



République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère De l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE ABBES LAGHROUR - KHENCHELA



FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

DEPARTEMENT : BIOLOGIE MOLECULAIRE ET CELLULAIRE

MEMOIRE

Présenté pour l'obtention du diplôme de

MASTER

FILIERE : BIOLOGIE

OPTION: MICROBIOLOGIE APPLIQUEE

Thème :

***La résistance bactérienne
aux antibiotiques***

Préparé par :

HEZIL Nour Elhouda

Encadré par :

HALASSI Ismahan

Juré de soutenance :

Président : Mr ELAFRI A.

MCB Univ.AbbèsLaghrou-Khenchela

Promoteur: Mme HALASSI I.

MCB Univ.AbbèsLaghrou-Khenchela

Examinatrice : Mme YAKHLEF W.

MCB Univ.AbbèsLaghrou-Khenchela

Année universitaire : 2019/2020

Remerciement

Avant toute chose, je tiens à remercier **Dieu**, le tout puissant, pour m'avoir donnée la force et la patience.

À : Mr ELAFRI A

Maître de conférences à l'Université Abbès Laghrour Khenchela,
Pour nous avoir fait l'honneur de présider notre jury de mémoire.

À : Mme YAKHLEF W

Maître de conférences à l'Université Abbès Laghrour Khenchela,
d'avoir acceptée d'examiner ce travail.

Mes vifs remerciements et ma profonde reconnaissance vont à toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de ce travail particulièrement à notre enseignante et encadreur **Mme HALASSI**.

Aux enseignants du Département des Sciences de la nature et la vie,
Université AbessE Lagherour Kkhenchela, pour leurs nombreux
Conseils, leurs orientations, leurs aides précieuses.

Enfin j'adresse mes sincères remerciements à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicace

*A tous ceux qui m'ont donné leur
soutien...*

*A toutes les merveilleuses âmes qui
m'ont toujours entouré...*

Je vous aime

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES ABREVIATION

INTRODUCTION1

**CHAPITRE I : LA DECOUVERTE DES ANTIBIOTIQUES A CELLE DE
L'ANTIBIO-RESISTANCE**

1. Initiation à la Bactériologie	3
2. Historique de l'antibiothérapie	12
3. Généralités sur les antibiotiques	14
4. Classification des antibiotiques	17
5. Association des antibiotiques	20
6. Les principales familles d'antibiotiques.....	21
7. Risque lié à l'antibiothérapie	25
8. Histoire de l'antibio-résistance	25
9. Définition de l'antibio-résistance	26

**CHAPITRE II : LES MECANISMES GENERAUX DE LA RESISTANCE AUX
ANTIBIOTIQUES**

1. Conditions d'activité des antibiotiques	28
2. Le phénomène de tolérance aux antibiotiques	28
3. Support de la résistance	28
4. Les mécanismes génétiques de la résistance acquise	29
5. Les mécanismes biochimiques de la résistance acquise	32
6. Résistance aux antibiotiques par développement de biofilms	34
7. Persistance des bactéries	36
8. Les mécanismes de résistances découverts récemment	36
9. La réponse SOS bactérienne : une voie efficace d'acquisition de résistance aux antibiotiques	37
10. La multi résistance, la résistance croisée et la résistance associée	40
11. Transmission de l'antibiorésistance	41

CHAPITRE III : LA LUTTE CONTRE L'ANTIBIO-RESISTANCE

1. Les différentes politiques internationales et nationales	43
2. Réduire la consommation d'antibiotiques	45
3. Recherche de nouvelles perspectives thérapeutiques	46
4. Futures voies de recherche possibles	51
5. Les Bactériophages	52
5. Diminuer la persistance de l'antibiotique dans l'environnement	55

CONCLUSION58

LES REFERENCES59

RESUMES

Liste des figures

Figure 01. Représentation des différentes formes bactériennes	5
Figure 02. La structure des bactéries	6
Figure 03. Structure de la paroi bactérienne des bactéries à Gram positif et à Gram négatif.....	6
Figure 04. Croissance typique d'une bactérie en milieu liquide	8
Figure 05. Structure de la polymyxine M	19
Figure 06. Structure de la Gramicidine	20
Figure 07. Cycle β-lactame	22
Figure 08. Structure des bétalactamines	22
Figure 09. Mode d'action des bêta-lactamines	23
Figure 10. Schéma réactionnel de l'ouverture du cycle β-lactame	33
Figure 11. Les différentes étapes de la formation d'un biofilm. A chaque étape correspond une image de développement d'un biofilm de <i>P. aeruginosa</i>.....	35
Figure 12. Représentation du mécanisme de régulation du régulon SOS.....	38
Figure 13 .Signaux et mécanismes induisant la réponse SOS	40

Liste des tableaux

Tableau 01. Les avantages et les inconvénients de phagothérapie.....55

Liste des abbreviations

AARN	Algerian Antimicrobial Resistance Network
AcM	Anticorps monoclonaux
ADN	Acide désoxyribonucléique
ARN	Acide ribonucléique
ATB	Antibiotique
BGN	Bactérie gram négatif
BGP	Bactérie gram positif
BMR	Bactérie multi résistance
CMB	Concentration minimale bactéricide
CMI	Concentration Minimale Inhibitrice
CML	Concentration minimale létale
DNDi	Drugs for Neglected Diseases Initiative
EPS	Exopolysaccharide
ESBL	béta-lactamases à spectre élargi
IACG	Interagency Coordination Group
INMV	Institut National de la Médecine Vétérinaire
ICTV	Comité International de Taxonomie des Virus
IPA	Institut Pasteur d'Algérie
GARDP	Global Antibiotic Research and Development Partnership
GLASS	Global Antimicrobial Resistance Surveillance System
MSPRH	Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière
OMS	Organisation mondiale de la Santé
ONU	Organisation des Nations Unies
PG	Peptidoglycane
PLP	Protéines de liaison aux pénicillines
UV	Ultraviole

INTRODUCTION

Le XXe siècle est sans nul doute le siècle des découvertes scientifiques et du progrès technologique. Parmi toutes ces innovations, la découverte et le développement des antibiotiques (ATB) ont constitué un progrès majeur qui a révolutionné l'histoire de la médecine. **(BEVILACQUA, 2011)** Toutefois, l'avancée médicale extraordinaire de l'ère des antibiotiques est aujourd'hui mise en danger par la menace grandissante que constitue la résistance bactérienne aux antibiotiques. L'adaptation rapide des bactéries et la propagation de leurs résistances, associées à une innovation thérapeutique stagnante, nous obligent à repenser les faits et à concevoir de nouveau l'augmentation de la mortalité par les infections bactériennes **(EL ABDANI, 2016)**.

Pour faire face à l'apparition de ces résistances, l'industrie pharmaceutique a développé des nouvelles molécules et de nouvelles classes antibiotiques, dont certaines ayant un spectre d'activité antimicrobienne très large. Cependant, cette innovation pharmaceutique a fortement ralenti depuis une trentaine d'années, avec de moins en moins de nouvelles molécules commercialisées et pas de nouvelle classe d'intérêt majeur. La résistance bactérienne étant un phénomène mondial et croissant, avec des bactéries de plus en plus résistantes, voire résistantes à tous les antibiotiques, associée à l'amenuisement de l'arsenal thérapeutique, font de cette problématique une véritable menace de santé publique **(MULLER, 2017)**.

Lorsqu'une infection ne peut plus être traitée par un antibiotique de première intention, on doit recourir à des médicaments plus coûteux. De plus, la prolongation de la maladie et du traitement, souvent dans le cadre d'une hospitalisation, accroît les dépenses de santé, ainsi que la charge financière pesant sur les familles et la société. La résistance aux antibiotiques compromet également les acquis de la médecine moderne. En l'absence des antibiotiques efficaces pour prévenir et traiter les infections, les greffes d'organes, la chimiothérapie et certaines interventions chirurgicales deviendront beaucoup plus dangereuses **(AZMOUN, 2016)**.

L'objectif de ce travail était de documenter après une initiation à la bactériologie, à l'aspect historique de la découverte des antibiotiques, ainsi qu'aux origines de l'antibio-résistance. Cette section décrit également les différents antibiotiques dont les professionnels de santé disposent actuellement.

La deuxième partie aborde les différents mécanismes de résistances mis en jeu par les bactéries pour faire un état des lieux de la situation de l'antibio- résistance puis étudier les mécanismes de résistance afin de mieux cerner ce phénomène. Enfin la dernière partie détaille la situation actuelle concernant les différentes pistes existantes pour lutter contre cette problématique.

**CHAPITRE I :
DE LA
DECOUVERTE
DES
ANTIBIOTIQUES
A CELLE DE
L'ANTIBIO-
RESISTANCE**

1.1. Initiation à la Bactériologie

1.1 La découverte du monde bactérien

Anton VAN LEEUWENHOEK (1632-1723), drapier hollandais et grand amateur de loupes et instruments d'optique, découvre et décrit entre 1674 et 1687 le monde microbien « les animalcules ». Mais celui-ci n'est véritablement reconnu qu'à partir du milieu du XIXe siècle à la suite des travaux de Louis PASTEUR et de ses élèves (ANONYME, 2003).

En 1866, HAECKEL crée le terme de protistes pour désigner, entre le monde animal et le monde végétal, les êtres unicellulaires et les êtres pluricellulaires sans tissus différenciés. Les protistes sont classés en deux catégories :

Les protistes supérieurs ou eucaryotes qui possèdent un noyau entouré d'une membrane, des chromosomes, un appareil de mitose et une structure cellulaire complexe (mitochondries notamment).

Les protistes inférieurs ou procaryotes qui ont un chromosome unique sans membrane nucléaire et sans appareil de mitose, et une structure cellulaire élémentaire (pas de mitochondries). Les bactéries font partie des protistes procaryotes (ANONYME, 2003).

En 1878, SEDILLOT crée le terme de microbes parmi lesquels on distinguera ensuite les bactéries proprement dites et les virus. Le terme virus, qui au début désignait tout agent infectieux, est maintenant réservé à la catégorie bien particulière de microbes qui ne possèdent qu'un seul type d'acide nucléique et qui sont incapables d'assurer à eux-seuls la synthèse de leurs propres constituants. Seule l'expression « réservoir de virus » a gardé un sens général : elle signifie réservoir de germes (de microbes) sans préjuger de la nature exacte du germe (du microbe) en question (ANONYME, 2003).

1.2 Définition des bactéries

Les Bactéries sont généralement des organismes unicellulaires dont la plupart ont des parois contenant le peptidoglycane, une molécule structurante. Bien que la grande majorité des bactéries aient une structure procaryotique typique caractérisée par l'absence de noyau lié à une membrane, quelques espèces du très singulier phylum Planctomyces ont leur matériel génétique entouré d'une membrane. (Cette incohérence a fourni un argument supplémentaire à certains contre l'usage du terme procaryote et pour son abandon définitif). Les bactéries sont abondantes dans le sol, l'eau et l'air et sont également les principaux habitants de notre peau, de notre bouche et de nos intestins. Certaines bactéries vivent dans des environnements aux températures, pH ou salinité extrêmes.

Bien que certaines provoquent des maladies, de nombreuses bactéries ont des rôles bénéfiques tels que le recyclage des éléments dans la biosphère, la dégradation des matières végétales et animales et la production de vitamines. Les cyanobactéries (autrefois appelées algues bleu-vert) produisent des quantités importantes d'oxygène par la photosynthèse (**PRESCOTT et *all*, 2013**).

1.3 Méthode d'étude

Compte tenu de leur taille (de l'ordre du micron), la visualisation de la bactérie nécessite l'utilisation de différentes sortes de microscopes :

- Le microscope optique pour observer la cellule dans son ensemble.
- Le microscope électronique pour observer l'ultrastructure des constituants de la cellule (**CHAFFOULI, 2020**).

1.4 La forme bactérienne

Les bactéries possèdent toutes, à de rares exceptions près (ex : le mycoplasme), une paroi protectrice rigide. Celle-ci conditionne leur forme : ronde pour les coques appelés cocci, allongée pour les bacilles, spiralée pour les spirochètes par exemple (**Figure 01**) (**BATTRAUD, 2017**).

En fonction de leur habitat, de l'organisme dans lequel elles sont implantées et de leurs interactions avec cet organisme, elles sont classées en saprophytes (présentes dans l'environnement mais n'entraînant pas d'infection), commensales (hôtes habituels du sujet normal) et opportunistes qui sont en réalité des bactéries saprophytes ou commensales mais pouvant, dans certaines conditions (exemple un sujet immunodéprimé, une hospitalisation) engendrer une infection (**BATTRAUD, 2017**).

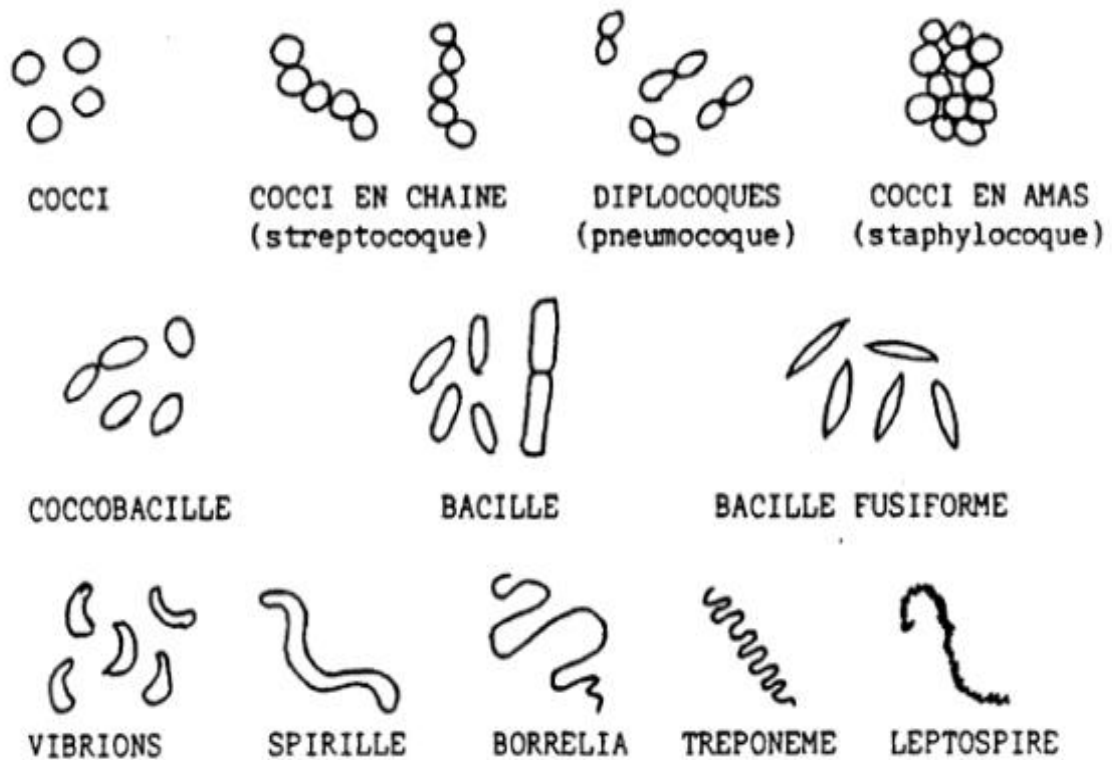


Figure 01. Représentation des différentes formes bactériennes (BATTRAUD, 2017).

1.5 Structure bactérienne

La structure des bactéries est viables es moins complexe. Les éléments principaux sont :

Les « enveloppes » plus ou moins complexes qui entourent la bactérie. Elles peuvent être très réduites ou, au contraire, très développées.

Le core (ou cytoplasme) qui contient le matériel génétique, à savoir L'ADN dont certaines parties (ou plasmides) peuvent éventuellement se transmettre entre bactérie. Il s'agit de l'un des mécanismes de transfert des facteurs de résistance aux antibiotiques entre bactéries.

Certaines bactéries pathogènes peuvent produire des toxines qui agissent localement ou à distance comme, par exemple, dans le cas des mammites toxigènes (REMY, 2010).

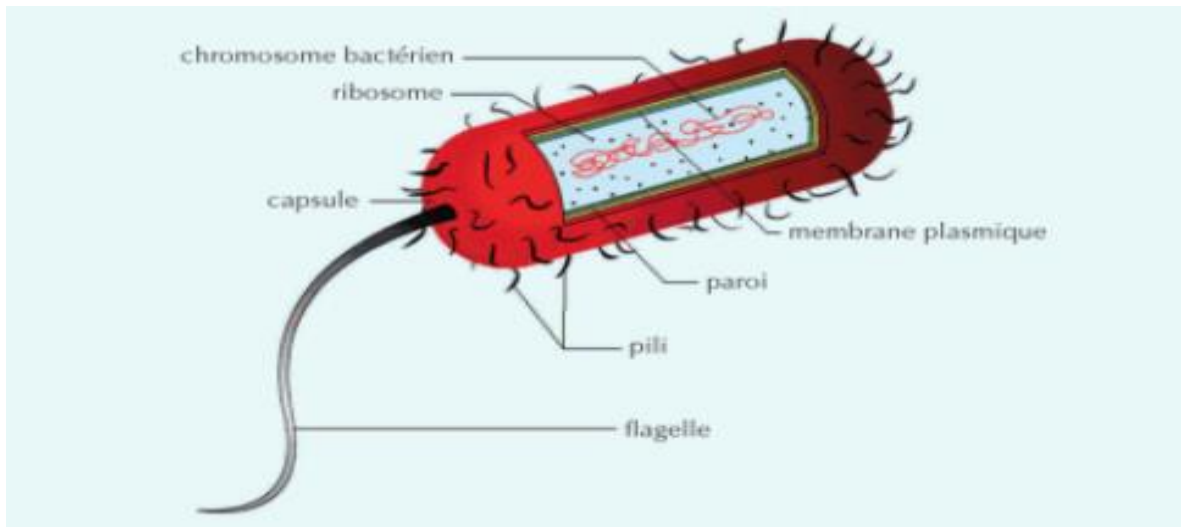


Figure 02. La structure des bactéries (REMY, 2010).

1.6. La distinction entre bactéries à Gram positif et à Gram négatif

De la structure de la paroi bactérienne dépend l'appartenance des bactéries au groupe des bactéries à Gram positif ou à Gram négatif. Les deux groupes possèdent en commun un constituant essentiel, spécifique au monde bactérien, le peptidoglycane. Ce constituant confère à la bactérie sa forme et sa rigidité qui lui permet de résister à la pression osmotique intra cytoplasmique (Anonyme, 2017).

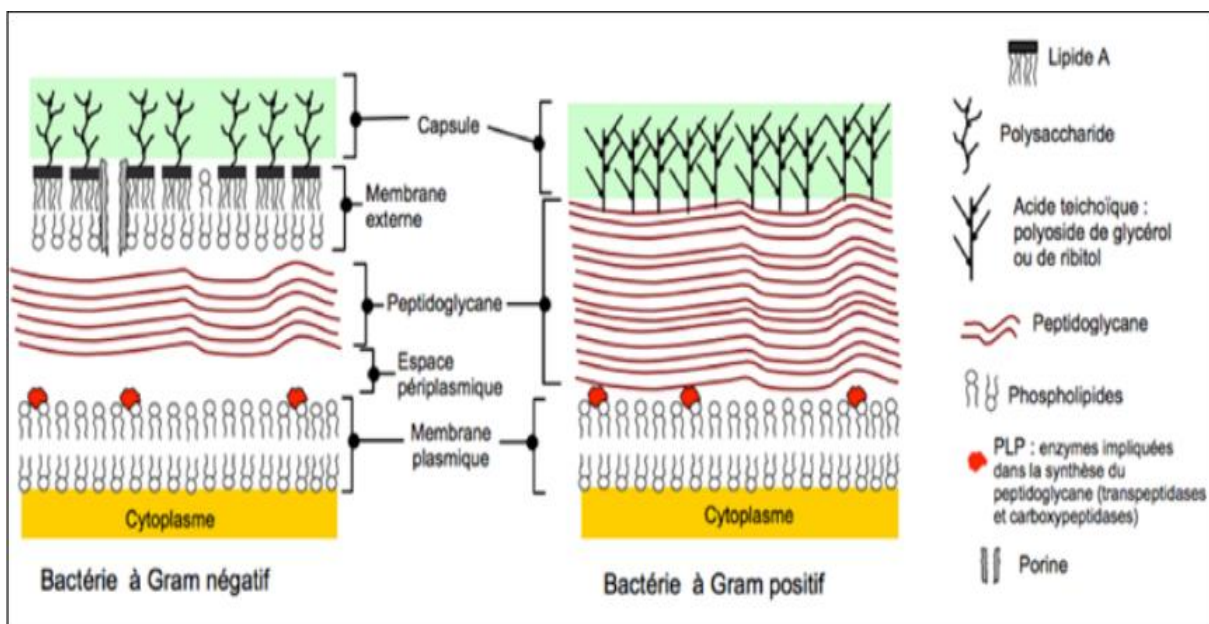


Figure 03. Structure de la paroi bactérienne des bactéries à Gram positif et à Gram négatif (Anonyme, 2017)

Bactéries à Gram positif (BGP) : le peptidoglycane et la partie la plus externe de la bactérie. Il est plus épais que chez les bactéries à Gram négatif et entoure la membrane cytoplasmique de la bactérie (**Anonyme, 2017**).

Bactéries à Gram négatif (BGN) : la paroi bactérienne contient un élément supplémentaire, la membrane externe, laquelle entoure le peptidoglycane qui est plus fin que chez les bactéries à Gram positif (**Anonyme, 2017**).

La membrane externe est un élément très important dans la physiologie des BGN constituant une structure de résistance aux facteurs de défense de l'hôte. Son feuillet interne est essentiellement phospholipidique et son feuillet externe est majoritairement formé de lipopolysaccharides (ou endotoxines) et sont responsables du choc endotoxinique des infections à BGN. L'espace situé entre les deux membranes est appelé l'espace périplasmique, il contient donc le peptidoglycane mais aussi de nombreuses enzymes parmi lesquelles les beta-lactamases (**Anonyme, 2017**).

1.7. La division bactérienne

Les bactéries se multiplient par fission binaire : une cellule grandit (et L'ADN se duplique) puis se en deux cellules filles séparées par un septum de division formé par la paroi cellulaire. La réorganisation des parois qui conduit à la formation de septum puis à la séparation met en jeu divers systèmes enzymatiques de synthèse et de dégradation (**FLANDROIS, 1997**).

1.8. La croissance bactérienne

La croissance bactérienne étudie non pas la cellule bactérienne, mais la population bactérienne dans son ensemble. Plutôt que de croissance, il faudrait donc parler de multiplication bactérienne pour se multiplier, les bactéries se divisent par mitose. (**PEBRET, 2003**).

1.8.1. Dynamique de la croissance

Placée dans un milieu neuf (*in vitro* ou *in vivo*), une bactérie doit d'abord effectuer certaines synthèses et éventuellement modifier le milieu ; ceci se traduit par une latence à la croissance pouvant atteindre plusieurs heures. Cette phase de latence est toujours plus longue *in vivo*. Après la phase de latence, la multiplication s'effectue à taux constant : la multiplication est exponentielle ou proche de celle-ci. On mesure la rapidité de croissance par le temps mis pour une bactérie pour se diviser (temps de génération), qui est aussi le temps que met une population bactérienne pour doubles (temps de doublement).

Le temps de croissance correspond à l'inverse d'un temps de génération. Du fait de la carence nutritive (*in vitro*). La croissance se ralentit ultérieurement puis s'arrête (FLANDROIS, 1997).

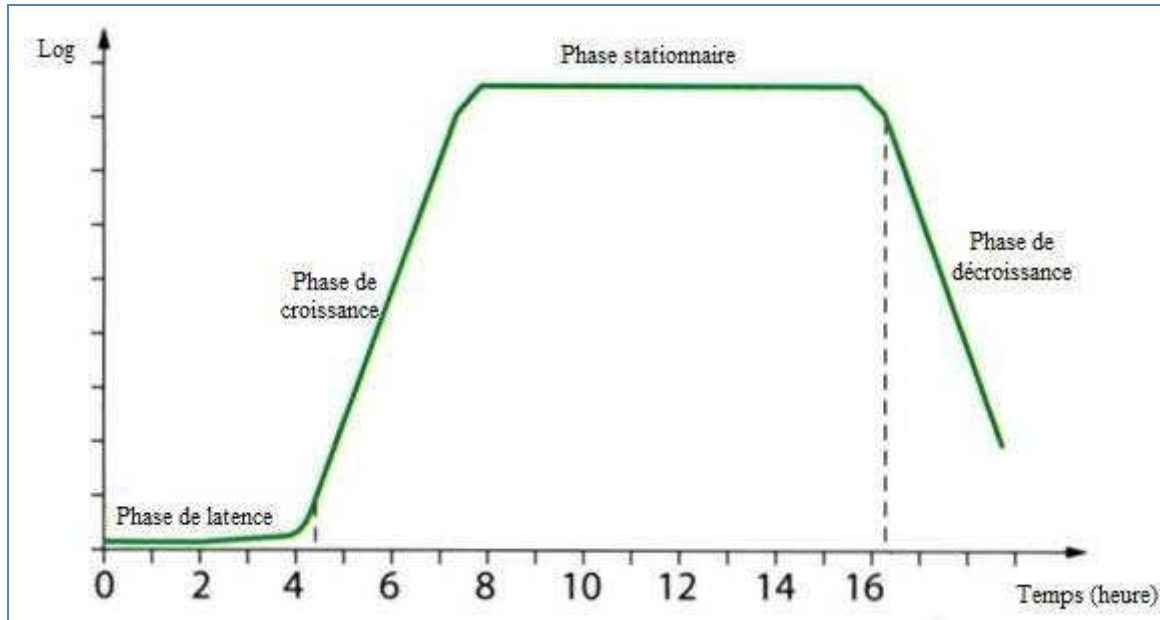


Figure 04. Croissance typique d'une bactérie en milieu liquide (FLANDROIS, 1997)

1.9 Relation hôtes-bactéries

Différents types de relation existent, qui sont fonction de type de survie du germe :

- Bactérie saprophyte : bactérie qui se développe dans la nature aux dépens des végétaux et des matières en voie de décomposition. Ses relations sont indépendantes de l'organisme, au contraire des bactéries commensales.
- Bactérie commensale (du latin « cum » = avec et « mensa » = table) : bactérie se développant aux dépens de l'organisme sans avantage pour l'un ou l'autre.
- Bactérie pathogène : bactérie qui provoque une infection par sa virulence et/ou sa toxinogénicité. Il y a des bactéries pathogènes spécifiques (en toute circonstance, elles sont responsables de maladies typiques) et des bactéries pathogènes dans des conditions favorisantes telles que l'immunodépression).

Si l'organisme et la bactérie tirent un profit réciproque de leur association, on dit qu'ils sont en symbiose. Leur association est équilibrée (ex : la flore bactérienne du colon se nourrit des déchets alimentaires et fabrique la vitamine K nécessaire à la coagulation).

La relation hôte-bactérie à l'échelon cellulaire (tissu infecté au microscope) permet de distinguer deux variétés de bactéries :

- Les bactéries qui attaquent les cellules par l'extérieur = bactérie extracellulaire.

- Les bactéries qui franchissent la membrane cellulaire faisant leur intérieure = bactérie intracellulaire. Ces cellules pénètrent soit par endocytose soit par pénétration directe (**PEBRET, 2003**).

1.9.1. Les mécanismes de la pathogénicité

Les effets peuvent être de nature infectieuse ou toxique. Le processus infectieux procède par les étapes suivantes : le contact ou l'incorporation de cellules viables par l'hôte, l'adhésion de ces cellules en des sites spécifiques qui leur permettent de résister aux mécanismes naturels de nettoyage (toux, mouvement de l'intestin), éventuellement la pénétration des tissus adjacents puis la multiplication dans les cellules ou les tissus. Ce processus invasif peut être prédominant et suffisant pour provoquer des altérations cellulaires ou tissulaires, objectivées par des signes cliniques (c'est le cas pour *Shigella*, les salmonelles non typhiques, *Campylobacter*, *Yersinaenterocolitica*). Mais les effets pathogènes peuvent aussi être souvent liés à la production de toxines in vivo (c'est le cas pour *Vibrio cholerae*, *E. coli* entérotoxigènes). Dans le cas des maladies transmises par l'eau et les aliments, il s'agit principalement de toxines protéiques (**BONNARD, 2011**).

La production de ces toxines a lieu sur le site de multiplication des microorganismes. Elles peuvent être excrétées par les microorganismes ou libérées lors de la lyse de ces microorganismes (par exemple pour *Salmonella typhi*). Les effets toxiques sont liés à l'exposition à des toxines présentes dans l'environnement et produites par des microorganismes. C'est l'exposition à la toxine qui produit l'effet et non la présence du microorganisme. Ainsi, *Staphylococcus aureus* peut être à l'origine de troubles digestifs parfois violents, en produisant dans les aliments, une entérotoxine thermostable, même si la bactérie a été détruite par la chaleur avant consommation de l'aliment. Certains agents microbiens peuvent bien sûr agir selon plusieurs mécanismes induisant des réponses différentes de l'hôte (**BONNARD, 2011**).

1.10. Les agents toxiques des bactéries

Certaines bactéries sécrètent des toxines qui peuvent être inhalées, ingérées ou entrées en contact cutané avec la peau ou les muqueuses. Les effets sont alors liés uniquement à l'exposition au composé chimique.

- Les endotoxines : sont des constituants de la membrane extérieure des bactéries gram-. Les endotoxines sont des composés de protéines, de lipides, et de lipopolysaccharides. Les effets biologiques des endotoxines sur l'homme sont liés aux lipopolysaccharides et en particulier à un phosphoglycolipide, nommé lipide A, de composition constante parmi

les différentes espèces de bactéries. Pour être active, les endotoxines doivent être libérées dans le milieu. Cela arrive lorsque la bactérie meurt ou lorsqu'elle se multiplie intensément (**BONNARD, 2011**).

- L'exotoxine (peptidoglycane) est un composant de la paroi cellulaire des bactéries gram+. Le peptidoglycane peut aussi être trouvé, mais en plus faible quantité chez les bactéries gram-. Les données toxicologiques concernant ce composant sont encore peu nombreuses (**BONNARD, 2011**).

1.11 Les infections

L'infection est définie par l'invasion d'un organisme vivant par des micro-organismes pathogènes comme des bactéries, virus, parasites et champignons c'est-à-dire les micro-organismes pathogènes trouvent une faille dans les barrières naturelles de l'organisme de l'homme ou de l'animal, entrent dans le corps et l'attaquent (**Anonyme, 2015**) (**MONNOYER-SMITH, 2018**).

Les personnes les plus menacées par les infections sont celles dont les défenses contre les microbes sont les plus fragiles sont les nouveau-nés, les femmes enceintes, les immunodéprimés, les personnes qui ont une maladie chronique, les patients hospitalisés et Les personnes âgées (**MONNOYER-SMITH, 2018**).

Ces micro-organismes pénètrent l'organisme de l'homme de différentes façons. Les principales sont : par voie aérienne via de fines gouttelettes émises dans l'environnement proche de sujets infectés (comme par exemple les bactéries responsables de la tuberculose, de la diphtérie, de la coqueluche etc...), par voie digestive via l'eau ou des aliments contaminés (comme par exemple les bactéries responsables de la fièvre typhoïde etc...), par voie transcutanée, c'est-à-dire au travers la peau, via une piqûre, une morsure (comme par exemple le virus de la rage) ou une plaie (comme par exemple la bactérie responsable du tétanos), par voie sexuelle (comme par exemple la bactérie responsable de la syphilis etc...) et par voie sanguine (**Anonyme, 2015**).

1.12 Mode de transmission

- Transmission directe : comme son nom l'implique, cette voie suppose un contact direct entre l'hôte donneur et l'hôte receveur; ce mode de transmission est essentiel pour les agents particulièrement fragiles; il comprend généralement la transmission par le toucher, les baisers, les relations sexuelles et les morsures; ce mode de transmission implique également des gouttelettes relativement grosses provenant d'un hôte infecté vers les conjonctives, le nez et la bouche du receveur, car elles ne peuvent pas se disséminer à très grande distance. Le contact direct de tissus avec des matières fécales ou le sol contaminé par des agents infectieux ou la

transmission Trans placentaire sont également des modes de transmission directe. La réduction des contacts interpersonnels par des moyens physiques (condoms, masques, gants) et le lavage des mains permettent, dans une certaine mesure, la prévention des infections transmises de cette façon (**Joly, 2003**).

- Transmission indirecte : la transmission indirecte peut se faire soit par l'intermédiaire d'objets inanimés contaminés par un agent pathogène, par voie aérienne ou encore par l'intermédiaire d'un vecteur. L'objet inanimé servant à la transmission d'un agent pathogène peut être propice ou non à la multiplication de ce dernier. Certains aliments permettent la multiplication de bactéries pouvant entraîner des infections gastro-intestinales alors que, dans d'autres circonstances, ces objets inanimés ne servent que de mode de transport entre deux hôtes (jouet contaminé par la salive en garderie) (**Joly, 2003**).

1.13. Stratégies de défenses de l'hôte contre une infection bactérienne

Le système immunitaire est un système de défense remarquablement adaptatif qui nous protège des pathogènes aussi variés que les virus, les bactéries, les champignons et les parasites. Il est composé d'une multitude de cellules et de molécules composant un réseau dynamique capable de reconnaître spécifiquement et d'éliminer un grand nombre de microorganismes étrangers. La protection immunitaire peut être divisée en deux activités apparentées : la reconnaissance et la réponse. La reconnaissance immunitaire est remarquable par sa capacité à distinguer les composants étrangers de ceux du Soi (**BERGEREAU, 2010**).

L'immunité innée (naturelle) est présente à la naissance, elle est appelée ainsi parce que le corps est né avec la capacité de reconnaître certains microbes et immédiatement les détruire. Notre système immunitaire inné, peut détruire de nombreux agents pathogènes dès la première rencontre. Bien que non spécifique, la réponse immunitaire innée présente l'avantage d'avoir à sa disposition de façon immédiate un grand nombre de cellules portant les PRR, et donc prêtes à combattre le pathogène, et ce, sans l'avoir rencontré auparavant. Du fait de ces modalités, la réponse innée ne développera pas de mémoire vis à vis du pathogène. De plus, la réponse innée sera comparable lors des différentes rencontres de l'organisme avec le même pathogène (**DAOUDI, 2016**).

L'immunité acquise (adaptative ou spécifique), n'est pas présente à la naissance, elle est apprise. Pendant que le système immunitaire d'une personne rencontre des corps étrangers (antigènes), les composants de l'immunité acquise apprennent la meilleure façon d'attaquer chaque antigène, et commencent à développer une mémoire pour cet antigène (**DAOUDI, 2016**).

L'immunité acquise est aussi appelée immunité spécifique, car elle adapte son attaque à un antigène spécifique rencontré précédemment. Ses caractéristiques sont sa capacité à apprendre, s'adapter, et se souvenir. L'immunité acquise prend du temps à se développer après la première exposition à un nouvel antigène. Cependant, après la mémorisation de la forme l'antigène, les réponses suivantes à ce dernier sont plus rapides et plus efficaces que celles qui ont eu lieu avant la première exposition. Les acteurs principaux de l'immunité acquise sont les lymphocytes (cellules T et B), et les immunoglobulines. Le rôle de l'immunité adaptative est de détruire les agents pathogènes envahisseurs, et toutes les molécules toxiques qu'ils produisent. Parce que les réponses adaptatives sont destructrices, il est essentiel qu'elles soient faites uniquement en réponse à des molécules étrangères au corps humain. La capacité de distinguer ce qui est étranger de ce qui est auto est une caractéristique fondamentale du système immunitaire adaptatif. De temps en temps, le système ne parvient pas à faire cette distinction et réagit contre ses propres molécules. Ces maladies auto-immunes peuvent être fatales **(DAOUDI, 2016)**.

2. Historique de l'antibiothérapie

Les antibiotiques, constituent une étape importante dans l'histoire de la médecine à cause de leur utilisation courante. Leur usage en médecine humaine et vétérinaire dans un but thérapeutique a constitué, pendant longtemps, un remède efficace contre de nombreux germes pathogènes **(OKOMBE, 2016)**.

Il y a des milliers d'années, depuis au moins 1500 ans avant Christ, Les effets des champignons, de la levure de bière et les moisissures sont réputés être utiles dans le traitement des plaies infectées. Ces microorganismes ont été volontiers utilisés pour des applications médicales, même si les pratiquants n'étaient pas en mesure d'expliquer le phénomène de l'effet. Les effets du pain sur lequel les champignons filamenteux se sont développés pour le traitement des plaies et des brûlures est connu depuis l'Antiquité en Egypte. Au Moyen Âge, les guérisseurs de Chine et de Grèce utilisaient des textures de moisi pour traiter diverses maladies **(DURANT *et al*, 2019)**.

AuXVII^e, les effets curatifs des moisissures ont été décrits par JOHN PARKINGTON, apothicaire anglais. Il a recommandé dans son livre *Theatrum Botanicum* d'utiliser ces microorganismes pour le traitement d'infections. Puis, pendant environ 200 ans, aucune avancée majeure n'a été enregistrée en matière de recherche. Cependant, au XIX^e siècle, de plus en plus de scientifiques et de médecins se sont intéressés aux moisissures à activité antibactérienne **(MOHR, 2016)**

En 1870, JOHN BURDON SANDERSON, alors qu'il occupait le poste de médecin hygiéniste à Londres (il devint par la suite professeur de médecine à Oxford), montra que les bactéries ne se développeraient pas dans un fluide de culture contenant des moisissures visibles. En utilisant l'urine comme milieu de culture, JOSEPH LISTER a noté que les verres d'urine contenant une forte croissance de moisissure pourraient indiquer l'absence totale de bactéries (ELLIS, 2016).

En 1871, JOSEPH LISTER découvrit les effets inhibiteurs de *Penicillium glaucum* sur la croissance bactérienne lui permettant de soigner une blessure d'infirmière à *Penicillium glaucum*. Au même moment, LOUIS PASTEUR avait remarqué que certaines bactéries pouvaient en inhiber d'autres. Il a découvert avec son collègue JULES FRANÇOIS JOUBERT en 1877, alors qu'il étudiait la croissance de *Bacillus anthracis* dans des échantillons d'urine, qu'il était inhibé lorsqu'il était co-cultivé avec des bactéries aérobies "communes" (DURANT *et al.*, 2019).

En 1889, JEANPAUL VUILLEMIN a défini le mot «antibiose» comme toute relation biologique dans laquelle «un organisme vivant tue un autre pour assurer sa propre existence ». Plusieurs antagonismes entre microorganismes, notamment des moisissures, publiés dans les travaux de thèse de ERNEST DUCHESNE en 1897. (MOHR, 2016)

En 1909, PAUL EHRLICH découvrit l'arsphénamine, un dérivé de l'arsenic actif contre *Treponema pallidum*, l'agent de la syphilis. Cet antibiotique était commercialisé en 1911 sous le nom de Salvarsan®, puis Mapharsen®. Cet antibiotique a été commercialisé sous le nom de Protonsil® en 1935 et a été utilisé par les soldats pendant la seconde guerre mondiale (DURANT *et al.*, 2019).

En 1928, ALEXANDER FLEMING, à l'hôpital St Mary's de Londres, a signalé la lyse de colonies de staphylocoques sur des plaques de culture contaminées par *Penicillium notatum*. Le travail a été publié l'année suivante (ELLIS, 2016).

En 1930, Gerhard DOMAGK, médecin et chimiste allemand, directeur de recherche dans une industrie pour le textile, rechercha une activité anti-bactérienne dans les colorants fabriqués et trouva que l'un d'entre eux guérissait des souris infectées par un streptocoque. Il s'agit du sulfamydochrysoïtine (Rubiazol®), première molécule de la famille des sulfamides (MANGIN, 2016).

La molécule de *Penicillium notatum* a été purifiée et appelée pénicilline. Mais la production industrielle de cet antibiotique n'a été réalisée que dans 1940 de Howard Florey et Ernst Chain, à l'aide de *Penicillium chrysogenum* et en 1945, Fleming, Florey et Chain se

voient récompensés par le prix Nobel de physiologie-médecine pour « la découverte de la pénicilline et ses effets curatifs de nombreuses maladies infectieuses »(SCORNET, 2015).

A la fin des années 50 et pendant les années 60, la recherche a permis de produire plus d'une centaine d'antimicrobiens naturels et synthétiques, susceptible de détruire des bactéries. Le développement extraordinaire limite dans le temps(TULKENS, 2017).

3. Généralités sur les antibiotiques

3.1 Définition

Un antibiotiques, du grec anti « contre », et bios « la vie » ; est définie comme une substance chimio thérapeutique utilisable par voie générale dans le traitement des maladies infectieuses (LABROUSE-EL ALOUI, 2011). Il doit être nuisible pour le microorganisme pathogène mais inoffensive pour les cellules de l'organisme de l'hôte. Il a un site d'action bien défini et un mécanisme précis par une activité sélective (QUOC, 2012).

Les sourcesprincipales d'antibiotiques sont les champignons, mais parfois aussi les bactéries (BOULTIF, 2015).Au départ de molécules naturelles, cependant, des modifications chimiques sontsouvent apportées (semi-synthèse) pour améliorer l'activité et/ou modifier desparamètres pharmacocinétiques essentiels. Aujourd'hui, la plupart des antibiotiquesen usage clinique sont donc obtenus par semi-synthèse. Aujourd'hui, la plupart des antibiotiquesen usage clinique sont donc obtenus par semi-synthèse (HNICHI, 2017).

Les antibiotiques sont utilisés à la fois en médecine humaine et en médecine vétérinaire dans le traitement d'infections dues à des bactéries, des champignons, des parasites c'est-à-dire la thérapie (traitements curatifs des maladies), la prophylaxie (traitements préventifs), la métaphylaxie (traitements de contrôle). Ils ont aussi pendant longtemps été employés dans les élevages (agricoles et aquacoles) comme additifs alimentaires pour prévenir une infection et favoriser la croissance (CHARDON et BRUGERE, 2014) (QUOC, 2012).

3.2 Les effets des antibiotiques sur la croissance des bactéries

Les effets des antibiotiques sont extrêmement diverspuisqu'ils dépendent de l'antibiotique, du germe étudié, de l'état physiologique de la bactérie, de l'environnement d'étude (in vitro ; conditions physiques et chimiques ; in vivo, organe considéré). L'effet sur les bactéries est (FLANDRIOSet *all.* 1997) :

3.2.1 La bactériostase : correspond à un ralentissement de la croissance bactérienne, pouvant aller jusqu'à l'arrêt de la croissance. Ceci ne vaut que si la bactérie était en phase de croissance avant le contact.

3.2.2 La Bactéricide : certains antibiotiques provoquent, au-delà d'une certaine concentration seuil, l'apparition d'une mortalité bactérienne. Cette bactéricide s'effectue selon deux modalités essentiellement :

- i) l'effet peut être proportionnel à la concentration d'antibiotique (le plus souvent jusqu'à une concentration delà de laquelle il n'y a plus d'accroissement de la létalité)
- ii) l'effet est de type « tout-ou-rien » ; la vitesse de mortalité est maximale dès que la concentration seuil de bactéricidie est atteinte (**FLANDRIOS et *all.* 1997**).

3.3. CMB/CMI

Pour exercer leur effet, bactéricide ou bactériostatique, les antibiotiques doivent se trouver à une concentration suffisante dans le milieu où se fait la croissance bactérienne.

- La concentration minimale inhibitrice (CMI): concentration la plus faible d'un antibiotique capable d'empêcher le développement d'un micro-organisme après 18 à 24h d'incubation à 35°C. C'est une valeur indicatrice du pouvoir bactériostatique.

- La concentration minimale létale ou bactéricide (CMB ou CML) : concentration la plus faible capable d'entraîner la mort d'au moins 99,9% des bactéries d'un inoculum standardisé à 10^5 - 10^6 bactéries/ml (< 0,01% de survivants). C'est une valeur indicatrice du pouvoir bactéricide (**MANGIN, 2016**).

On détermine ainsi l'activité intrinsèque d'un antibiotique selon le rapport CMB/CMI :

- $CMB/CMI \leq 2$ Antibiotique bactéricide ;
- $CMB/CMI = 4$ à 16 Antibiotique bactériostatique ;
- $CMB/CMI > 16$ Bactérie "tolérante" à l'antibiotique (**GRARE, 2009**).

3.4. L'antibiogramme

L'antibiogramme est un examen bactériologique de référence qui consiste à cultiver des bactéries présentes dans un prélèvement pour les identifier et ensuite tester sur les colonies obtenues divers antibiotiques.

Il permet, d'une part, de prédire la sensibilité d'une bactérie à un ou plusieurs antibiotiques dans un but essentiellement thérapeutique mais également de surveiller l'épidémiologie des résistances. Il faut néanmoins avoir à l'esprit que cet examen étudie l'effet des antibiotiques in vitro le plus souvent et dans des conditions de culture normalisées. Il faut donc déterminer des corrélations afin d'apprécier l'efficacité in vivo de l'antibiotique et donc la réussite (ou l'échec) du traitement sur la base de données in vitro (**MANGIN, 2016**).

3.5 La prescription d'un antibiotique

La prescription d'un antibiotique dépend :

- Du site infectieux et donc les possibilités de diagnostic clinique et paraclinique (notamment l'isolement bactériologique) permettant de localiser le site infectieux Initial, c'est-à-dire de choisir les molécules qui y diffusent le mieux.
- De la bactérie et de sa sensibilité dans l'attente des résultats bactériologiques, la qualité de l'antibiothérapie initiale dépend des connaissances épidémiologiques du clinicien. Elle est basée sur la fréquence des germes en cause dans le site infecté avec « présomption bactériologique » basée sur des arguments anamnestiques. Elle intègre l'écologie bactérienne état actuel et évolution de la résistance de ces espèces bactériennes aux différents antibiotiques.
- Du terrain sous-jacent c'est-à-dire les capacités d'absorber, de distribuer d'éliminer et de tolérer l'antibiotiques notamment en fonction des états physiologiques et des états pathologiques. Elle s'appuie sur les expériences cliniques validant la supériorité de certains antibiotiques dans le cadre des infections similaires (antibiotiques des références).
- Doit être le plus efficace tout en étant le moins nocif possible (**MOUTON, 1997**).

Il faut distinguer deux notions :

- le traitement antibiotique empirique : c'est le traitement donné en 1^{re} intention avant que la bactérie ne soit isolée et que les résultats de l'antibiogramme ne soient obtenus. Les antibiotiques utilisés en 1^{re} intention ont souvent un large spectre d'activité.
- le traitement antibiotique après examen bactériologique : le choix de l'antibiotique tient compte des résultats (identification bactérienne et antibiogramme).

Il peut être nécessaire d'associer deux antibiotiques dans le but d'avoir un effet synergique, de réduire la durée totale de traitement par antibiotique, de réduire le risque de développement de bactéries résistantes (**CARUBA, 2015**).

4. Classification

La diversité et la complexité des molécules antibactériennes rendent nécessaire leur classification. Les antibiotiques peuvent être classés selon leurs modes d'action sur les agents infectieux, en fonction des microorganismes qu'ils inhibent ou bien selon leurs structures chimiques. En utilisant ce dernier moyen de classement, nous pouvons distinguer plusieurs familles, elles-mêmes divisées en plusieurs classes à savoir, les aminoglycosides, les β -lactamines, les céphalosporines, les chloramphénicol, les glycopeptides, les lincomycines, les macrolides, les quinolones, les sulfamides, les tétracyclines, les antibiotiques peptidiques, les dérivés de dicétopipérazines, les peptides cycliques,etc (**SMAOUI, 2010**).

4.1 Spectre d'activité

Le spectre d'activité d'un antibiotique représente l'ensemble des espèces bactériennes qui y sont sensibles. Lorsque le spectre est limité à un petit nombre d'espèces bactériennes, celui-ci est qualifié d'étroit. Par contraste, à un spectre dit « large » correspond à un antibiotique actif sur un grand nombre de bactéries (**COUSTÈS, 2017**).

Répartition des espèces en trois classes : espèces sensibles, espèces modérément sensibles (ou de sensibilité intermédiaire) et espèces résistantes.

* Lorsque l'espèce est classée « sensible », elle est composée de souches naturellement sensibles à l'antibiotique, c'est-à-dire inhibées par les concentrations atteintes après administration du médicament aux posologies validées par l'Autorisation de Mise sur le Marché.

* Lorsque l'espèce est classée « modérément sensible » (ou de sensibilité intermédiaire), l'antibiotique est modérément actif sur la majorité des souches appartenant à cette espèce : des résultats cliniques satisfaisants peuvent être observés lorsque les concentrations de l'antibiotique au site de l'infection sont supérieures à la CMI (**HNICH, 2017**).

4.2 Mode d'action

Les cibles des antibiotiques sont impliquées dans les fonctions physiologiques ou métaboliques de la bactérie (GUINOISEAU, 2010). Certains opèrent sur la paroi ou la membrane cytoplasmique des bactéries provoquant ainsi leur destruction. D'autres modifient le métabolisme de l'ADN ou de l'ARN bactérien, la synthèse protéique ou la respiration cellulaire, ou agissent à la fois de plusieurs façons (BRISSEAU, 2018).

4.2.1. Action sur la paroi bactérienne

a. Inhibition de la synthèse des précurseurs du peptidoglycane :

Certains des antibiotiques qui affectent la paroi bactérienne inhibent des enzymes ou séquestrent des substrats impliqués dans les étapes d'assemblage du peptidoglycane (PG). Parmi tous les antibiotiques qui existent, seulement quelques-uns ciblent la biosynthèse du peptidoglycane. Agit en inhibant la synthèse de la paroi bactérienne (MERAZI, 2019).

b. Inhibition du transfert des précurseurs :

La bacitracine est un antibiotique peptidique cyclique qui produit apparemment son activité en inhibant une étape enzymatique cruciale dans la biosynthèse de la paroi cellulaire bactérienne, la déphosphorylation du pyrophosphate C55 isoprenyl. La déphosphorylation du pyrophosphate lipidique est nécessaire pour la biosynthèse de la paroi cellulaire car elle transporte les composants du peptidoglycane des parois des cellules bactériennes en dehors de la membrane interne (MERAZI, 2019).

4.2.2. Action sur le métabolisme des acides nucléiques et de leurs précurseurs

On distinguera les antibiotiques actifs d'une part sur la synthèse des ARN et d'autre part, sur la synthèse des ADN ou de leurs précurseurs. En se liant à l'ARN polymérase, ces antibiotiques bloquent la formation de la chaîne d'ARN messager et par conséquent on assiste à un arrêt de la synthèse protéique (MABCHOUR, 2017).

Ils bloquent la réplication bactérienne par inhibition de la synthèse d'ADN bactérien. Ils ont deux cibles, enzymatiques : l'ADN gyrase (cible préférentielle chez les bactéries à Gram négatif) et la topoisomérase IV (cible préférentielle chez les bactéries à Gram positif). Ce sont des antibiotiques bactéricides (MABCHOUR, 2017).

4.2.3. Action sur le système nécessaire à la synthèse des protéines (les ribosomes)

Les antibiotiques se fixent sur les ribosomes bactériens et inhibent la synthèse des protéines (BATTRAUD, 2017). Ils peuvent bloquer différentes étapes de la synthèse des protéines bactériennes en interférant avec la fonction des facteurs cytoplasmiques ou des ribosomes. Les inhibiteurs qui se lient à la sous-unité ribosomale 30S interfèrent principalement avec l'initiation, bien que certains puissent interférer avec l'association du codon d'ARNm avec l'anti-codon de l'AA-ARNt, altérant ainsi l'allongement (CARLO COCITO et DI GIAMBATTISTA, 1990).

4.2.4. Action sur la membrane cellulaire

Certains antibiotiques ont pour cible la membrane plasmique bactérienne avec une action bactéricide. Ces antibiotiques de type polypeptidique présentent une toxicité lors de leur administration. Ce sont des molécules naturelles produites par des bactéries du genre Bacillus. On peut les diviser en deux sous familles.

a. Les polypeptides tensio-actifs

Il s'agit des polymyxines ou colistines qui sont des antibiotiques cycliques (Figure 05) isolés de Bacillus polymyxa. On dénombre les polymyxines A, B, C, D, E, F, K, M, P, S, et T, mais seulement les polymyxines B et E sont exploitées en thérapeutique.

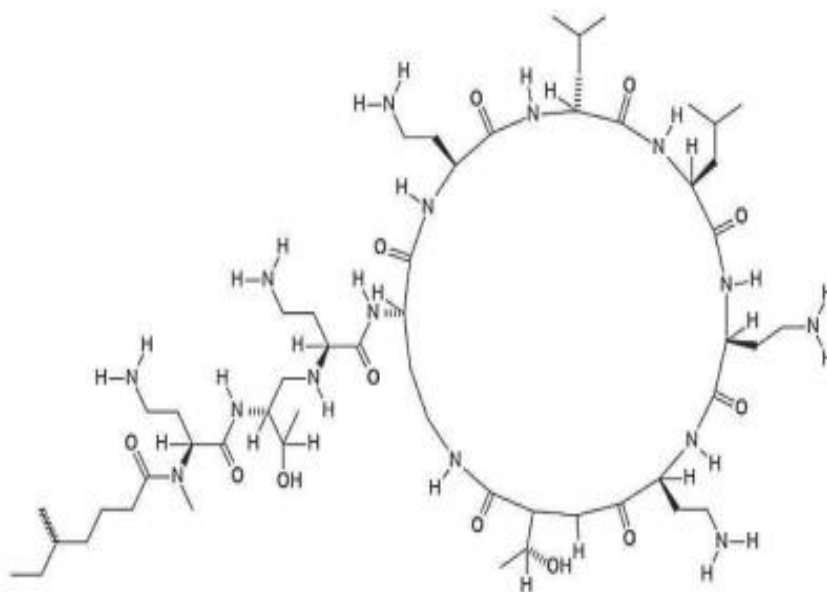


Figure 05. Structure de la polymyxine M (MOROH, 2013)

Ces antibiotiques agissent comme des détergents de par leur caractère amphiphile et s'insèrent parmi les phospholipides membranaires. Cette insertion perturbe la perméabilité de la membrane bactérienne entraînant la mort cellulaire.

b. Les polypeptides non tensio-actifs

Dans ce groupe, on note la tyrocidine, la bacitracine et la gramicidine (**Figure 06**). Ce dernier est un mélange d'antibiotiques composé de gramicidine A (environ 80%), de gramicidine B (6%) et gramicidine C (14%) qui sont produits par *Bacillus brevis*.

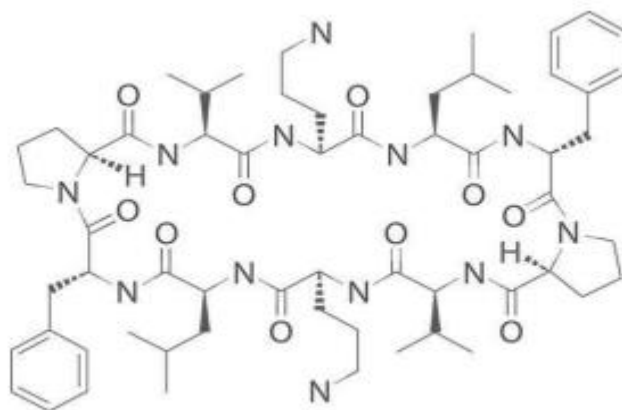


Figure 06. Structure de la Gramicidine (MOROH, 2013).

La structure primaire de la gramicidine est composée d'un ensemble d'acides aminés qui alternent les conformations L- et D-. Cette alternance va entraîner une variété de conformations pour sa structure secondaire en fonction de son environnement. Deux formes existent dont la forme double hélice (ou forme poreuse) et la forme simple hélice (ou forme canal). En s'insérant dans la membrane plasmique, la gramicidine forme des canaux et augmente la perméabilité de la membrane (**MOROH,2013**).

5. Association des antibiotiques

Il est possible d'associer différents antibiotiques afin d'améliorer le plan d'attaque. Ainsi il est possible d'élargir le spectre d'activité, de bénéficier d'un effet synergique ou de diminuer la sélection de souches résistantes. Ces associations sont toutefois « dangereuses » lorsqu'elles ne sont pas réalisées correctement. En effet, les associations peuvent, à terme, entraîner des effets antagonistes et donc diminuer l'efficacité du traitement. C'est le cas notamment lors d'association d'antibiotiques bactériostatiques avec des antibiotiques

bactéricides. A cela s'ajoute le risque d'augmenter la toxicité des antibiotiques(COUSTÈS, 2016).

6. Les principales familles d'antibiotiques

Les principales familles d'antibiotiques utilisés en thérapeutiques humaines correspondant aux familles des β -lactamines, des aminosides, des tétracyclines, des macrolides, des fluoroquinolones et des glycopeptides(CLAVILIER, 2001).

6.1. Les bêta-lactamines

Sont des composés naturels à activité antibiotique produits à l'origine par certaines espèces bactériennes et fongiques. La capacité de production des bêta-lactamines par les espèces fongiques a été acquise par transfert interrègne de la machinerie génétique impliquée dans la voie de synthèse de ces composés.(VASSEUR, 2014)

Les bêtalactamines constituent la famille d'antibiotiques la plus importante, aussi bien par le nombre et la diversité des molécules utilisables que par leurs indications en thérapeutique et en prophylaxie des infections bactériennes. Cette famille, qui regroupe les pénicillines, les céphalosporines, les carbapénèmes et les monobactames, est caractérisée par la présence constante du cycle bêtalactame associé à des cycles et des chaînes latérales variables qui expliquent les propriétés pharmacocinétiques et le spectre d'activité des différents produits. La grande variété de leurs modes d'administration, leur large spectre d'activité antibactérien associé à une action bactéricide, une bonne diffusion tissulaire, une bonne tolérance et un faible nombre d'interactions médicamenteuses expliquent leur popularité et l'importance de leur utilisation, seules ou en associations(CAVALLO et *all.*, 2004).

Les bêtalactamines constituent une famille d'antibiotique caractérisée par la présence d'un élément structural commun, l'azétidine-2-one ou noyau bêtalactame(**figure 07**). Les bêtalactamines se divisent en cinq classes selon leur structure de base : les pénicillines, les céphalosporines, les monobactames, les carbapénèmes et les inhibiteurs des bêtalactamases. Cette dernière classe a la particularité de ne pas avoir d'action anti-bactérienne propre, mais permet d'inhiber les bêtalactamases et ainsi de potentialiser l'action d'une autre bêtalactamine. Les inhibiteurs des bêtalactamases sont donc toujours utilisés en association avec une autre molécule. Leur principal représentant est l'acide clavulanique. Les structures de base des différentes classes (**figure 08**). En dehors des monobactames, le noyau bêtalactame est couplé à un autre cycle propre à chaque classe d'antibiotiques.

Le noyau péname des pénicillines est l'association du noyau bêtalactame et d'un noyau thiazolidine. Le noyau céphène des céphalosporines est l'association du noyau bêtalactame et d'un noyau dihydrothiazine. Enfin, les carbapénèmes ont une structure caractérisée par la présence d'une double liaison et l'absence d'atome de soufre dans le cycle (BOISSON, 2016).

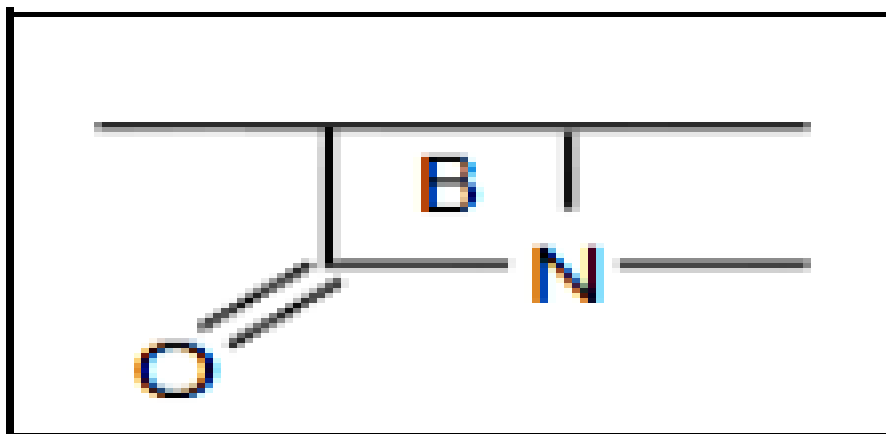


Figure 07. Cycle β -lactame (BOISSON, 2016)

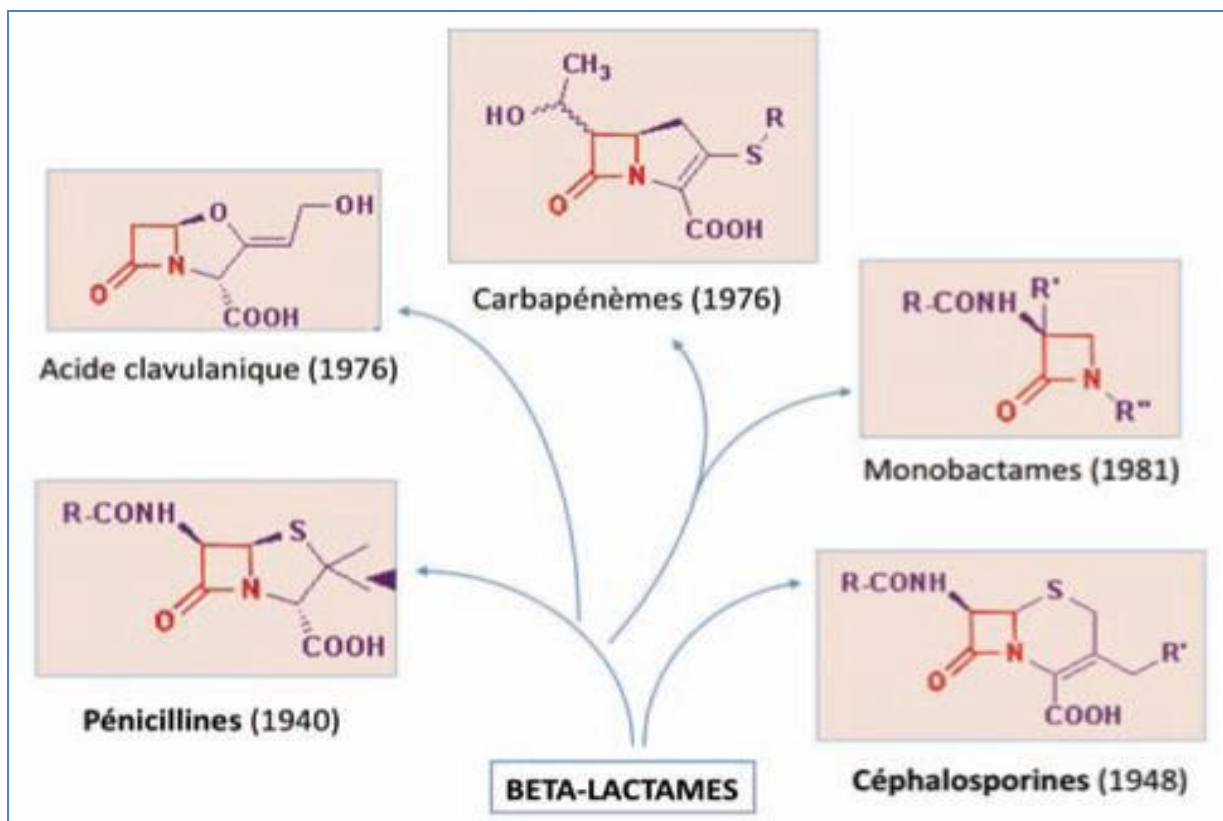


Figure 08. Structure des bêtalactamines (BOISSON, 2016)

L'action antibiotique des bêta-lactamines est portée par leur noyau bêta-lactame. En effet, ce noyau possède une très forte affinité pour le site catalytique des PLP (Protéines de Liaison à la Pénicilline), enzymes essentielles de la synthèse et du remodelage du peptidoglycane bactérien. Les PLP sont des transpeptidases qui interviennent dans la stabilisation du peptidoglycane en formant les liaisons inter-peptidoglycanes. Le peptidoglycane est le constituant principal de la paroi de toutes les espèces bactériennes, et une inhibition de sa synthèse entraîne la mort de la bactérie par choc osmotique (**Figure 09**) (VASSEUR, 2014).

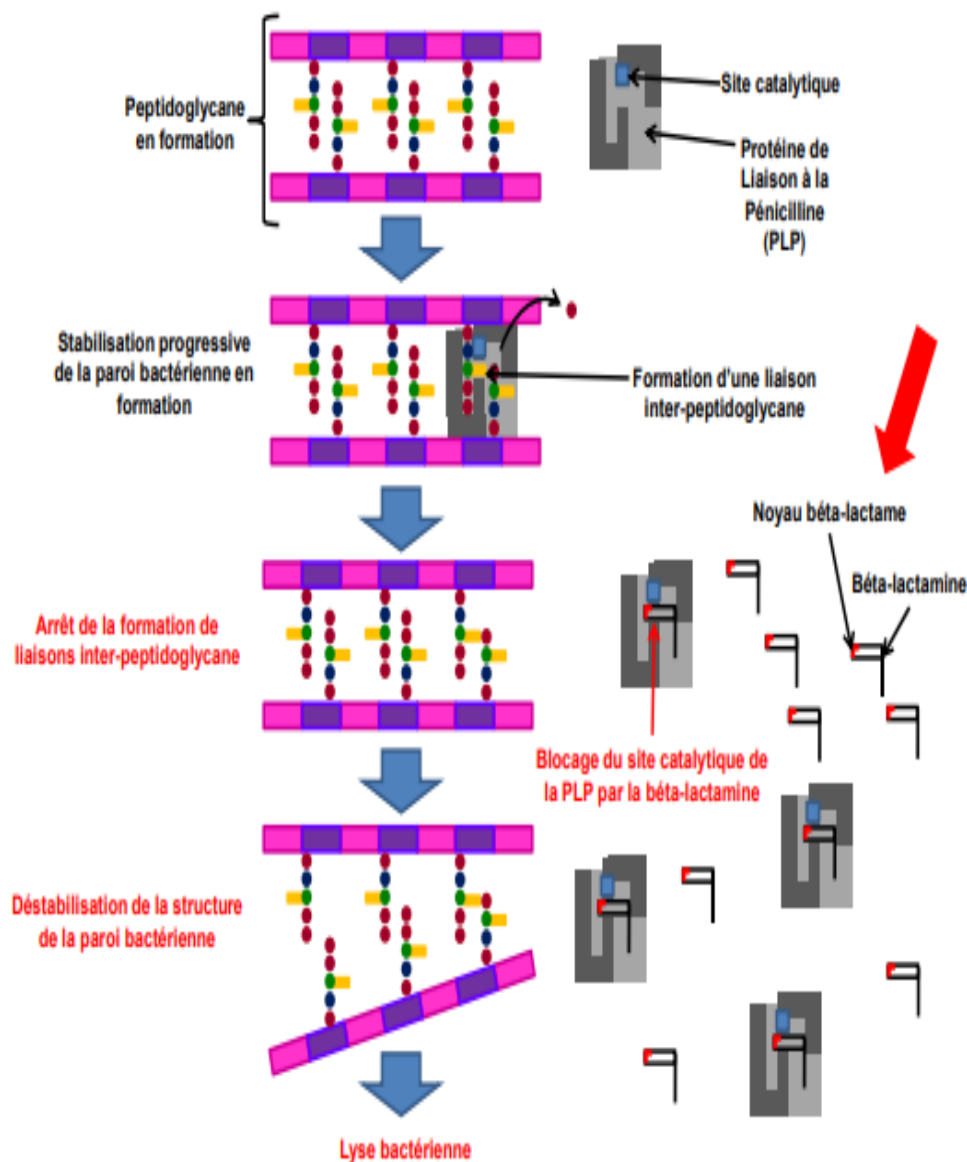


Figure 09. Mode d'action des bêta-lactamines (VASSEUR, 2014)

6.2. Les aminosides :

Agit sur la synthèse protéique des bactéries par fixation sur le ribosome 30S. Ce sont des antibiotiques bactéricides. Ils sont régulièrement utilisés notamment dans le traitement des infections graves à bacilles gram négatif et dans les endocardites. Cette famille d'antibiotique n'est jamais utilisée seule en thérapeutique mais toujours associée à au moins une autre famille d'antibiotiques (bêta-lactamines par exemple), sauf en cas d'infection urinaire (VEYSSIERE, 2019).

6.3. Les tétracyclines :

Introduites pour la première fois en 1948, sont une famille d'antibiotiques de la classe des cyclines à large spectre. Elles possèdent quatre cycles accolés d'où leur nom. Elles sont bactériostatiques contre les bactéries à Gram + et Gram – et capables de pénétrer à l'intérieur des cellules eucaryotes où elles inhibent la traduction des protéines en se liant de manière réversible à la sous-unité 30S du ribosome (DUBARET *all*, 2014).

6.4 Les macrolides

Sont caractérisés par leur structure de base, comprenant un cycle lactonique portant des chaînes osidiques. Ils sont classés selon le nombre de chaînons du cycle, en macrolides à 14 chaînons, à 15 chaînons, à 16 chaînons. Ces antibiotiques inhibent la synthèse protéique des germes cibles par fixation de leur sous-unité ribosomale 50S. Ils sont bactériostatiques (JEAN-FRANÇOIS *et all*. 2002).

6.5 Les fluoroquinolones

Dérivent des quinolones, d'où l'appellation « quinolones de deuxième génération ». Ce sont des antibiotiques de synthèse, qui possèdent toutes un atome de fluor. En empêchant la réplication de l'Acide désoxyribonucléique (ADN) bactérien, elles possèdent une activité bactéricide utilisée en clinique depuis les années 1980. Ce sont des composés qui couvrent presque tous les pathogènes connus, avec une diffusion tissulaire et intracellulaire remarquable. Ainsi les fluoroquinolones constituent une alternative intéressante, en particulier pour lutter contre les organismes résistants aux autres antibiotiques tels que les macrolides ou les pénicillines (CAZES, 2017).

6.6 Les glycopeptides

Sont des antibiotiques naturels découverts dans les années 50. La vancomycine est issue de la fermentation de *Streptomyces* et la teicoplanine de la fermentation d'*Actinoplanes*. Leur action antibiotique provient de l'inhibition de la synthèse du peptidoglycane de la paroi bactérienne. Ce sont les antibiotiques possédant la plus grosse structure : composé d'une partie glucidique associée à des acides aminés. Les glycopeptides étant de grosses molécules, ils ne peuvent pas traverser la paroi des GRAM négatif (résistance naturelle), Ils ont donc une action exclusivement sur "les Gram positifs aérobies et anaérobies (**MANTION BENOÎT, 2017**).

7. Risque lié à l'antibiothérapie

Comme c'est le cas de beaucoup de médicaments, l'efficacité des antibiotiques a pour corollaire de possibles effets indésirables qu'il faut bien connaître afin de mieux les maîtriser. L'un des effets indésirables des antibiotiques le plus fréquent est la diarrhée. Elle est le résultat d'une perturbation de l'équilibre entre les espèces microbiennes qui constituent le microbiote intestinal. Tous les antibiotiques, à des degrés divers, perturbent le microbiote intestinal et plusieurs semaines après le traitement antibiotique, lui sont nécessaires pour revenir à son état d'équilibre. Les antibiotiques peuvent aussi causer des risques osseux et dentaire chez l'enfant, photosensibilisation, ototoxicité, néphrotoxicité, blocage neuromusculaire (effet curarisant), induction enzymatique et coloration rouge urines/larmes en plus de nombreux autres symptômes (**BUXERAUD, 2014**).

Les antibiotiques sont parmi les classes de médicaments le plus souvent impliquées dans les réactions allergiques. Les classes d'antibiotiques les plus souvent associées à des réactions allergiques sont les pénicillines, les céphalosporines et les macrolides (**FOREST, 2016**).

8. Histoire de l'antibio-résistance

Les premières résistances sont apparues en 1940, à la pénicilline G, puis la streptomycine en 1947. Les antibiotiques dérivent de productions naturelles, ainsi les déterminants de la résistance se sont accumulés dans leur environnement d'origine. Il s'est passé seulement une courte période pour que ces déterminants s'incorporent définitivement dans la bactérie, nécessitant alors la création d'autres antibiotiques. La sélection peut être très rapide. La première population résistante a été celle du *staphylocoque aureus* à la pénicilline G passant de 8% en 1945 à 60% en 1949.

Puis les mécanismes de résistance sont identifiés ce qui a permis le développement de pénicillines, de la 2^{ème} génération de glycopeptides et des céphalosporines de 2^{ème} puis 3^{ème} génération (**Bush, 2004**).

On s'est alors dit qu'une combinaison de plusieurs antibiotiques créés pourraient traiter toutes sortes d'infection, et que donc le développement de nouveaux antibiotiques n'étaient plus nécessaire, jusqu'à l'apparition d'une entérobactérie multirésistante ou des pseudomonas multirésistants et les Staphylocoques résistants à la méticilline (**Bush, 2004**).

La description de bactéries résistantes a toujours suivi de près chaque nouvel antibiotique. En 1943, avant même que l'usage de la pénicilline soit autorisé, des bactéries résistantes par production de bêta lactamases avaient été décrites. Des souches résistantes sont ainsi apparues très rapidement pour chaque nouvel antibiotique, et ce, quel que soit le mécanisme développé (**Anonyme, 2009**).

9. Définition de l'antibio-résistance

La résistance bactérienne est retenue lorsqu'un antibiotique perd sa capacité à inhiber efficacement la croissance bactérienne. Autrement dit, les bactéries continuent de se multiplier en présence de concentrations thérapeutiques d'antibiotiques. A ce moment où les microbes deviennent moins sensibles ou résistants, il faut une concentration supérieure à la concentration normale du même médicament pour avoir un effet, condition pas toujours possible in vivo. La résistance aux antibiotiques peut se produire comme un processus de sélection naturelle où la nature permet à toutes les bactéries d'avoir un certain degré de résistance à faible niveau. L'émergence de la résistance aux antimicrobiens a été observée peu de temps après l'introduction de tout antibiotique nouveau (**HNICH, 2007**).

Il existe plusieurs approches et définition de la résistance, L'organisation mondiale de la santé a défini la résistance bactérienne aux antibiotiques dès 1961 de deux façons différentes :

a. 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.

b. 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 (**EL ABDANI, 2016**).

Ces deux définitions ont été complétées par deux autres définitions.

c. 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 (Weiss, 2002).

d. Définition clinique :

Une bactérie est dite « résistante » quand elle échappe à l'action de l'antibiotique supposé actif, prescrit au malade, c'est ce qui 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 (Weiss, 2002).

**CHAPITRE II :
LES
MECANISMES
GENERAUX DE
LA RESISTANCE
AUX
ANTIBIOTIQUES**

1. Conditions d'activité des antibiotiques

Afin de pouvoir exercer son activité antibactérienne, un antibiotique doit :

- Bonne indication : les antibiotiques sont efficaces uniquement pour traiter les infections causées par des bactéries. Ils ne doivent pas être prescrits pour une infection causée par un virus.
- Bonne molécule : une bactérie peut être naturellement résistante ou devenir résistante à certains antibiotiques. Ces antibiotiques seront alors sans effet sur ces bactéries. Pour savoir si un antibiotique sera efficace, une analyse bactériologique avec un antibiogramme peut être nécessaire. Son résultat permet d'adapter le traitement. Une molécule dont l'effet cible au mieux la bactérie en cause sera alors prescrite.
- Bonne dose : la dose d'antibiotique prescrite doit être adaptée au type d'infection mais aussi à la personne ou à l'animal (âge, poids,...). Si la dose est insuffisante risque de ne pas guérir de l'infection et risque d'apparition de résistance bactérienne et si la dose est excessive risque majoré d'effet indésirable.
- Bonne durée : la durée de prescription doit toujours être respectée. Il existe aujourd'hui des traitements courts (dose unique, 3, 5 ou 7 jours) qui sont efficaces et réduisent le risque que les bactéries développent une résistance.

Un traitement antibiotique ne doit jamais être pris ni réutilisé (même pour une infection du même type) sans avis médical et en cas de doute, le prescripteur peut prendre l'avis d'un référent en antibiothérapie (**MONNOYER-SMITH, 2018**).

2. Le phénomène de tolérance aux antibiotiques

Il correspond à une augmentation très marquée de la CMB de l'antibiotique vis-à-vis du germe, alors que son effet bactériostatique semble peu ou pas touché. Les souches tolérantes cessent de se développer en présence d'un antibiotique : elles ne prennent pas d'expansion mais elles ne sont pas tuées. Normalement, l'effet du médicament sur les bactéries tolérantes est suffisant pour stopper leur développement et permettre au système immunitaire de l'organisme de les éliminer. Cependant, lorsque la durée du traitement est trop courte, les cellules tolérantes sont capables de proliférer à nouveau. La tolérance est souvent un précurseur de la résistance (**ZIAI, 2014**).

3. Support de la résistance

On distingue deux types de résistance bactérienne. La résistance naturelle et la résistance acquise.

3.1. Résistance naturelle ou intrinsèque

La résistance naturelle ou intrinsèque représente donc le marqueur d'identité des bactéries (DELAY, 2018). Elle est un caractère d'espèce qui touche toutes les bactéries de l'espèce considérée. Ces souches peuvent très bien n'avoir jamais été en contact avec l'antibiotique en question. Elle est stable, transmise à la descendance (elle a pour support génétique le chromosome bactérien) mais elle n'est pas ou peu transmissible sur un mode horizontal (d'une bactérie à l'autre au sein d'une même espèce ou entre espèces différentes). Cette résistance définit le spectre d'activité des antibiotiques c'est-à-dire représentent donc le spectre d'activité naturel des familles et sous-familles d'antibiotiques. Par exemple, *Pseudomonas aeruginosa* n'est jamais sensible à l'ampicilline (BRISSON, 2018).

Leur patrimoine génétique leur permet de se défendre grâce à plusieurs techniques. La résistance peut être due à la structure de la bactérie (par exemple, les mycoplasmes par leur absence de paroi sont insensibles aux bêta-lactamines) ou à l'impossibilité pour l'antibiotique de pénétrer dans la cellule (les bactéries gram négatives grâce à leur membrane externe sont insensibles à la vancomycine). Ces résistances sont retrouvées dans l'ensemble des souches d'une même famille d'antibiotiques et représentent donc le spectre d'activité naturel des familles et sous-familles d'antibiotiques (COUSTÈS, 2016).

Dans les résistances naturelles, on trouve la capacité de certaine espèce de bactérie à former un biofilm. Il s'agit en effet, d'une protection qu'elles sont capables de synthétiser avec comme caractéristiques, l'augmentation de l'épaisseur des glycanes (pour ralentir la diffusion de l'antibiotique qui sera dilué dans le milieu et plus longtemps exposé aux enzymes de dégradation). Ce biofilm chargé négativement va retenir certains antibiotiques comme les aminosides qui ne pourront pas atteindre leur cible d'action. Le pH du biofilm peut évoluer lui aussi avec pour conséquence une inactivation de certains antibiotiques pH sensible. De plus chez certaines bactéries, les pompes d'efflux ne sont présentes que lorsque ce film est présent, l'antibiotique sera ralenti et exclu de la cellule bactérienne via ces pompes, c'est le cas par exemple d'*E. Coli* (BATTRAUD, 2017).

3.2. Résistance acquise

Résistance acquise s'agit d'un caractère qui ne concerne alors que quelques (ou parfois de nombreuses) souches d'une espèce donnée.

La résistance acquise est moins stable, mais elle se propage souvent de façon importante dans le monde bactérien. La résistance acquise résulte d'une modification du capital génétique de la bactérie, lui permettant de tolérer une concentration d'antibiotique plus élevée que celle qui inhibe les souches sensibles de la même espèce. La résistance acquise a été observée dès le début de l'antibiothérapie mais sa fréquence était initialement faible. La généralisation de l'utilisation des antibiotiques a conduit à une sélection des souches résistantes. Ce phénomène a atteint une telle ampleur que la seule identification bactérienne ne permet plus de prédire le comportement d'une souche isolée vis-à-vis des antibiotiques d'où l'intérêt et la nécessité de réaliser des antibiogrammes (**LONIESKI *et al.*, 2010**).

Dans toute population bactérienne, il existe une faible fraction de germes (1%) ayant une tolérance phénotypique aux antibiotiques. Cette résistance adaptative est due à un phénomène épigénétique. Ces germes particuliers sont appelés « persisters » ou « dormants ». Il a été démontré que ces cellules jouent un rôle dans le caractère récalcitrant des biofilms aux antibiotiques et de la difficulté à traiter certaines maladies chroniques comme la tuberculose (**COUSTÈS, 2016**).

4. Les mécanismes génétiques de la résistance acquise

Le potentiel génétique d'une bactérie est constitué du chromosome et d'un ou de plusieurs génophores facultatifs et extra-chromosomiques, les plasmides. Des gènes sont également portés par des éléments génétiques transposables et par des intégrons. Une bactérie peut ainsi acquérir une résistance aux antibiotiques par deux grands mécanismes génétiques. L'un a pour support le chromosome et définit une résistance chromosomique, l'autre a pour support les plasmides ou les éléments transposables ou les intégrons et ils définissent une résistance extra-chromosomique (**MABCHOUR, 2017**).

4.1. La résistance chromosomique

Elle résulte d'une mutation. C'est un phénomène rare, du au hasard. Il n'est pas provoqué par la présence de l'antibiotique. Mais l'antibiotique révèle la mutation de résistance en sélectionnant les bactéries mutantes résistante (ou plus exactement, en détruisant les autres bactéries de l'espèce, celles restées sensibles à l'action de l'antibiotique). C'est un phénomène indépendant : l'apparition d'une mutation ne favorise pas l'apparition d'autres mutations de résistance à d'autres antibiotiques. La probabilité de deux mutations simultanées est donc très faible (**EMALEU, 2017**).

Cette indépendance des mutations constitue un des meilleurs arguments pour justifier l'association des antibiotiques. Elle est transmissible ; elle est permanente et a donc un caractère héréditaire (transmission sur un mode vertical de bactérie-mère à bactéries-filles). Toutes les mutations ont pour conséquence la perte ou la modification d'une protéine structurale ou enzymatique et une bactérie mutée est souvent contre-sélectionnée en l'absence d'antibiotique (EMALEU, 2017).

4.2. La résistance extra chromosomique : Les plasmides

Deux faits expliquent l'importance de la résistance plasmidique :

1/ la résistance plasmidique est liée à la synthèse de protéines additionnelles et non à une modification des constituants normaux de la bactérie. Les bactéries porteuses de plasmides sont normales alors que les bactéries résistantes par mutation sont souvent fragilisées. Aussi, les bactéries porteuses de plasmides ne sont pas ou peu contre-sélectionnées en l'absence d'antibiotique (LONIESKI *et al.*, 2010).

2/ de nombreux plasmides de résistance sont conjugatifs ou mobilisables ce qui permet un transfert horizontal ; ces transferts sont à l'origine d'une dissémination très importante de la résistance au sein des populations bactériennes ce qui fait qualifier la résistance plasmidique de "contagieuse ou d'infectieuse". Les plasmides de résistance sont susceptibles d'évoluer par acquisition ou pertes successives de déterminants de résistance portés par des éléments génétiques transposables. Les éléments génétiques transposables permettent la dissémination de gènes entre des bactéries phylogéniquement éloignées en permettant l'implantation d'un gène là où celle d'un plasmide échoue. Comme pour la résistance chromosomique, les gènes de la résistance extra-chromosomique ne sont pas induits par l'utilisation des antibiotiques qui se contentent de sélectionner les bactéries porteuses de tels gènes. Il est important de noter que la résistance extra-chromosomique étant souvent une multirésistance, l'utilisation d'un seul antibiotique va sélectionner des bactéries multirésistantes qui ne sont pas contre-sélectionnées en l'absence d'antibiotique (LONIESKI *et al.*, 2010).

5. Les mécanismes biochimiques de la résistance acquise

5.1. Inactivation enzymatique de l'antibiotique

Ce mécanisme est le plus fréquent et concerne toutes les classes majeures d'antibiotiques. Des enzymes, produites par les bactéries, inactivent l'antibiotique en le modifiant ou en l'hydrolysant.

C'est le principal mécanisme de résistance aux β -lactamines et aminosides. Ces enzymes sont capables d'hydrolyser le cycle β -lactame entraînant ainsi l'inactivation de l'antibiotique (ZIAI, 2014).

5.1. A. Les β -lactamases

La première β -lactamase a été découverte en 1940 par E.P. Abraham et E. Chain avant le début de l'utilisation des β -lactamines en clinique. Cette enzyme produite par *Escherichia coli* a été décrite comme étant une « pénicillinase ». Actuellement, plus de 850 β -lactamases ont été décrites, responsables du mécanisme de résistance aux β -lactamines le plus répandu chez les bactéries à Gram négatif (Soroka, 2016).

Les β -lactamases sont des enzymes bactériennes qui hydrolysent la liaison amide du cycle β -lactame des β -lactamines pour donner un acyl-enzyme qui sera ensuite dégradé en acide inactif. L'hydrolyse irréversible du noyau β -lactame entraîne alors l'inactivation de l'antibiotique et la perte totale de son activité antibactérienne. Chez les bactéries à Gram positif les β -lactamases sont sécrétées dans le milieu de culture tandis que chez les bactéries à Gram négatif ces enzymes se retrouvent dans l'espace périplasmique (FAURE, 2009).

La présence de ce type de mécanisme de résistance au sein de souches pathogènes fait poser un risque majeur d'inadéquation thérapeutique et donc d'échec thérapeutique, et est également un facteur de diffusion (JEAN-RALPH, 2009).

Ces enzymes peuvent être présentes de façon constitutive, c'est-à-dire que l'enzyme est fabriquée par la bactérie via sa génétique, elles sont alors exprimées de façon continue par l'espèce. Elles peuvent être également constitutives c'est-à-dire que ces enzymes ne sont sécrétées que si l'antibiotique est présent (BATTRAUD, 2017).

Les β -lactamases catalysent de manière efficace et irréversible l'hydrolyse du pont amide de l'anneau β -lactame des pénicillines, des céphalosporines, des monobactames et des carbapénèmes ; pour donner un acylenzyme qui sera ensuite dégradé en acide inactif (Figure10). Ainsi, les pénicillines sont dégradées en acide pénicilloïque et les céphalosporines en acide céphalosporoïque (LAGHA, 2015).

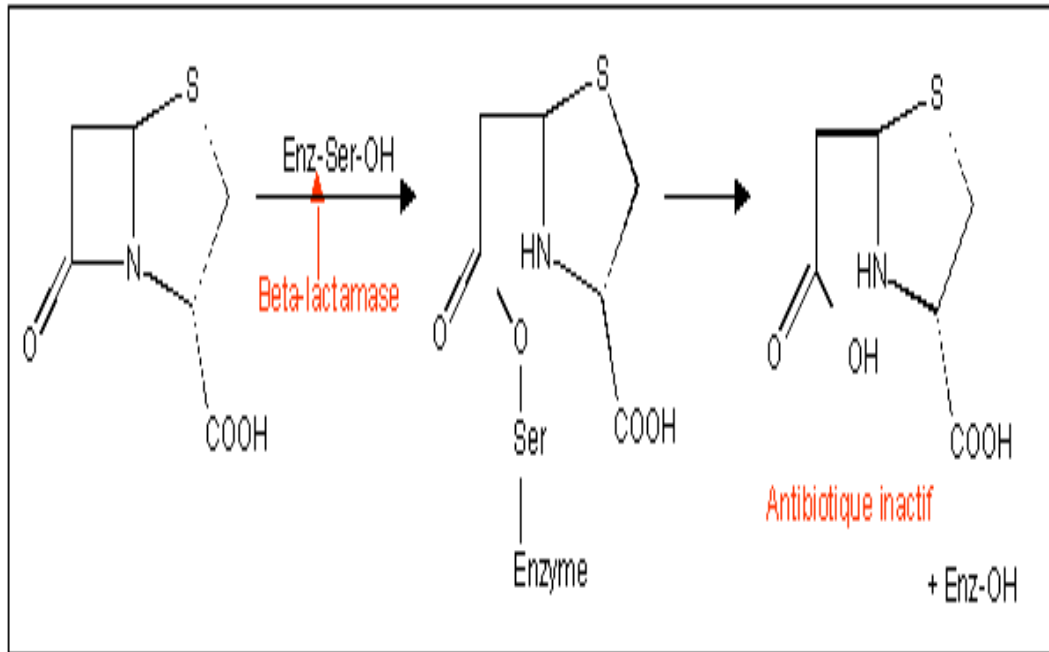


Figure 10. Schéma réactionnel de l'ouverture du cycle β -lactame (LAGHA, 2015)

La différence majeure entre les β -lactamases et les protéines de liaison aux pénicillines (PLP) réside dans la vitesse à laquelle l'acylnzyme est hydrolysé. En effet, si les PLP ne sont capables d'hydrolyser qu'un cycle β - lactame par heure (l'acylnzyme apparaît dans ce cas comme un intermédiaire stable), les β -lactamases les plus efficaces peuvent en hydrolyser 1000 par seconde, rendant l'antibiotique totalement inactif et régénérant l'enzyme pour une nouvelle réaction d'hydrolyse (LAGHA, 2015).

5.2. Altération de la cible bactérienne

La cible de l'antibiotique peut être modifiée par plusieurs processus. Certains sont cités ci-dessous :

- Mutation du gène codant pour cette cible, c'est le cas de la résistance des entérobactéries aux quinolones.
- Modification de la cible via une enzyme synthétisée par la bactérie, c'est le cas de la résistance aux macrolides et lincosamides.
- Surexpression de la cible, c'est le cas de la résistance aux sulfamides et le triméthoprime.

Ces formes de résistances concernent toutes les molécules d'une même famille d'antibiotiques, il s'agit alors d'une résistance croisée pour toutes les molécules de la famille (BRISSEON, 2018).

5.3. Diminution de la perméabilité

Les bactéries peuvent également rendre leurs cibles inaccessibles. Ce mécanisme consiste soit à diminuer la perméabilité membranaire à la pénétration de l'antibiotique soit à rejeter l'antibiotique par phénomène actif d'efflux.

La diminution de la perméabilité membranaire est rendue possible grâce à une mutation des gènes codant les porines membranaires, portes d'entrée des antibiotiques, réduisant leur diamètre et empêchant leur passage dans le milieu intracellulaire.

Le phénomène d'efflux est un mécanisme actif rejetant directement les antibiotiques à l'aide de pompes membranaires spécifiques (MUYLAERT et MAINIL, 2012).

6. Résistance aux antibiotiques par développement de biofilms

La capacité des microorganismes à coloniser les surfaces biotiques et abiotiques est un processus universel. Ce processus conduit à la formation de dépôts plus ou moins structurés, regroupés sous le terme générique de « biofilm ». Ce comportement des bactéries apparaît comme une réponse adaptative à un environnement plus ou moins hostile, ou du moins peu favorable à une croissance sous forme planctonique. Cette « différenciation » bactérienne conduit à des modifications drastiques du comportement cellulaire, avec modification des fonctions métaboliques et de l'expression des facteurs de virulence, ainsi qu'une sensibilité diminuée aux moyens de défense naturels ou non de l'hôte, conférant ainsi aux bactéries de nombreux avantages (KHALILZADEH, 2009).

Un biofilm est constitué de cellules immobilisées sur un support et généralement ancrées dans une matrice de polymères organiques d'origine microbienne. Ce terme de « biofilm » apparaît pour la première fois dans un article scientifique en 1975 dans la revue *Microbial Ecology*. Si le terme existe depuis une quarantaine d'années seulement, les biofilms quant à eux représentent un mode de vie bactérien bien plus ancien, retrouvé notamment dans des fossiles vieux de plus de 3,3 milliards d'années. Ainsi, à la différence des bactéries dites planctoniques, c'est-à-dire libres et en suspension dans un milieu liquide, un biofilm est un regroupement plus ou moins dense et organisé d'individus sur un support solide. Avec plus de 99% des espèces bactériennes capables de s'organiser sous forme de biofilm, ce mode de vie est omniprésent au sein des procaryotes. Preuve de l'avantage stratégique que ce mode de vie confère, la majorité des bactéries dans les milieux naturels se retrouve sous forme de biofilms.

De manière simplifiée, cinq compartiments définissent le biofilm :

Le support, le biofilm basal, le biofilm de surface, la phase liquide dans laquelle le biofilm est immergé, la phase gazeuse (**HAJJOUBI, 2019**).

On distingue cinq étapes dans le mécanisme de formation des biofilms, comme illustrée sur (**la figure 11**).

1. la phase de transport et d'attachement des cellules vers un substrat, ainsi que la création de ce qu'on appelle un film de conditionnement ;
2. l'adhésion des cellules de façon réversible avec la production d'EPS ;
3. le début de la croissance microbienne et de l'évolution de l'architecture du biofilm avec le développement des micro-colonies primaires ;
4. la maturation du biofilm avec le développement des colonies ;
5. le détachement microbien ou le détachement de colonies de biofilm en réponse aux conditions hydrodynamiques.

Suite au détachement, les microorganismes (ou colonies) sont dispersés à nouveau dans le milieu environnant, ou ils peuvent coloniser d'autres portions de la surface (**MEDEIROS, 2016**).

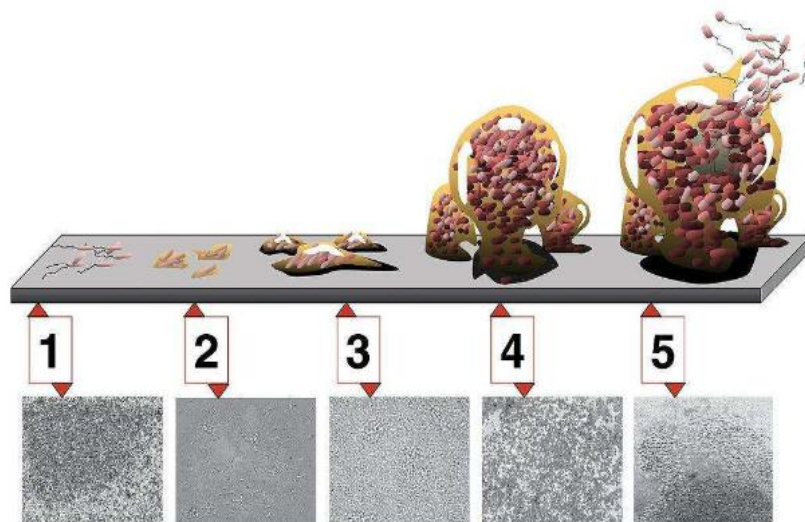


Figure 11. Les différentes étapes de la formation d'un biofilm. A chaque étape correspond une image de développement d'un biofilm de *P. aeruginosa* (MEDEIROS, 2016)

De nombreux problèmes associés au développement des biofilms en milieu médical, ont pour origine leur résistance extrêmement élevée aux agents antibactériens (antibiotiques et désinfectants).

Cette résistance accrue, multifactorielle, est liée aux conditions de vie dans le biofilm (hétérogénéité, accès aux nutriments, oxygène etc.) ; elles modifient les propriétés physiologiques des micro-organismes et induisent des mécanismes de résistance spécifiques qui s'ajoutent aux mécanismes de résistance connus. La résistance élevée des biofilms aux agents antibactériens pourrait également reposer sur la présence d'une sub-population de bactéries résistantes, capables de résister à de fortes concentrations d'antibiotiques (**ROUX et GHIGO, 2006**).

Ainsi, alors que les progrès de la médecine moderne permettent de lutter efficacement contre de nombreuses maladies infectieuses, celles qui sont liées à la présence de biofilms, échappent largement à ce type de traitements. Les antibiotiques sont en effet très peu efficaces contre les biofilms et les symptômes peuvent réapparaître une fois le traitement fini (**ROUX et GHIGO, 2006**).

7. Persistance des bactéries

Il y a persistance du germe dans l'organisme, même en présence de l'antibiotique. En effet lors d'un traitement antibiotique, une petite fraction des cellules bactériennes, dites persistantes, ne sera pas tuée. La persistance étant réversible, ces cellules persistantes pourront revenir dans un état normal une fois le traitement antibiotique terminé. Elles auront alors la capacité de se multiplier et de générer une nouvelle infection. Ce mécanisme de résistance implique la perte ou la diminution structurelle ou fonctionnelle d'un gène. Le métabolisme bactérien diminue alors, et les antibiotiques ciblant en général une étape du métabolisme ont peu d'effet (**ZIAI, 2014**).

8. Les mécanismes de résistances découverts récemment

8.1 La métallo- β -lactamase NDM-1

Cette enzyme a pour la première fois été identifiée en 2008 sur deux souches bactériennes provenant d'un patient suédois d'origine indienne, ayant subi une hospitalisation en Inde l'année précédente. La première souche était une souche de *Klebsiella pneumoniae* isolée à partir d'un prélèvement urinaire. L'autre souche était une souche d'*Escherichia coli* provenant d'un prélèvement fécal. Ces deux souches étaient multirésistantes aux principaux antibiotiques, et l'analyse génétique a permis d'observer la présence du gène de résistance

blaNDM-1 sur des plasmides de différentes tailles, transférables in vitro entre deux souches de bactéries.

Ce gène codait pour une β -lactamase structurellement très différentes des autres, mais capables de la même fonction d'hydrolyse des β -lactamines (ZIAI, 2014).

8.2. *Mycobacterium smegmatis* et le mécanisme de persistance dynamique

Des chercheurs suisses ont publié en 2013 les résultats d'une étude réalisée sur ce germe, proche de la bactérie responsable de la tuberculose, *Mycobacterium tuberculosis*.

Ils ont découvert, après observation microscopique, que des bactéries persistaient en présence de molécule d'isoniazide, non en ralentissant leur métabolisme comme observé habituellement avec les autres bactéries, mais en continuant de se diviser. Ce résultat n'était qu'apparent, et était en fait l'expression d'un état dynamique équilibré entre la division de cellules et la mort d'autres cellules. Les cellules qui résistaient à l'isoniazide sont en fait celles dont le rythme de production de l'enzyme KatG est le plus lent. Cette enzyme est une catalase-peroxydase qui active l'isoniazide, celui-ci étant une prodrogue. Les biologistes ont montré que chaque bactérie produit cette enzyme de façon intermittente et aléatoire. Des phases de production peu fréquentes favoriseraient alors la résistance du fait qu'elles ne permettraient pas d'atteindre une quantité d'antibiotique activée létale pour la population bactérienne (ZIAI, 2014).

9. La réponse SOS bactérienne : une voie efficace d'acquisition de résistance aux antibiotiques.

Les bactéries vivent dans des environnements changeants et sont constamment exposées à différents stress (stress oxydatif, carences nutritives, changement de pH ou de température) et aux agents endommageant leur ADN (rayonnements UV, antibiotiques). Pour s'adapter et survivre à ces stress, les bactéries ont développé plusieurs stratégies, dont des systèmes de régulation, qui consistent en un changement de l'expression de gènes et du métabolisme. Pour maintenir l'intégrité structurale de la molécule d'ADN, les bactéries possèdent des voies de réparation de leur ADN, capables de reconnaître et de réparer des nombreux types de lésions (BABOSAN, 2018).

Décrite par Miroslav Radman, en 1975, la réponse SOS est l'un des principaux mécanismes de défense bactérien contre des agents génotoxiques qui endommagent l'ADN ou

inhibent la réplication. De nombreuses études ont été menées pour étudier ce mécanisme de défense, ainsi que les acteurs moléculaires impliqués (BABOSAN, 2018).

Depuis une quinzaine d'années, des études ont aussi montré que certains antibiotiques pouvaient favoriser l'acquisition de résistances *via* l'induction d'un mécanisme impliqué dans l'adaptation des bactéries aux conditions drastiques de l'environnement : la réponse SOS.

La réponse SOS est induite lorsque des quantités anormales d'ADN simple brin (ADNsb) sont ressenties dans la cellule, suite à un dommage à l'ADN ou lorsque des régions ADNsb se forment pendant la réparation de l'ADN ou lors d'arrêts de la réplication suite à une lésion. Les deux protéines clés dans la régulation du système SOS sont : le répresseur LexA et l'activateur RecA (sous forme de filament nucléoprotéique). Ces deux protéines fonctionnent ensemble pour réguler l'expression d'un ensemble de gènes définis comme appartenant au régulon SOS (BABOSAN, 2018).

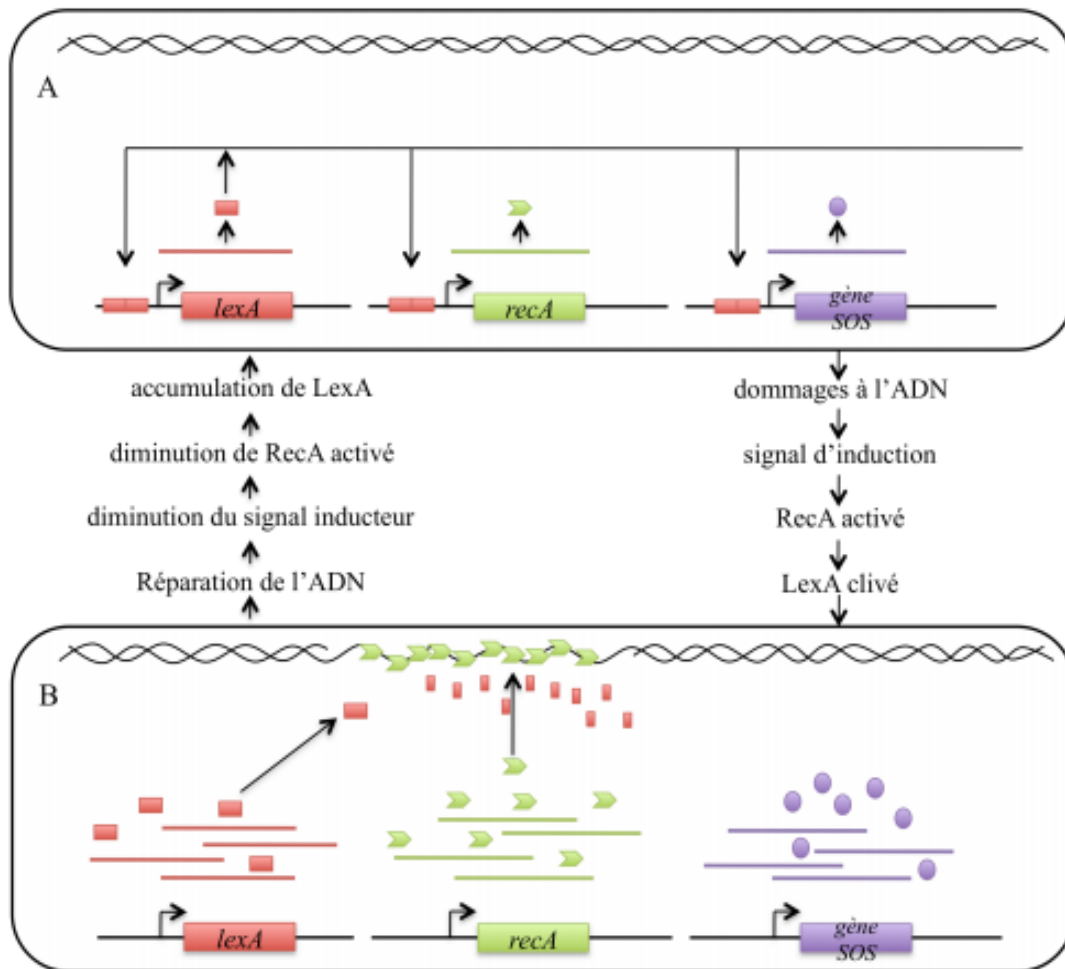


Figure12. Représentation du mécanisme de régulation du régulon SOS (GUERIN, 2010)

Etat non induit : la bactérie ne subit aucun dommage (ADN intact) LexA réprime l'expression des gènes du régulon SOS. Ces gènes expriment un faible taux de protéines, de cette façon RecA est présent de façon constitutive dans la bactérie non induite. B. Etat induit : après la formation d'ADN endommagé (ADNsb), l'activité co-protéase de RecA est activée par liaison à l'ADN simple brin. L'interaction avec la protéine LexA conduit à l'autoprotéolyse de LexA l'empêchant ainsi d'exercer son rôle de répresseur. Les gènes qui étaient sous contrôle de LexA sont déréprimés, cependant leur cinétique d'expression peut ne pas être la même certains gènes étant plus fortement réprimés que d'autres. Quand le signal inducteur disparaît (réparation des lésions de l'ADN), le taux de RecA décroît, LexA s'accumule et rétablit la répression sur les gènes SOS (**GUERIN, 2010**).

De nombreux agents exogènes ou endogènes peuvent induire la réponse SOS, que ce soit de façon directe (*via* un dommage à l'ADN) ou indirecte (**Figure 13**). Plusieurs antibiotiques, comme la ciprofloxacine (CIP), l'ampicilline (AMP) ou le triméthoprime(TMP), sont connus pour induire directement, à des concentrations sous-inhibitrices, la réponse SOS chez divers microorganismes. Différentes études montrent que l'induction (ou le niveau d'induction) de la réponse SOS par les antibiotiques semble dépendre de la bactérie et de l'antibiotique. En effet, les aminoglycosides (AG), la TCN et le chloramphénicol (CAM) induisent la réponse SOS chez *Vibrio cholerae* mais pas chez *Escherichia coli* alors que d'autres molécules (CIP, AMP, TMP) sont inductrices dans les deux espèces .De même, la surexpression de gènes du régulon SOS chez *Pasteurella multocida* a été observée après traitement par l'enrofloxacin (quinolone) mais pas par l'amoxicilline. Il est donc difficile d'établir des généralités sur les capacités d'induction de la réponse SOS par tel ou tel antibiotique chez telle ou telle bactérie (**DA RE et PLOY, 2012**).

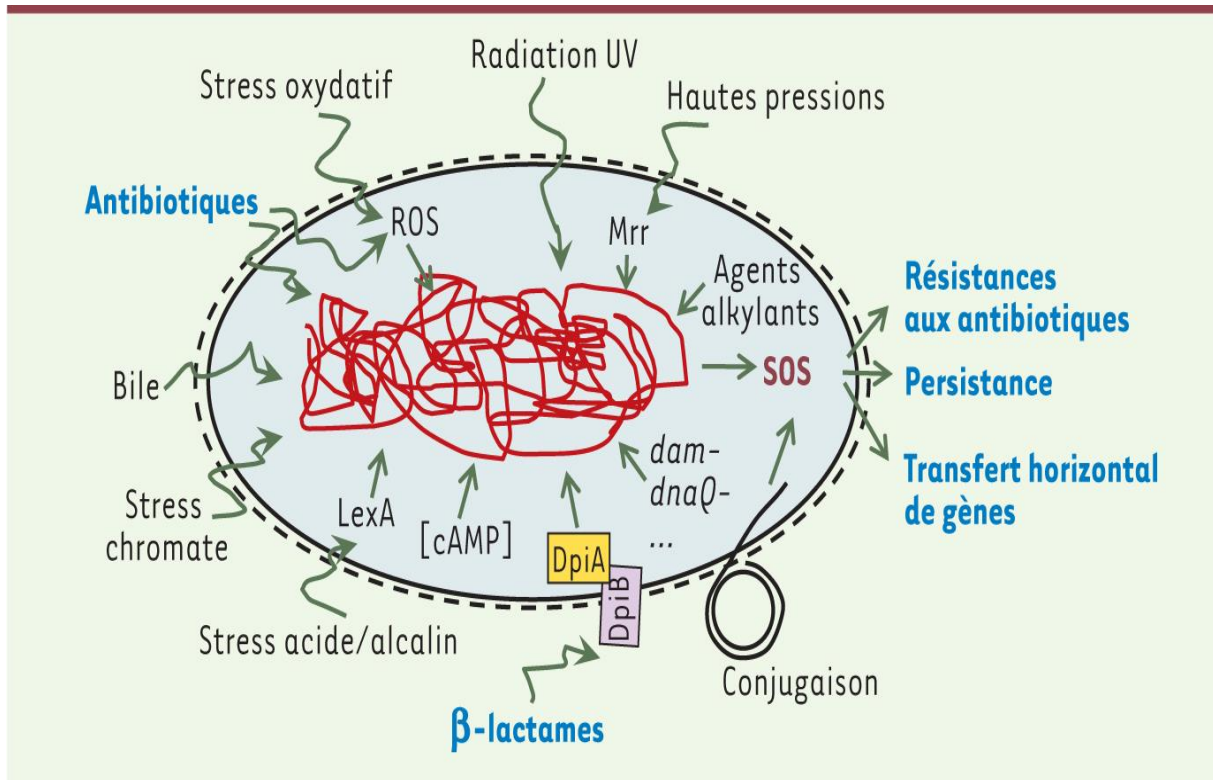


Figure 13 .Signaux et mécanismes induisant la réponse SOS (DA RE et PLOY, 2012)

Certains antibiotiques (fluoroquinolones [FQ], AG, métronidazole, b-lactamines) peuvent aussi induire indirectement la réponse SOS par production de dérivés réactifs de l’oxygène (ROS) qui induisent chez la bactérie un stress oxydatif. Les ROS, comme le superoxyde ou les radicaux hydroxyles, vont provoquer des dommages à l’ADN, ce qui pourra alors activer la réponse SOS et ainsi conduire à l’apparition de résistances (DA RE et PLOY, 2012). Les liens entre réponse SOS et résistances aux antibiotiques peuvent être dus :

- à une augmentation de la fréquence de mutations suite à l’activation de la réponse SOS, pouvant conduire à l’apparition de résistances aux antibiotiques (impermeabilité, modification de cible, etc.);
- à l’expression de gènes de résistance normalement réprimés par LexA ;
- à des transferts d’éléments génétiques hébergeant des gènes de résistance (DA RE et PLOY, 2012).

10. La multi résistance, la résistance croisée et la résistance associée

Les bactéries sont dites multi-résistantes, ou BMR, aux antibiotiques lorsque du fait de l’accumulation de résistances acquises à plusieurs familles d’antibiotiques, elles ne sont plus

sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotiques utilisables en thérapeutique (résistance à plus de 3 familles différentes).

Les BMR les plus souvent détectées en microbiologie par ordre de fréquence sont les entérobactéries avec les bêta-lactamase à spectre étendu ou élargi (BLSE), *Staphylococcus aureus* méticilline-résistant ou SARM et l'entérocoque *Enterococcus faecium* vancomycine-résistant ou VRE (VEYSSIERE, 2019).

La résistance croisée résulte de la présence d'un seul mécanisme biochimique et concerne des antibiotiques appartenant ou non à la même famille, comme par exemple la résistance aux macrolides-lincosamides-streptogramines, conférée par la méthylation de l'ARN 23S (FOSSEPREZ, 2013).

La résistance associée est liée à plusieurs mécanismes (plusieurs gènes de résistance impliqués) et concerne des antibiotiques appartenant à différentes familles ; ces gènes peuvent être portés par un plasmide par exemple (FOSSEPREZ, 2013).

11. Transmission de l'antibiorésistance

11.1 Transmission par mutation

De manière rare et spontanée, des mutations chromosomiques peuvent avoir lieu au niveau du génome bactérien. Si une de ces mutations permet l'acquisition d'une résistance à un antibiotique, celui-ci en créant une pression antibactérienne révèle cette résistance. Si la mutation est viable, elle est alors transmise aux cellules filles (transmission verticale) par reproduction bactérienne. La transmission est alors exclusivement héréditaire et ne concerne généralement qu'un seul antibiotique (BRISSON, 2018).

Néanmoins, cette mutation n'est un avantage pour la bactérie que si elle est en présence d'antibiotique. En effet, les mutants sont souvent plus fragiles et perdent de leur virulence. On parle de « coût biologique » qui serait dû à une synthèse supplémentaire de protéines a priori non essentielles en absence d'antimicrobien (FEREMBACH, 2018).

Il a été montré que l'apparition de ces mutations n'est pas dépendante de la présence ou de l'absence d'antibiotique ; néanmoins, même accompagnée de ce coût biologique, la bactérie développe très fréquemment des mutations compensatrices permettant de réduire ce fardeau et de retrouver sa compétitivité (COUSTÈS, 2016).

11.2. Transmission horizontale : échange de matériel génétique

Les plasmides jouent un rôle fondamental dans la dissémination horizontale de l'antibiorésistance. Ce sont des molécules d'ADN non chromosomique situées dans le cytoplasme bactérien. Ils peuvent facilement sortir de la bactérie et être transférés dans une bactérie voisine grâce à leur petite taille. Ils sont principalement retrouvés chez les entérobactéries. Un autre type de plasmide d'antibiorésistance a également été retrouvé plusieurs années après, ce qui illustre bien la notion d'une certaine persistance environnementale de la résistance. Ainsi, ce support plasmidique offre la possibilité d'une réelle dynamique transversale de dissémination inter-bactérienne (**Guillot, 1989**).

Il existe trois mécanismes de transferts horizontaux chez les bactéries : la transformation, la conjugaison et la transduction. Ces transferts peuvent se faire entre des bactéries d'une même famille mais également entre des bactéries appartenant à des familles différentes (**Tremblay, 2012**).

CHAPITRE III : LA LUTTE CONTRE L'ANTIBIO- RESISTANCE

1. Les différentes politiques internationales et nationales

1.1 Au niveau international

Premier rapport de l'OMS sur la résistance aux antibiotiques: une menace grave d'ampleur mondiale en 2014 (**TALI MAAMAR, 2018**)

L'OMS accorde une grande priorité à la lutte contre la résistance aux antibiotiques. Un Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens, qui inclut la résistance aux antibiotiques, a été approuvé par l'Assemblée mondiale de la Santé en mai 2015. Il vise à préserver notre capacité de prévenir et traiter les maladies infectieuses à l'aide de médicaments sûrs et efficaces.

Ce plan d'action mondial définit 5 objectifs stratégiques:

- Améliorer la sensibilisation et la compréhension du phénomène de résistance aux antimicrobiens;
- Renforcer la surveillance et la recherche;
- Réduire l'incidence des infections;
- Optimiser l'usage des agents antimicrobiens;
- Consentir des investissements durables pour combattre la résistance aux antimicrobiens (**OMS, 2020**).

En septembre 2016, les Chefs d'État réunis lors de l'Assemblée générale des Nations Unies se sont engagés à adopter une approche coordonnée pour s'attaquer aux causes fondamentales de la résistance aux antimicrobiens dans plusieurs secteurs, en particulier la santé humaine, la santé animale et l'agriculture. L'OMS aide ses États Membres à élaborer leurs propres plans d'action nationaux pour lutter contre la résistance aux antimicrobiens (**OMS, 2020**).

L'OMS a dirigé plusieurs initiatives pour combattre la résistance aux antimicrobiens.

1. Semaine mondiale pour un bon usage des antibiotiques

Cette semaine est organisée en novembre de chaque année, depuis 2015, sur le thème «Antibiotiques : à manipuler avec précaution». Cette campagne mondiale pluriannuelle est l'occasion d'organiser des activités chaque année plus nombreuses (**OMS, 2020**).

2. Système mondial de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (GLASS)

Ce système soutenu par l'OMS facilite l'application d'une approche standardisée de la collecte, de l'analyse et de la communication des données sur la résistance aux antimicrobiens au niveau mondial, afin de soutenir la prise de décisions et de motiver les actions locales, nationales et régionales (OMS, 2020).

3. Partenariat mondial pour la recherche-développement d'antibiotiques (GARDP)

Le GARDP est une initiative commune de l'OMS et de l'Initiative sur les médicaments pour les maladies négligées (DNDi) destinée à favoriser la recherche-développement dans le cadre de partenariats public-privé. D'ici à 2023, ce partenariat vise à mettre au point et à proposer jusqu'à 4 nouveaux traitements grâce à l'amélioration des antibiotiques existants et à la mise plus rapide sur le marché d'antibiotiques nouveaux (OMS, 2020).

d. Groupe de coordination interorganisations sur la résistance aux antimicrobiens (IACG)

Le Secrétaire général de l'Organisation des Nations Unies a créé l'IACG en vue d'améliorer la coordination entre les organisations internationales et de garantir une action mondiale efficace pour contrer cette menace à la sécurité sanitaire. L'IACG, coprésidé par le Vice-Secrétaire général de l'ONU et par le Directeur général de l'OMS, est composée de représentants de haut niveau des institutions des Nations Unies concernées, d'autres organisations internationales et d'experts de différents domaines (OMS, 2020).

1.2 Au niveau national

En 1999 la création du réseau algérien de la surveillance de la résistance aux antibiotiques Algerian Antimicrobial Resistance Network A.A.R.N. (TALI MAAMAR, 2018).

En 2002 la décision ministérielle (MSPRH) portant sur la création du réseau national de surveillance de la résistance aux antibiotiques (24 laboratoires médicaux et 8 laboratoires vétérinaires (INMV)) (TALI MAAMAR, 2018).

Arrêté ministériel n°85 du 25 Juin 2013 relatif à l'organisation du Réseau National de la Surveillance de la Résistance des Bactéries aux Antibiotiques (TALI MAAMAR, 2018).

Et d'informer que dans le cadre de la riposte à ce grave problème de santé publique, un projet de plan d'action mondial a été élaboré, lors de la 68e Assemblée mondiale de la santé, en mai 2015. Les Etats membres ont adopté une résolution invitant à mettre en œuvre ce plan, à savoir le renforcement des connaissances et les bases factuelles par la surveillance et la recherche, réduire l'incidence des infections, optimiser l'usage des agents antimicrobiens et garantir des investissements durables pour combattre la résistance aux antimicrobiens. Dans ce cadre, va-t-il ajouté, tous les Etats membres de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), dont l'Algérie, ont réaffirmé leur engagement à élaborer et mettre en œuvre leurs plans d'action nationaux sur la résistance aux antimicrobiens, sur la base du plan d'action mondial. Il a signalé que le plan national d'action va renforcer le dispositif, déjà mis en place par le ministère de la Santé, à travers le réseau algérien de surveillance de la résistance aux antibiotiques, avec comme laboratoire de référence le laboratoire de l'IPA et celui mis en place par le ministère de l'Agriculture, à savoir le Réseau vétérinaire de surveillance de la résistance aux antibiotiques **(ELWATAN, 2017)**

L'Algérie dispose maintenant d'un ancrage juridique, à travers la promulgation récente du décret exécutif 17-310 du 24 octobre 2017 portant «création, missions, organisation et fonctionnement du comité national multisectoriel de lutte contre la résistance aux antimicrobiens pour l'élaboration et la mise en œuvre du plan d'action national». Il a annoncé, à cette occasion, que la célébration de cette Journée nationale de lutte contre la résistance aux antimicrobiens sera institutionnalisée par arrêté ministériel et célébrée chaque année le 13 novembre, durant la célébration de la Semaine mondiale sur la résistance aux antimicrobiens. **(ELWATAN, 2017)**.

2. Réduire la consommation d'antibiotiques

La résistance bactérienne aux antibiotiques est le fruit de multiples facteurs, dont la consommation d'antibiotiques humaine qui est certainement le déterminant majeur. De nombreuses études ont montré le lien entre une consommation antibiotique importante et un niveau de résistance bactérienne plus élevé. La résistance bactérienne est également liée à un mésusage des antibiotiques **(MULLER, 2017)**.

Ainsi, l'analyse des niveaux de consommation antibiotique et de résistance peut permettre d'identifier la problématique liée à la résistance au niveau local, et de proposer des actions d'amélioration.

En effet, si le niveau de résistance est élevé mais que la consommation antibiotique est moyenne, cela laisse supposer qu'il s'agit surtout de résistance importée, et qu'il faut cibler la transmission croisée. En revanche, si la résistance est élevée et que le niveau de consommation antibiotique l'est aussi, il faut plutôt axer sur des mesures de bon usage des antibiotiques (MULLER, 2017).

3. Recherche de nouvelles perspectives thérapeutiques

3.1 De nouveaux antibiotiques

Le développement de nouvelles molécules a permis d'ignorer l'apparition des résistances bactériennes, force est de constater que ces résistances commencent à générer des problèmes thérapeutiques aussi bien en milieu hospitalier qu'en milieu communautaire et risquent, à terme, d'aboutir à de véritables impasses thérapeutiques. Si un usage raisonné des antibiotiques existants et des mesures strictes d'hygiène hospitalière sont sans conteste indispensables pour limiter l'émergence et la transmission de bactéries résistantes, il apparaît aujourd'hui plus que jamais nécessaire de poursuivre le développement de nouveaux antibiotiques (SCHOINDRE et BERNARD, 2005).

Des espèces bactériennes développent des mécanismes de défense vis-à-vis chaque antibiotique par plusieurs mécanismes. Sont surtout visées les bactéries à Gram négative devenues BMR (bactéries multirésistantes à plusieurs antibiotiques). Aujourd'hui, les progrès qu'on croyait avoir réalisés dans la lutte contre les bactéries sont anéantis par la résistance aux antibiotiques. Ce phénomène est devenu alarmant, pouvant conduire à des problèmes de prise en charge et d'impasse thérapeutique pour le traitement des patients. Selon l'OMS, ce phénomène est qualifié de « problème de santé publique et une grave menace qui touche tous les pays » (LEMAOUI *et al.*, 2017).

La première étape pour affronter le problème de la résistance est l'amélioration de la structure des anciens antibiotiques mais chaque jour, les bactéries ont développé de nouvelles techniques de résistance c'est pourquoi la recherche de nouvelles molécules est inévitable (LEMAOUI, *et al.*, 2017).

Au total, il apparaît que les besoins de nouveaux antibiotiques sont réels et, dans ce contexte, le désengagement de nombreuses firmes pharmaceutiques de la recherche de molécules anti-infectieuses à l'occasion des restructurations récentes est préoccupant (SCHOINDRE et BERNARD, 2005).

3.2. Modification de la structure des anciens antibiotiques

Une part importante des recherches anti-infectieuses menées à ce jour est toujours axée sur les efforts de la chimie thérapeutique pour améliorer l'activité ou le profil des classes existantes. Ces efforts montrent que, malgré le fait que de nombreuses classes soient utilisées depuis plus de 50 ans, avec les modifications correctes, la génération suivante peut encore se révéler efficace. Des modifications logiques et systématiques de ces composés peuvent augmenter le spectre d'activité et contrer les mécanismes de résistance bactérienne. (MARRI, 2019).

3.3 Les nouveaux inhibiteurs de bêta-lactamases

Ils sont tous associés à d'anciennes bêta-lactamines (C3G, carbapénème ou monobactame) Et le plus important de ces nouveaux inhibiteurs sont Méropénème-varbobactam, Ceftolozane-tazobactam, Imipénème-relebactam, Aztréonam-avibactam et Ceftazidime-avibactam. . (MARRI, 2019).

3.4 Association des antibiotiques avec d'autres molécules.

3.5 Huiles essentielles

Les huiles essentielles s'agissent d'un extrait pur et naturel provenant de plantes aromatiques. Elle concentre l'essence de la plante, autrement dit son parfum. Il s'agit de substances odorantes, volatiles, de consistance huileuse, très concentrées, offrant une forte concentration en principes actifs .Il faut ainsi une très grande quantité de plantes fraîches pour obtenir quelques millilitres d'huiles essentielles. (LAKHDAR, 2015).

Depuis l'antiquité, les extraits aromatiques de plantes ont été utilisés dans différentes formulations, comme les médicaments et la parfumerie. Les huiles essentielles ont été considéré comme agents antimicrobiens les plus efficaces dans ces plantes. Les qualités microbiologiques des plantes aromatiques et médicinales sont connues. Toutefois, la première mise en évidence de l'action des huiles essentielles contre les bactéries a été réalisée en 1881 par Delacroix. Depuis, de nombreuses huiles ont été définies comme antibactériennes Leur spectre d'action est très étendu, car elles agissent contre un large éventail de bactéries, y compris celles qui développement des résistances aux antibiotiques. Cette activité est par ailleurs variable d'une huile essentielle à l'autre et d'une souche bactérienne à l'autre. Elles peuvent être bactéricides ou bactériostatiques .

Leur activité antimicrobienne est principalement fonction de leur composition chimique, et en particulier de la nature de leurs composés volatils majeurs. Les huiles essentielles agissent aussi bien sur les bactéries à Gram positif que les bactéries à Gram négatif. Toutefois, les bactéries à Gram négatif paraissent moins sensibles à leur action et ceci est directement lié à la nature de leur paroi cellulaire. (TOURE, 2015).

3.6 Anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux sont un ensemble d'anticorps tous identiques, qui ne reconnaissent qu'un seul antigène. Ils proviennent d'un clone de lymphocytes B, c'est à-dire d'un groupe de cellules issues d'un lymphocyte B unique (HRIROU, 2011).

Ces AcM chimériques et humanisés présentent de nombreux avantages en immunothérapie passive par anticorps: ils permettent notamment d'augmenter l'activité biologique, en améliorant la demi-vie de circulation et en réduisant l'immuno-génécité chez l'homme(DAVERTON, 2013).

3.7 Utilisation de la nanotechnologie.

Les nanomédicaments constituent une approche intelligente dans l'amélioration des traitements de nombreuses maladies sévères. Il s'agit d'une administration de médicaments à l'aide des nanovecteurs. Ces derniers permettent de transporter et de libérer le principe actif au niveau de sa cible pharmacologique. Cette approche augmente par conséquent l'efficacité des médicaments et limite leurs effets indésirables en modulant le parcours pharmacocinétique ainsi que la biodisponibilité. Actuellement, il existe différents systèmes de vectorisation, principalement à base de liposomes ou de nanoparticules constitués le plus souvent de polymères naturels biocompatibles. . (MARRI, 2019).

3.8 Nouveaux vaccins en cours de développement.

Les vaccins sont des alternatives prometteuses aux antibiotiques. À ce jour, Il n'y a pas de vaccin mis sur le marché contre les principaux agents infectieux responsables des infections associées aux soins. Dans cette partie, nous allons faire le point sur le développement clinique des vaccins anti-*Staphylococcus aureus*, anti-*Clostridium difficile* et anti-bactéries gram-négatif. . (MARRI, 2019).

3.9 Utilisation des ARN interférents

Une autre stratégie prometteuse de lutte contre la résistance aux antibiotiques fait appel à l'utilisation des courts fragments d'ARN de synthèse, appelés ARN interférents. Le principe consiste à trouver dans l'ADN ou l'ARN d'une bactérie certains sites qui contrôlent la synthèse des protéines responsables de la résistance aux antibiotiques, comme par exemple, les gènes qui codent pour les bêta-lactamases. On synthétise alors des segments d'ARN d'une vingtaine de paires de bases capables de se lier exclusivement avec ces sites. Cette liaison spécifique aboutit au blocage la synthèse des protéines impliquées dans la résistance (MARRI, 2019).

3.10. Inhibition de transfert des plasmides.

Les bactéries possèdent des mécanismes permettant le transfert de gènes à d'autres bactéries sous forme de plasmides, des molécules d'ADN surnuméraire distincte de l'ADN chromosomique. Ainsi, l'acquisition d'une résistance aux antibiotiques chez une bactérie peut être transmise aux autres en raison de la croissance rapide. De ce fait, l'inhibition du transfert de matériel génétique entre les souches bactériennes a été discutée comme une stratégie afin de limiter la résistance aux antibiotiques (MARRI, 2019).

3.11. Contrôle de l'activité ribo-régulateur.

Les ribo-régulateurs agissent soit en stoppant la synthèse de molécules essentiels qui sont en excès, soit en activant leur synthèse lorsque celles-ci sont en manque. L'idée de contrôler l'activité des ribosomes impliqués dans la synthèse des protéines de résistance a été proposée en 2007 comme une stratégie de lutte contre cette résistance. (MARRI, 2019).

3.12. Les peptides anti microbiens

Les peptides anti microbiens sont de petites molécules à caractère anti infectieux. Plus de 400 ont été décrits dans la littérature, mais ce sont les peptides cationiques et plus particulièrement ceux issus des mammifères ou d'origine humaine qui intéressent le plus les chercheurs. Parmi ceux-ci, on trouve les défensines la cathélicidine, l'histatine, l'indolicidine par exemple qui peuvent être utilisés lors d'infections pulmonaires, cutanées ou digestives.

Ces peptides interagissent rapidement avec la membrane bactérienne provoquant la lyse de cette dernière et donc la mort de la bactérie. Ces petites molécules dont la synthèse est réalisable à coût raisonnable peuvent agir en synergie d'action avec les antibiotiques. Parmi les problèmes rencontrés pour leur utilisation, notre tube digestif fourni des protéases qui peuvent détruire ces peptides, de plus il est possible d'observer des résistances tout comme pour les antibiotiques, les bactéries sont capables de s'adapter pour survivre.

3.13 Transfert du microbiote

Les traitements par antibiotiques ont un impact sur le microbiote intestinal qui peut être à l'origine de la sélection d'une bactérie pathogène, le *Clostridium difficile* responsable de colites pseudomembraneuses. Lorsque cela arrive, on met en place une nouvelle antibiothérapie en associant la vancomycine avec le métronidazole (**Battraud, 2017**).

Mais des échecs et des récives ont déjà été constatés, c'est ainsi qu'on a envisagé le transfert du microbiote. Il s'agit en fait d'un procédé de transfert du microbiote d'une personne saine vers une personne malade. Ce type de thérapie a été instauré dès 1958 par Eiseman et les résultats sont concluants, le patient malade retrouve au bout de quelque jours une flore normale non pathogène (**Battraud, 2017**).

3.14. L'apithérapie

Le terme apithérapie vient du latin « apis » qui signifie abeille, et du grec « therapeia » qui veut dire cure. L'apithérapie est donc l'art de soigner par les abeilles. L'apiculture consiste en l'élevage d'abeilles pour en exploiter les produits de la ruche. Les abeilles sont apparues il y a 100 millions d'années lors de l'apparition des angiospermes, les plantes à fleurs. Les insectes ont eu un rôle primordial dès la naissance des plantes à fleurs. En effet, la reproduction des plantes passe par l'étape de transportation du pollen par les insectes appelée la pollinisation. C'est dans les pays Baltes qu'a été retrouvé le plus ancien fossile d'abeille dans de l'ambre, datant d'il y a environ 65 millions d'années (**BAUDEL, 2017**).

On utilise depuis longtemps les propriétés du miel pour traiter des plaies infectées. Jusque la fin du XIX^{ème} siècle aucune recherche n'a été fait sur le miel, c'est donc dans cet esprit que les scientifiques ont commencé à cataloguer ses propriétés biologiques et cliniques.

En 1894 le miel est reconnu pour ses propriétés anti infectieuse mais il faut attendre 50 ans après pour que des publications européennes et américaines reconnaissent son intérêt lors de son application sur les blessures infectées ou non (**Battraud, 2017**).

Lorsqu'il y a lésion cutanée, il y a une phase inflammatoire, une phase de prolifération et une phase de remaniement des cellules cutanées. Le miel agit à chacun des niveaux avec en plus des propriétés anti infectieuse contre le *S. aureus* par exemple (y compris le SARM), *E. Coli* ou encore *P. aeruginosa*. Ses propriétés anti bactérienne serait dûes à la présence de H₂O₂, de méthylglyoxal et de défensine-1 d'abeille dans le miel d'abeille (**Battraud, 2017**).

Les études restent à réaliser pour montrer la non infériorité de cette association face à l'antibiotique seul dans le cadre du traitement des plaies infectées (**Battraud, 2017**).

4. Futures voies de recherche possibles

4.1 Blocage de l'expression des gènes de virulence par blocage des sortases

Les sortases sont des enzymes qui permettent l'ancrage des facteurs de virulence au niveau des bactéries à Gram⁺. Tout inhibiteur des sortases empêchera l'ancrage des facteurs de virulence au niveau pariétal (**MARRI, 2019**).

4.2 Blocage du système de sécrétion de type III.

Les bactéries responsables de certaines pathologies comme la peste, la dysenterie bacillaire ou le choléra ont un point commun : elles infectent les cellules grâce à un appareillage d'injection spécialisé appelé « système de sécrétion de type III ». Les chercheurs de l'Institut Max Plank développent une stratégie pour bloquer le système d'injection et éviter ainsi l'apparition de la virulence. (**MARRI, 2019**).

4.3 Utilisation des ARN anti-sens.

Il s'agit d'un nouveau concept. Au lieu de cibler les protéines ou les complexes macromoléculaires des bactéries, comme le font les antibiotiques traditionnels, les oligomères antisens ciblent des gènes spécifiques et inhibent l'expression des gènes ciblés. Les avancées technologiques en génomique, les modifications de structure des oligonucléotides et les nouveaux systèmes de distribution ont conduit à des progrès fondamentaux dans la recherche et les applications in vivo de ce système.

Les chercheurs ont ainsi pu identifier et valider un certain nombre de gènes essentiels qui peuvent servir de cible pour l'inhibition anti-sens (**MARRI, 2019**).

4.4 Blocage de la synthèse des acides gras.

La biosynthèse des acides gras est indispensable à la survie bactérienne. Tout blocage de cette biosynthèse devrait entraîner la mort des bactéries. Un certain nombre de firmes pharmaceutiques ont engagé une recherche dans ce sens. Les laboratoires Merck ont isolé un nouvel antibiotique, la platensimycine, actif sur la biosynthèse des acides gras d'une nouvelle souche de Streptomyces, mais une polémique a retardé l'avancement des recherches car pour d'autres chercheurs, les bactéries peuvent utiliser les acides gras de l'hôte et/ou de l'environnement (**MARRI, 2019**).

5. Les Bactériophages

Les bactériophages, aussi appelés phages, sont les virus infectant les bactéries. Comme tous les virus, ce sont des parasites obligatoires qui se multiplient aux dépens d'une cellule hôte. Les phages sont les entités biologiques les plus répandues sur Terre : leur nombre est estimé à 10^{30} – 10^{32} soit au moins 10 fois plus que le nombre de bactéries. Ils sont présents dans tous les écosystèmes colonisés par les bactéries, y compris dans les milieux extrêmes. Par le nombre d'infections lytiques qu'ils produisent (estimé à environ 10^{23} par seconde), ils sont responsables d'une part importante du recyclage de la matière organique et influent donc largement sur les cycles biogéochimiques. Les phages tempérés sont des acteurs majeurs du transfert horizontal de gènes chez les bactéries et de ce fait jouent un rôle écologique primordial dans la dynamique et l'évolution des populations bactériennes (**VERNHES, 2016**).

A l'instar de nombreux virus, les phages sont structurellement composés d'une capsid de nature protéique qui assure la protection d'un acide nucléique (ARN ou ADN, simple ou double brin). Des éléments supplémentaires sont parfois observés : une queue, une enveloppe ou des spicules. D'après leur morphologie et en tenant compte de leur génome (ADN ou ARN, simple ou double brin), la taxonomie est établie par le Comité International de Taxonomie des Virus (ICTV). Les virus bactériens connus aujourd'hui, ont pour hôte 179 genres bactériens et sont regroupés dans 10 familles. Un seul ordre (Caudovirale) rassemble trois des familles (Myoviridae, Siphoviridae, Podoviridae) auxquelles appartiennent 95 % des phages décrits. Les autres phages sont répartis dans 7 autres familles isolées (Tableau 1).

Les phages d'intérêt pour la phagothérapie appartiennent très majoritairement à deux familles seulement (Myoviridae et Siphoviridae). Un appendice caudal, contractile ou non, assure l'injection du génome viral dans la bactérie. La Figure 1 illustre la morphologie typique d'un bactériophage appartenant à la famille des Siphoviridae (**DUBLANCHET, 2014**).

Les phages infectent leurs hôtes bactériens de manière spécifique. C'est à dire qu'un phage agit sur une espèce bactérienne.

a. Les phages virulents Leur mode d'action réside en un cycle lytique. Le phage s'attache à son hôte bactérien, il y injecte son génome, se reproduit en saisissant la machinerie moléculaire de l'hôte et finalement lyse la cellule hôte tout en libérant sa progéniture. Le plus souvent les phages lytiques utilisent deux types de protéines pour détruire leur hôte :

- Les holines : utilisées pour la perforation de la membrane cytoplasmique et bactérienne
- Les lysines : utilisées pour la destruction de la paroi cellulaire bactérienne Ces phages sont la meilleure option à des fins de traitement par des bactériophages.

b. Les phages tempérés Leur mode d'action réside en un cycle lysogène. Le phage infecte son hôte mais reste en dormance sous forme de prophage. Il se réplique avec son hôte et pourra entrer occasionnellement en cycle lytique suite à un déclencheur (**AVEZ, 2019**).

4.1 Découverte des bactériophages

La découverte des bactériophages s'est déroulée en plusieurs étapes. Dans un premier temps, en 1896 le Dr Hankin, en mission en Inde, observa un étonnant phénomène épidémiologique. En effet, il démontra que les eaux des deux grands fleuves indiens présentaient des vertus antibactériennes et des propriétés prophylactiques contre le choléra. Cette activité antibactérienne subsistait après filtration sur de la porcelaine, mais pouvait être inactivée par chauffage. Ensuite, en 1915, un article publié par Frederik Twort, un chercheur anglais, décrivit une substance douée de propriétés antibactériennes sans en définir la nature exacte. Dans ce travail, il observa que des colonies de coques pouvaient être rendues translucides et liquides par mise en contact avec le filtrat d'une colonie devenue liquide (**TROJET, 2011**).

Enfin, en 1917, Félix d'Hérelle, un chercheur franco-canadien, s'intéressa à une épidémie de dysenterie.

D'Hérelle montra qu'une culture bactérienne isolée à partir de malades était rendue limpide en quelques heures par ajout d'une émulsion filtrée de celles des mêmes malades. Il publia ses travaux en concluant que l'agent responsable de la lyse bactérienne était un parasite de bactéries, incapable de se multiplier sans elles. Il donna à ce parasite obligatoire le nom de « bactériophage » et fit émerger le concept de virus bactérien. En raison de leur intérêt thérapeutique, il consacra sa carrière à leurs isolations et leurs caractérisations. Cependant, la nature virale des bactériophages n'a été admise qu'en 1945, grâce à la visualisation directe par microscopie électronique des virions et des cellules infectées par ceux-ci. Ainsi, la nature virale des bactériophages et leurs spécificités pour les cellules bactériennes ont pu être confirmées (**BERGER SAVIN, 2014**).

4.2 La Phagothérapie

Aujourd'hui toutes nos maladies infectieuses ne sont pas bien contrôlées par le médicament actuel dû à l'augmentation de la résistance aux antibiotiques. C'est pourquoi il y a un regain d'intérêt pour les bactériophages qui semblent être un moyen prometteur de contrer ce problème. Mais cette thérapie, suscite cependant beaucoup d'interrogations quant au choix du bactériophage, son isolement, sa préparation, sa purification, son stockage ou encore sa pharmacovigilance qui doivent être approfondies. Mais malgré les obstacles, les bactériophages possèdent des propriétés qui font d'eux une alternative adaptée aux traitements d'infection bactérienne définie. En plus des phages naturels, il existe des endolysines dérivés des phages ou des bactériophages fabriqués qui peuvent être utilisés comme traitement efficace (**AVEZ, 2019**).

L'intérêt essentiel des phages réside dans son mode d'action totalement différent des antibiotiques, ce qui leur permet de ne pas être affectés par le phénomène de résistance aux antibiotiques. En effet le mode d'action parallèle des phages par rapport aux antibiotiques lui permet de contrer les résistances antimicrobiennes les plus courantes mais aussi de contrer les bactéries sous forme de biofilms. Afin de maximiser les chances de succès de cette thérapie il faut impérativement que la sélection des cibles de la maladie repose sur des bonnes connaissances de la maladie à traiter, de la bactérie infectante ainsi que de la nature et des interactions des bactériophages à utiliser. Ces succès sur des cibles initiales permettront de créer une confiance pour continuer à travailler sur les phages dans des applications de plus en plus complexes (**AVEZ, 2019**).

4.3 Comparaison phagothérapie et antibiothérapie.

Bien qu'il soit de moins en moins justifié de considérer uniquement la phagothérapie comme une simple solution de remplacement de l'antibiothérapie, il est légitime de comparer leurs avantages et inconvénients puisque ces deux traitements ont la même finalité, combattre les maladies infectieuses bactériennes. Ils représentent le consensus actuel que la multitude des traitements appliqués par le passé confirme (DUBLANCHET, 2014).

Tableau 01. Les avantages et les inconvénients de phagothérapie.

Les principaux avantages	Les principaux inconvénients
Effet bactéricide rapide	Spécificité étroite qui interdit les traitements « probabilistes »
Augmentation de la quantité du principe actif au cours du traitement	Protéines étrangères qui peuvent provoquer des réactions de sensibilisation
Absence de perturbation des flores commensales	Apparition de résistance (s) bactérienne(s) en cours de traitement
Efficacité indépendante de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques	
Absence d'effet toxique propre.	

(DUBLANCHET, 2014).

5. Diminuer la persistance de l'antibiotique dans l'environnement

Les activités humaines (production industrielle de médicaments, rejets hospitaliers, rejets des stations d'épuration, lixiviat de décharge, conservateurs alimentaires, traitement insuffisant des systèmes d'assainissement) ont entraîné au cours du temps le rejet dans l'environnement de molécules antibiotiques en quantités importantes. Les antibiotiques, leurs métabolites et produits de dégradation, sont détectables dans tous les compartiments de l'environnement (eaux, sols...), en qualité et en quantités extrêmement variables, du ng au µg par litre d'eau ou par gramme de sol. La persistance dans l'environnement des molécules antibiotiques est, elle aussi, extrêmement variable, de quelques jours à quelques mois, en fonction de la quantité rejetée, du milieu récepteur, des propriétés intrinsèques des molécules (biodégradabilité, hydrophobicité, capacité d'absorption).

Ainsi, la pénicilline est très instable. Pour cette raison et bien que très prescrite, notamment en médecine de ville, elle est moins retrouvée que les quinolones, céphalosporines, sulfamides ou macrolides (**MONNOYER-SMITH, 2018**).

Les stations d'épuration classiques ne sont pas conçues pour éliminer les antibiotiques. Si certains sont dégradés, leurs métabolites ou produits de dégradation peuvent être rejetés dans les eaux, d'autres s'adsorbent sur la matière particulaire et peuvent rejoindre les sols en cas d'épandage. Des procédés dit avancés sont actuellement conçus ou exploités mais restent spécifiques de familles de molécules (**MONNOYER-SMITH, 2018**).

Les processus impliqués dans la dégradation des antibiotiques dans les milieux naturels peuvent être de deux types : abiotiques et biotiques.

La *photodégradation* est un processus abiotique intervenant dans le devenir des produits pharmaceutiques comme le démontrent plusieurs études. En raison des différences de sensibilité à la lumière entre les différents composés, l'importance du processus de photolyse dans leur persistance est très variable. La photodégradation peut se produire par absorption directe des rayons solaires (photolyse directe) ou par réaction avec des réactifs intermédiaires transitoires tels que l'oxygène singulet (état excité de l'oxygène fondamental), des radicaux hydroxyles ou d'autres espèces très réactives retrouvées dans les eaux naturelles (photolyse indirecte). Cependant, dans les milieux naturels, la photolyse peut être diminuée par la turbidité dans les milieux aquatiques (**PERALTA, 2016**).

Il a été démontré que les antibiotiques peuvent être dégradés sous l'action des rayons ultra violette (UV), l'ozone et sous conditions d'oxydation avancée. Cependant, les voies de transformation et dégradation sous des conditions naturels ont été moins étudiées (**PERALTA, 2016**).

La *biodégradabilité* est processus biotiques, des composés antibiotiques s'est révélée être faible pour la plupart des composés étudiés. On a étudié la biodégradation de 18 antibiotiques en condition anaérobie, leurs résultats ont montré qu'il n'y a pas de biodégradation pour 17 des 18 molécules étudiées dont l'érythromycine, la tétracycline, le triméthoprime, le sulfaméthoxazole, l'ofloxacine et la vancomycine. Cependant, le potentiel de biodégradabilité entre les différentes molécules et les différentes études reste très variable (**PERALTA, 2016**).

La présence de molécules d'antibiotiques, de leurs métabolites ou produits de dégradation, même à très faible concentration, exerce une pression de sélection sur les micro-organismes favorisant la persistance de bactéries résistantes. Cette persistance est accentuée par les rejets conjoints dans l'environnement de métaux lourds et de biocides qui peuvent co-sélectionner des bactéries multirésistantes (**MONNOYER-SMITH, 2018**).

CONCLUSION

Les bactéries ont acquis au cours des derniers temps une résistance à toutes les classes d'antibiotiques actuellement employées, pouvant parfois poser des problèmes thérapeutiques majeurs comme pour les staphylocoques, les entérocoques et les Acinetobacter. La responsabilité de l'emploi sans discrimination des antibiotiques fait toujours l'objet de controverses. **(MUYLAERT et MAINIL, 2012).**

Une co-résistance élevée aux antibiotiques pouvant être données en alternative a été retrouvée chez l'ensemble des BMR isolées. Ainsi, la propagation de ces bactéries multi résistantes et l'absence de nouveaux antibiotiques font courir un risque d'impasse thérapeutique de plus en plus fréquent **(AZMOUN, 2016).**

Pour faire face à cette situation, l'idée n'est pas de trouver une solution permettant d'éviter l'apparition des résistances, car les bactéries trouveront toujours un moyen de s'adapter, elle convient plutôt de préserver le plus longtemps possible l'efficacité des antibiotiques disponibles. Des mesures élémentaires comme le lavage systématique des mains restent fondamentales pour éviter la diffusion d'entérobactéries résistantes **(AZMOUN, 2016).**

Dans la mesure où la dissémination de la résistance est étroitement corrélée à l'ampleur de la pression de sélection, le seul espoir est d'essayer de retarder cette dissémination par l'usage prudent, ciblé et raisonné des antibiotiques. Il est indispensable également de mettre en place un programme de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques ciblant les pathogènes spécifiques qui permettent de surveiller les tendances à l'échelle nationale et internationale quant à l'emploi des antimicrobiens et à l'émergence de la résistance aux antimicrobiens chez certaines bactéries. **(AZMOUN, 2016).**

Actuellement, de nombreuses études pour le développement de nouvelles classes d'antibiotiques est une stratégie intéressante pour l'avenir de l'antibiothérapie ainsi que l'association des antibiotiques avec d'autres molécules et développe des nouveaux inhibiteurs de bêta-lactamases. Les études ne se limitent pas sur les antibiotiques uniquement pour traiter les maladies infectieuses, mais plutôt à d'autres techniques pouvant contribuer à réduire la résistance, telles que phagothérapie, l'utilisation de la nanotechnologie, l'anticorps monoclonaux, Les peptides anti microbiens et plusieurs autre thérapies alternatives.

Nous espérons Combattre la résistance aux antibiotiques d'ici quelques années de pouvoir prescrire des antibiotiques sans s'inquiéter de cette résistance.

LES REFERENCES

ABOYA MOROH J.L. 2013. Résistance bactérienne et phytomolécules antimicrobiennes issues de *Morinda morindoides*. Sciences agricoles. Université de Bretagne occidentale – Brest.

ANONYME, 2009. Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau né). Texte court. Elsevier masson. 17e Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-infectieuse / Médecine et maladies infectieuses 39 (2009) 175–186

ANONYME, 2003. Bactériologie. Service de Bactériologie. Université Pierre et Marie Curie.

ANONYME, 2015. Les infections virales et bactériennes. Mylan Inc. All Rights Reserved.

ANONYME, 2017. Guide pratique des bactéries pathogènes. Société marocaine d'infectiologie pédiatrique et de vaccinologie.

ARCHUNDIA PERALTA D, 2016. Etude du devenir et de l'impact des antibiotiques à l'échelle d'un bassin versant : application au bassin versant du Katari (Bolivie). Thèses de doctorat. La communauté université Grenoble alpes.

AVEZ M, 2019. Intérêt de la phagothérapie, dans le traitement et la prévention des maladies du tube digestif. Université de Lille.

AZMOUN S, 2016. Epidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques au chu de Marrakech. Pour l'obtention du doctorat en médecine. Université Cadi ayyad.

B

BABOSAN A, 2018. Description d'un mécanisme, à l'origine de l'induction de la réponse SOS par les aminosides chez *Escherichia coli*, favorisant l'émergence de la résistance aux fluorquinolones. Thèses de doctorat. Université de reims champagne-ardenne.

BATTRAUD P, 2017. La résistance aux antibiotiques, un mythe ou une réalité ? Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Lille 2, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques.

BAUDEL M, 2017. L'apithérapie. Thèse de doctorat en pharmacie. Université picardie jules verne.

BENOÎT M, 2017. Entérocoques résistants a la vancomycine (erv) : de grandes epidemies vers une gestion en routine. Thèse de doctorat en pharmacie. Université toulouse iii - paul sabatier faculté des sciences pharmaceutiques.

BERGEREAU E, 2010. Rôle des It-cd8+ dans l'auto-immunité du SNC : influence des autres effecteurs de l'immunité adaptative. Thèses de doctorat. Université de Toulouse.

BEVILACQUA S, 2011. Évaluation de l'impact d'une équipe opérationnelle en infectiologie sur la consommation et le coût des antibiotiques au CHU de Nancy. (Essai d'intervention contrôlé). École Doctorale biose (Biologie-Santé-Environnement).

BOISSON M,N, J. 2016. Étude du portage d'entérobactéries résistantes aux céphalosporines de troisième génération et aux carbapénèmes chez les carnivores domestiques sains du chuv. Doctorat vétérinaire. École nationale vétérinaire d'alfort.

BONNARD R, 2011. Le risque biologique et la méthode d'évaluation du risque. Ministère de l'Aménagement du Territoire et de l'Environnement. Unité Evaluation des Risques Sanitaires Direction des Risques Chroniques. INERIS DRC-01-25419-ERSA-rbn-383/microb6.doc*

BOULTIF L, 2015. Détection et quantification des résidus de terramycine et de penicilline dans le lait de vache par la chromatographie liquide haute performance. Thèse de doctorat. Université des frères mentouri de Constantine. Institut des sciences vétérinaires.

BRISSON L, 2018. Apprivoisement de l'hôte et domestication de sa flore commensale antibiorésistance des *E. Coli* isolées des faces d'animaux sauvage captifs et non captifs. Université CLAUDE-BERNARD.

BUXERAUD I, 2014. Les effets indésirables des antibiotiques. Actualités pharmaceutiques. *ELSEVIER*. Volume 53, Supplément 1, Novembre 2014, Pages S1-S5

C

CARUBA T, JACCOULET E, 2015. Pharmacie et thérapeutiques. collection dirigée par Laurent Sabbah. 2^e édition. ELSEVIER MASSON.

CAVALLO J.D., FABRE R., JEHL F., RAPP C., GARRABE E., 2004. Bêtalactamines. ELSEVIER. EMC-Maladies infectieuses. 1 : 129-202.

CAZES M, 2017. La dispensation des fluoroquinolones par le pharmacien d'officine. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université Toulouse iii Paul Sabatier faculté des sciences pharmaceutiques.

CHAFFOULI S, 2020. Déterminer l'effet de certains antibiotiques sur la biosynthèse du peptidoglycane. Thèse de doctorat en médecine. Université Mohamed V de rabat.

CHARDON H, BRUGERE H. 2014. Usages des antibiotiques en élevage et filières viandes. Centre d'Information des Viandes Tour Mattei 207, rue de Bercy 75012 PARIS.

CLAVILIER L, HERVIEU F, LETODE O, 2001. Gènes de résistance aux antibiotiques et plantes transgéniques. Institut national de la recherche agronomique. Quæa édition.

COCITO C, DI GIAMBATTISTA M, 1990. Les antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique. *Médecine/sciences* n°1 vol 6, janvier 1990. P 46-54.

COUSTÈS T, 2017. Loi d'avenir agricole, réglementation du médicament vétérinaire et lutte contre l'antibiorésistance. Thèse pour le doctorat vétérinaire. École nationale vétérinaire d'alfort. La faculté de médecine de Créteil.

D

DA RE S, PLOY MC, 2012. Antibiotiques et réponse SOS bactérienne Une voie efficace d'acquisition des résistances aux antibiotiques. *Médecine/Sciences*. 28(2).

DAOUDI R, 2016. Classification du cancer du sein par des approches basées sur les Systèmes Immunitaires Artificiels. Thèses de doctorat. Université PARIS-SACLAY préparée à l'université D'EVRY VAL D'ESSONNE.

DARIA S, 2016. Rôle du motif SDN dans l'inhibition et l'activité des β -lactamases des mycobactéries. Thèse de doctorat de biochimie. Université Pierre et Marie Curie.

DAVERTON H, 2013. Utilisation d'un anticorps monoclonal anti-Tn en immunothérapie des cancers. Thèse de doctorat de l'université paris 5 - rène Descartes.

DE ANDRADE AC, MEDEIROS P. 2016. Etude expérimentale de la formation des biofilms sous conditions hydrodynamiques contrôlées. Mécanique des fluides [physics.class-ph]. Université grenoblealpes, Français.

DELAY AI, 2018. Contribution du pharmacien d'officine apportée au bon usage des antibiotiques grâce aux interventions pharmaceutiques. Exemple pénicilline. Diplôme d'Etat docteur en pharmacie. Université de ROUAN.

DUBAR M, SECKINGER C, ANASTASIO D, 2014. Colorations coronaire et radiculaire des troisièmes molaires dues aux tétracyclines : cas clinique et revue de littérature. *Med Buccale Chir Buccale* 2014 ; 20:279-283.

DUBLANCHET A, 2014. Qu'est-ce que la phagothérapie ? *Hegel - hepato-gastroentérologie Libérale* · November 2014 Vol. 4 N° 4

Durant GA, Raoult D, Dubourg G, 2019. Antibiotique discovery : History, methods and perspectives. *Journal of antimicrobial Agents*. 53 P 371-382.

E

EL ABDANI S, 2016. Evolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques et conseils en antibiothérapie. Thèse de doctorat en pharmacie. Université Mohammed v-rabat faculté de médecine et de pharmacie -rabat.

ELWATAN, 2017. Les Algériens consomment beaucoup d'antibiotiques. <https://www.elwatan.com/archives/actualites/les-algeriens-consomment-beaucoup-dantibiotiques-2-27-12-2017>

EMALEU SB, 2017. Prévention des infections en milieu hospitalier. Société des écrivains.
Emeline VERNHES, 2016. Maturation de la capsid du bactériophage T5 : étude structurale et fonctionnelle de la protéine de décoration pb10. Thèses de doctorat de l'université Paris-Saclay préparée à l'université Paris-sud.

F

FAURE S, 2009. Transfert d'un gène de résistance aux beta-lactamines blactx-M-9 entre Salmonella et les entérobactéries de la flore intestinale humaine : influence d'un traitement antibiotique. Médicaments. Université Rennes 1, 2009. Français. Fftel-00449376f

FEREMBACH A, 2018. Epidémiologie, évolution des profils de résistances, facteurs de risque de résistance des infections bactériennes urinaires chez le chat : étude rétrospective de 2004 à 2016. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 149

FLANDRIOS J-P, COURCOL R, LEMELAND J-F, RAMUZ M., SIROT J., SOUSSY C-J.1997. Bactériologie médicale collection AZAY. Presses universitaires de Lyon.

FOREST G, 2016. Protocoles de réintroduction des bêta-lactamines au chu de Dijon : vers une harmonisation des pratiques. Docteur en Pharmacie. Université de Bourgogne UFR des Sciences de Santé Circonscription Pharmacie.

FOSSEPREZ P, 2013. Antibiothérapie en pratique de ville : Constat et réflexions sur le rôle du pharmacien d'officine dans la lutte contre l'antibiorésistance. Thèse pour obtenir le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie. Université de lorraine.

François PEBRET, 2003. Maladies infectieuses: toutes les pathologies des programmes officiels des études médicales ou paramédicales. Instituts de formation en soins infirmiers et professions paramédicales. Éditions HEURES de France

G

GRARE M, 2009. De la genèse d'une nouvelle classe d'antibactériens à base de polyphénols cycliques de type calixarène. Etudes moléculaire(s), cellulaire(s), et structurale(s) en vue de l'identification des cibles d'action : le cas du paraguanoéthylcalix[4]arène. Thèse de doctorat. Université Henri Poincaré, Nancy-I. Faculté de Pharmacie U.F.R. Sciences et Techniques Biologiques Ecole doctorale biose.

GUERIN E, 2010. Identification et analyse des régulations SOS dépendantes au sein des intégrons de multirésistance aux antibiotiques. Université de Limoges.

GUILLOT JF, 1989. Bases moléculaires et épidémiologiques de l'antibiorésistance bactérienne. *Annales de recherche vétérinaires*, INRA éditions, 1990, 21 (1), pp 1-11. Hal-00901916

GUINOISEAU E, 2010. Molécules antibactériennes issues d'huiles essentielles : séparation, identification et mode d'action. Thèse de doctorat. Université de Corse-Pascal Paoli école doctorale environnement et société .Faculté des Sciences et Techniques.

H

HAJOUBI W, 2019. Les infections associées aux biofilms. Pour l'obtention du Diplôme de Docteur en Médecine. Université Mohammed V-Rabat faculté de médecine et de pharmacie Rabat.

Harold E, 2016. The birth of antibiotic era. *British journal of hospital medicine*, vol 77, n° 8, P 485.

HNICHI H, 2017. La résistance bactérienne mécanisme et méthodes de détection au laboratoire. Thèse de doctorat. Université de Sidi Mohamed ben Abdallah faculté de médecine et pharmacie royaume de Maroc.

HRIROU I, 2011. Les anticorps monoclonaux thérapeutique. Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie. Université Mohammed V faculté de médecine et de pharmacie –RABAT.
Jean-François Nicolas, Florence Cousin, Jean Thivolet. Immunologie clinique et allergologie. John libby Eurotexte 2002.

J

JOLY J (2003) Infectiologie. In : Environnement et santé publique - Fondements et pratiques, pp. 145-162. Gérin M, Gosselin P, Cordier S, Viau C, Quénel P, Dewailly É, rédacteurs. Edisem / Tec & Doc, Acton Vale / Paris.

K

KHALILZADEH P, 2009. Formation de Biofilm à *Pseudomonas aeruginosa*: évaluation d'inhibiteurs potentiels du Quorum Sensing. Thèses de doctorat. Université de Toulouse.

L

LABROUSE-EL ALOUI S, 2011. Evaluation des pratiques de prescriptions des antibiotiques dans les infections les plus courantes en médecine générale en région limousin. Université de Limoges, faculté de médecine.

LAGHA N, 2015. Etude de la résistance aux antibiotiques des entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (BLSE) isolées de l'hôpital de Laghouat. Thèse de doctorat. Université Abou Bekr Belkaïd Tlemcen.

LAURENCE MS, 2018. Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : une infection évitée, c'est un antibiotique préservé. Commissaire générale au développement durable, ministère de la Transition écologique et solidaire. France.

LEILA L, 2015. Evaluation de l'activité antibactérienne d'huiles essentielles marocaines sur *aggregatibacter actinomycetemcomitans* : étude in vitro. Thèses de doctorat. Faculté de médecine dentaire de rabat.

LEMAOUI, H. LAYAIDA, A. BADI, N. FOUADI, 2017. Stratégies actuelles de lutte contre la résistance aux antibiotiques. *Journal des Anti-infectieux* Volume 19, Issue 1, March 2017, Pages 12-19

LONIESKI A., RABAUD C. N, 2010. La résistance bactérienne aux antibiotiques. Fiches conseillées pour la prévention du risque infectieux – Infection associées aux soins. CCLIN Sud-Est.

M

MABCHOUR R, 2017. Profil de résistance des bactéries à l'antibiotique en milieu extra hospitalier dans les régions Settat-Berrechid. Université Mohamed V Rebat. Faculté de médecine et phrmacie.

MAGALI C, BERGER SAVIN E, 2014. La phagothérapie : historique et potentielle utilisation contre les infections à bactéries multi résistantes. Thèse pour le doctorat vétérinaire. École nationale vétérinaire d'alfort.

MANGIN L, 2016. Antibiotique et résistances : enquête sur les connaissances et les comportements du grand public. Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Lorraine faculté de pharmacie.

MARRI K, 2019. Stratégies actuelles de lutte contre l'Antiboïrésistance. Thèse de Docteur en pharmacie. Université Mohammed V-Rabat faculté de médecine et de pharmacie Rabat.

MÉRAZI Y, 2019. Étude de l'antibiorésistance dans un cheptel aviaire traité par les antibiotiques et l'utilisation des extraits végétaux en thérapie vétérinaire. Thèse de doctorat. Université Abdelhamid ibn badis Mostaganem faculté des sciences de la nature et de la vie

MOHR K, 2016. History of Antibiotics Research. How to Overcome the Antibiotic Crisis pp 237-272

MOUTON Y, DEBOSCKER Y, DUBREUIL L, THABAUT A. 1997. Antibiotiques antiviraux anti-infectieux. John Libbery Eurotexte,

MUYLAERT A., MAINIL J.G., 2012. Résistances bactériennes aux antibiotiques : les mécanismes et leur « contagiosité ». Service de Bactériologie, Département des Maladies infectieuses et parasitaires, Faculté de Médecine vétérinaire, Université de Liège, 20 Boulevard de Colonster, bâtiment 43a, 4000 Liège. *Ann. Méd. Vét.*, 2012, 156, 109- 123.

N

NOEMIE S, 2015. Etude de l'allergie aux antibiotiques : synthèse de peptides antigéniques. Thèse de doctorat de l'université paris-saclay.

O

OKOMBE E V, LUBOYA Wa L R , NZUZI M G , PONGOMBO SC, 2016. Détection des résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires d'origine bovine et aviaire commercialisées à Lubumbashi (RD Congo). *Journal of Applied Biosciences*. 102:9763 – 9770.

OMS, 2020. Résistance aux antibiotiques. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>.

P

PRESCOTT, WILLEY, SHERWOOD, WOOLVERTON, 2013. Microbiologie. Traduction de Jacques Coyette et Max Mergeay 4e édition De Boeck Supérieur s.a., 2013.

Q

QDINH QT, 2012. Transferts et comportements d'antibiotique à l'échelle du bassin versant élémentaire. Thèse de doctorat. L'école pratique des hautes études en partenariat avec l'Université Pierre et marie Curie.

R

REMY D, 2010. Les mammites Hygiène - Prévention – Environnement. Edition France agricole.

ROUX A, GHIGO JM. 2006. Les biofilms bactériens. *Bull. Acad. Vét.* Tome 159 - N°3 www.academie-veterinaire-defrance.org.

S

SCHOINDRE Y, BERNARD L, 2005. Avons-nous besoin de nouveaux antibiotiques ? *Journal de pédiatrie et de puériculture*. 18 (2005) 340–342.

SMAOUI S, 2010. Purification et caractérisation de biomolécules à partir de microorganismes nouvellement isolés et identifiés. Thèse de doctorat. Université de Toulouse délivré par l'institut national polytechnique de Toulouse, spécialité génie de procédés et environnement.

T

TALI MAAMAR H, 2018. Système de surveillance de la résistance aux antibiotiques en Algérie. Institut Pasteur d'Algérie 7ème congrès de la SABC Alger – 7 mai 2018

TOURE D, 2015. études chimique et biologique des huiles essentielles de quatre plantes aromatiques médicinales de côte d'ivoire. Chimie organique. Université Felix Houphoeut Boigny, Côte d'Ivoire, 2015. Français.

TREMBLAY CL, 2012. Étude de la résistance aux antibiotiques des entérocoques d'origine animale du Québec. Université de Montréal.

TROJET S, 2011. Etude de la reconnaissance Phage-Bactérie : Analyse fonctionnelle de l'adhésine gp38 des phages de la superfamille de Type T4. Thèse de doctorat en microbiologie. Université de Toulouse Délivré par L'Université Toulouse III – Paul Sabatier

TULKENS PM. Les antibiotiques ou en sommes-nous en 2017 ! Pharmacologie cellulaire et moléculaire ande centre de pharmacie clinique louvain drug. research institute université catholique de Louvian Bruxelles, Belgique.

V

VASSEUR M, 2014. Détermination de nouvelles modalités d'utilisation des bêta-lactamines en médecine vétérinaire par des approches PK/PD en vue de la protection de la santé

publique : implication de la taille de la charge bactérienne pathogène. Thèse de doctorat. Université de Toulouse.

VEYSSIERE, A, J, 2019. La résistance aux antibiotiques des bactéries les plus communément rencontrées dans les infections communautaires. Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Bordeaux.

Z

ZAHAR JR, BILLE F, SCHNELL D, LANTERNIER F, MECHAI F, MASSE V, NASSIF X, LORTHOLARY O, 2009. Diffusion communautaire des entérobactéries sécrétrices de b-lactamase à spectre élargi (EBLSE). *Médecine/sciences* ; 25 : 939-44

ZIAI S, 2014. La résistance bactérienne aux antibiotiques : apparition et stratégies de lutte. Thèse de docteur en pharmacie. Université de LIMOGES. P

W

WEISS K., 2002. La résistance bactérienne la nouvelle guerre froide. *Le médecin du québec*, 2002, vol 37, n° 3, pp. 41-49.

Résumé

Les antibiotiques sont considérés comme une révolution de la médecine humaine du 20^{ème} siècle, et dès leur introduction dans le traitement des maladies infectieuses, on a assisté à une émergence, de la part des bactéries, des moyens de résister à ces traitements.

Cette résistance est un phénomène naturel, mais qui est accéléré par l'usage intempestif des antibiotiques chez l'homme et en agroalimentaire. La situation actuelle est que la résistance bactérienne est un problème de santé publique dans tous les pays. Des situations d'impasse thérapeutique ne sont pas exceptionnelles notamment dans les établissements de santé où des bactéries sont à l'origine de l'excès de la morbi-mortalité.

La lutte contre l'antibio-résistance est maintenant une priorité tant la menace représentée par celle-ci a des conséquences graves sur le maintien de la santé publique. Plusieurs moyens sont mis en œuvre dans ce but. Des politiques nationales et internationales sont mises en place afin de promouvoir le bon usage des antibiotiques, et stimuler la recherche de nouvelles thérapies antibactériennes. Chacun doit agir à son niveau pour diminuer l'apparition et l'extension de ce phénomène, car l'antibio-résistance est l'affaire de tous.

Mot Clés: infection, bactéries, résistance, antibiotique, stratégie.

Abstract

Antibiotics are considered as the revolution of medicine in the 20th century, and as soon as they were introduced to the treatment of infectious diseases, bacteria have developed means of resistance to these treatments.

This resistance is a natural phenomenon, but it is accelerated by anarchic use of antibiotics. The current situation is that bacterial resistance is a public health problem in all countries. Therapeutic stalemate situations are not exceptional, especially in health care institutions, or bacteriasuch are at the origin of excess morbidity, mortality.

The fight against this resistance is now a priority because of the impact on the public health. Several methods are implemented for this purpose. National and international policies have been established to promote the proper use of antibiotics, and, stimulate the research for new antibacterial therapies. Everyone must act to reduce the rate and the spread of this phenomenon, because antibiotic resistance is everyone's business.

Key words: infection, bacteria, resistance, antibiotic, strategy.

ملخص

يعتبر اكتشاف المضادات الحيوية ثورة في الطب البشري في القرن العشرين ، لاستعمالها في علاج الأمراض المعدية ، مما تسبب بظهور مقاومة و تطورها لهذه العلاجات من طرف البكتيريا. هذه المقاومة هي ظاهرة طبيعية ، لكنها تتسارع بسبب الاستخدام غير المناسب للمضادات الحيوية من طرف البشر وفي الصناعات الغذائية. حاليا أصبحت المقاومة البكتيرية مشكلة صحية عامة في جميع أنحاء العالم. إن حالات المأزق العلاجي ليست استثنائية ، خاصة في المؤسسات الصحية حيث تكون البكتيريا هي السبب في ارتفاع الحالات المرضية والوفيات. أصبحت مكافحة مقاومة المضادات الحيوية أولوية الآن لأن التهديد الذي تمثله له عواقب وخيمة على الحفاظ على الصحة العامة. لهذا تم اللجوء لعدة وسائل لهذا الغرض. أهمها وضع سياسات وطنية ودولية لتعزيز الاستخدام السليم للمضادات الحيوية ، وتحفيز البحث في علاجات جديدة مضادة للبكتيريا. يجب على الجميع التصرف على مستواهم للحد من ظهور وانتشارها، لأن ذلك يعتبر واجب عام

الكلمات المفتاحية: عدوى ، بكتيريا ، مقاومة ، مضاد حيوي ، إستراتيجية.