao S. et White D.G. (2006). Genetics of antimicrobial
- --Haskouri, S. (2002). *résistance aux antibiotiques: mécanismes et évolution* (Doctoral dissertation, Thèse doctorat en pharmacie. Rabat: université mohammed V faculté de médecine et de pharmacie de rabat).
- -Hervé Jacquier. (2011). Mécanismes de résistance des bactéries aux antibiotiques - Conférence internat – Paris Luxembourg.

## Référence bibliographiques

---

- Honore S., Lascols C., Malin D., Targaouchi R., Cattoir V., Legrand P., Soussy C.J. & Cambau E., 2006. Emergence et diffusion chez les enterobacteries du nouveau mecanisme de resistance plasmidique aux quinolones Qnr (resultats hopital Henri-Mondor 2002–2005). *Pathologie Biologie*; 54 : 270-279.
- -Hooper D.V. (2002). Emerging Mechanisms of Fluoroquinolone Resistance. *Emerging Infectious Diseases*.7, 337-341.
- In: *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*, Fourth Edition. Blackwell Publishing,
- Jacoby G.A. & Munoz-Price L.S., 2005. The new  $\beta$ -lactamases. *New England Journal of Medicine*, 352 : 380-391.
- -Jehl F, Chomar M, Tankovic J, Gérard A, Schrenzel J, Gutmann L, et al. (2012). De l'antibiogramme à la prescription. Marcy-l'Étoile: BioMérieux.
- Kumar A. & Schweizer H.P., 2005. Bacterial resistance to antibiotics: Active efflux and reduced uptake. *Advance Drug Delivery Review*, 57 : 1486-1513.
- -LALAOUI RACHIDI S. (2016). Profil bactériologique des pneumopathies nosocomiales de l'adulte et état de résistance aux antibiotiques. Thèse doctorat en médecine, université cadi ayyadmarrakech, 117p
- -Lambert N.Z. (1995). Antibiothérapie en pratique clinique. Edition : Bergogne-Berezin P.Dellamonica. 33-35 p
- Livermore D.M., 1995. Beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clinical Microbiology Reviews*, 8 :557-584. *Microbiology*, 4 : 198.
- -LOZNIIEWSKI A., RABAUD C., Nancy. (Juillet 2010). Résistance bactérienne aux antibiotiques. *Infections associées aux soins*. CCLIN Sud-Est..1 :1-4
- -Madigan M. et Martinko J. (2007). *Biologie de Micro-organismes*. Université Carbondale de l'Illinois du sud .11e édition. P 702,705, 711,860, 862.
- Mangin, L. (2016). *Antibiotiques et résistances: enquête sur les connaissances et les comportements du grand public* (Doctoral dissertation, Université de Lorraine).
- -Mehdi. S. (2008). La fréquence des bactéries multi résistante a l'hôpital Hassan ii de Settat .THESE. [en ligne] .Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie. RABAT : UNIVERSITE MOHAMMED VFACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE, 48-51p.
- Muller, A. (2017). *Bon usage des antibiotiques: résultats d'actions dans différents types d'établissements de santé* (Doctoral dissertation, Université Bourgogne Franche-Comté).
- Muylaert A. & Mainil J.G., 2013. Resistances aux fluoroquinolones: la situation actuelle. *Annales De Medecine Veterinaire*, 157 : 15-26.
- Muylaert, A., & Mainil, J. (2013). Résistance bactériennes aux antibiotiques, les mécanismes et leur" contagiosité". In *Annales de Medecine vétérinaire* (Vol. 156, pp. 109-123). ULg-Université de Liège.
- Nauciel C. et Vildé J.L. (2005). Principales familles d'antibiotiques et leur mode d'action Edition : Masson. Paris .49-56p
- -NIKAIDO H. (2009) Multidrug resistance in bacteria. *Annu. Rev. Biochem.*, 78, 119-146.
- Nikaido H., 1994. Prevention of drug access to bacterial targets: permeability barriers and active efflux. *Science*, 264 : 382-388.
- Nikaido H., 2000. Crossing the envelope: how cephalosporins reach their targets. *Clinical Microbiology and Infection*, 6 : 22-26.

## Référence bibliographiques

---

- Nitrogen Assimilation. Microbial Life. Second Edition ed. Sunderland MA: Sinauer
- OMS. 2014. Premier rapport de l'OMS sur la résistance aux antibiotiques: une menace grave
- OMS. 2015. Résistance aux antibiotiques. Novembre. Disponible sur :
- Paolozzi L. & Liebart J.C., 2015. Microbiologie : biologie des procaryotes et de leurs virus, Editions Dunod, Paris, 512 p.
- Paterson D.L. & Bonomo R.A., 2005. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clinical Microbiology Reviews*, 18 : 657-686.
- Phan, G. (2008). *Etude structurale du système d'efflux membranaire MexXY-OprM impliqué dans la résistance aux antibiotiques chez Pseudomonas aeruginosa* (Doctoral dissertation, Université René Descartes-Paris V).
- Philippon A., Arlet G. & Jacoby G.A., 2002. "Plasmid-determined AmpC-type betalactamases." *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 46 : 1-11.
- Philippon, A. (2008). Résistance bactérienne: définitions, mécanismes, évolution; EMC. Elsevier Masson SAS, Paris), *Maladies infectieuses*, 10, 1-13.
- Ploy MC., Lambert T., Gassama A., Denis F. (Juillet-Août 2000). Place des intégrons dans la dissémination de la résistance aux antibiotiques. *ANNALES DE BIOLOGIE CLINIQUE*. 58(4). 439-444 (Consulté le 04/03/2021)
- Poole K. (2004). Resistance to  $\beta$ -lactam antibiotics. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 61,2200-2223
- resistance. *Anim. Biotechnol.*, 17: 111-124.
- Rodriguez-Villalobos H. & Struelens M.J., 2006. Resistance bacterienne par  $\beta$ -lactamases a spectre etendu: implications pour le reanimateur. *Revue Reanimation*, 15 : 205-213.
- SAADAOU, M. (2008). La fréquence des bactéries multi résistante a l'hôpital Hassan ii de Settat (Doctoral dissertation).
- Singleton P. (2005). Bactériologie pour la médecine, la biologie et la bactériologie. Edition :Durot .Paris. 100-102p.
- Soroka, D., Ourghanlian, C., Compain, F., Fichini, M., Dubée, V., Mainardi, J. L., ... & Arthur, M. (2017). Inhibition of  $\beta$ -lactamases of mycobacteria by avibactam and clavulanate. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 72(4), 1081-1088.
- Stanley J.T., Gunsalus R.P., Lory S. et Perry J.J. (2007). Biosynthesis of Monomers,
- Tran J.H., Jacoby G.A. & Hooper D.C. 2005. Interaction of the plasmid encoded quinolone resistance protein *Qnr A* with *Escherichia coli* DNA gyrase. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49 : 118-125.
- Veyssier P.(1999). Inhibiteurs de la dihydrofolate réductase, nitrohétérocycles et 8-hydroxyquinoléines. en : Bryskier A (Eds.), Antibiotique, agents antibactériens et antibiotiques. Ellipses, Paris, pp. 1008-1009.
- Wachino J. & Arakawa Y., 2012. Exogenously acquired 16S rRNA methyltransferases found in aminoglycoside-resistant pathogenic Gram-negative bacteria: an update. *Drug Resistance Update*, 15 : 133-148.
- Walsh, C. (2003). Antibiotics: Actions, Origins, Resistance, Amer Society for Microbiology 335 pages.
- Wareham D.W. et Wilson P. (2002). Chloramphénicol in 21st century. 63, 157-161.
- Weiss, K. (2002). La résistance bactérienne: la nouvelle guerre froide. *Le médecin du Québec*, 37(3), 41-49.

## Référence bibliographiques

---

- Yala D., Merad A.S., Mohamedi D. et OuarKorich M.N. (2001). Classification et mode d'action des antibiotiques. *Médecine du Maghreb*, 91(1), 5.
- YOUCEF, O. (2008). *Analyse multivariée de la relation structure-activité dans des nouveaux macrolides antibiotiques par la modélisation moléculaire* (Doctoral dissertation, UNIVERSITE DE MOHAMED KHIDER BISKRA).
- Courvalin P, Leclercq R, Bingen E. (2006). Antibiogramme [Internet].Éditions Eska; [cité le 2021-03-01].Disponible sur :<http://www.unitheque.com/Livre/eska/Antibiogramme-49602.html>
- (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/antibiotic-resistance/fr/>)
- (<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/fr/>).