

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE IBN KHALDOUN DE TIARET

INSTITUT DES SCIENCES VETERINAIRES



Mémoire de fin d'études
en vue de l'obtention du diplôme de docteur en médecine veterinaire

THEME :

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES ANTIBIOTIQUES
CHEZ L'ESPECE ANIMALE

Présenté par :

Me : SOUM Noura

Mr : SAIDOUNI Mohamed

Encadré par :

DR. ADNAN Mounir

Année universitaire : 2018/2019



Allah le bénéfique soit loué et qu'il nous guide sur la bonne voie

Ainsi nous remercions notre encadreur ADNAN Mounir pour la réalisation de ce travail,

Nous remercions Dr. Slimani Khaled pour tous ses conseils et ses orientations, avec mon Hommages respectueux à son égard

Nous remercions tous ceux qui ont aidés et témoigner leur sympathie



Dédicace



A mon père et ma mère pour leur dévouement à mon égard;

A mon grand père que j'aime beaucoup

A mes frère,

A mes sœurs,

A toute la famille,

Soum,

A mes camarades,

Enfin: A tous ceux que j'ai oubliés, qu'ils m'en excusent.



Liste figures

Figure I.1.: Chronologie de découverte des antibiotiques (Singh et Barrett, 2006) Antibiotiques d'origine naturelle Antibiotiques d'origine synthétique ou semi synthétique	05
Figure I.2.: Les antibiotiques (Wikipedia)	06
Figure I.3. Action des antibiotiques et résistance (Chaussad et al ,2017)	07
Figure I.4. Structure chimique de pénicilline et céphalosporine	09
Figure I.5. Structure de l'ADN gyrasecomplexée à l'ADN et à la ciprofloxacine (vert), un antibiotique de la famille des quinolones (source Wikipedia).....	10
Figure I.6. Mode d'action de la synthèse d'acide folique (J.L. Mainardi 2015).....	11
Figure I.7. Structure de la petite sous-unité du ribosome bactérien complexée avec la streptomycine (sphères mauves, au centre).(Source Wikipedia)	12
Figure .I.8. Structure du sulfanilamide, un antibiotique sulfamidé et analogie avec le PABA, précurseur des folates (J.L. Mainardi 2015) Astruc, 1999; Perronne,1999).....	13
Figure II.1. Structure de la polymyxine M (Kipnis et Guery, 2010)	18
Figure II.2. Structure de la Gramicidine (Sigma microbiologie ,2013) (Le Minor et Véron, 1989; Houvenaeghel, 1992; Thévenot, 2003).....	18
Figure II.3. Structure de la rifampicine (Sigma microbiologie ,2013).....	21
Figure II.4. Structure de quelques quinolones de différentes générations (Sigma microbiologie ,2013)	21
Figure II 5: Régions fonctionnelles des quinolones (Quinolone résistance 2006).....	23
Figure III.1. Les différents mécanismes d'acquisition de résistance chez les bactéries (d'après c. Bouvier-slekovec)	33
Figure III.2. Pression de Sélection des antibiotiques (M. Paul Battrand,2017)	33

Liste des tableaux

Tableau II.1. Classification des antibiotiques qui ciblent la paroi bactérienne (Bégué et Astruc, 1999; Perronne,1999).....	17
Tableau II.3. Classification des antibiotiques qui ont pour cible les ribosomes	20

Sommaire

Remerciements	
Dédicace	
Liste de figure	
Liste des tableaux	
Introduction général.....	

Chapitre I

I.1.Historique	04
I.2.Définition d'un antibiotique :	06
I.3.Mode d'action	07
I.3.1.Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne :	08
I.3.1.1..Action sur la membrane cellulaire :.....	09
I.3.2.Inhibition de la synthèse des acides nucléiques :	10
I.3.3.Inhibition de la synthèse protéique :.....	11
I.3.4.Inhibition du métabolisme des folates :.....	13
I.4.Les rapports entre malade, bactérie et antibiotique :(Exposé antibiotique,2010).....	14

Chapitre –II-

II.1. Classification des antibiotiques :	16
II.1.1.Les antibiotiques qui ciblent la paroi bactérienne.....	16
II.2. Les antibiotiques qui ciblent la membrane plasmique :	18
II.3. Les antibiotiques qui ciblent les ribosomes :.....	19
II.4. Les antibiotiques qui ciblent l'ARN :	21
II.5. Les antibiotiques qui ciblent l'ADN :.....	21

Chapitre III

III.1.Rôle des antibiotiques dans la chimiothérapie anti infectieuse :.....	25
III.1.1.Antibiothérapie :	25
III.1.2.Antibioprophylaxie :	25
III.1.3.Metaphylaxie :	27
III.2.Résistance aux antibiotiques :	28

III.2.1.Mecanisme de Résistance :.....	29
III.2.1.1.La mutation de la cible de l'antibiotique :	29
III.2.1.2.La modification de la cible de l'antibiotique :	29
III.2.2.Resistance naturelle :	30
III.2.3.Résistances Acquises :	31
III.2.3. Multi-résistance :	34
Conclusion général	37
Références bibliographiques	38

Introduction général

Comme les êtres humains, les animaux peuvent être malades et comme pour l'homme on a recours à des médicaments à titre prophylactiques (préventif) et à titre thérapeutiques (curatif). D'autre part, de nombreux types de médicaments (antibiotiques, vaccins, hormones, tranquillisants, anti-inflammatoires ...etc) sont couramment utilisés chez les animaux à des fins diverses.

Les antibiotiques constituent une des plus importantes classes thérapeutiques et ont révolutionné la médecine humaine et vétérinaire.

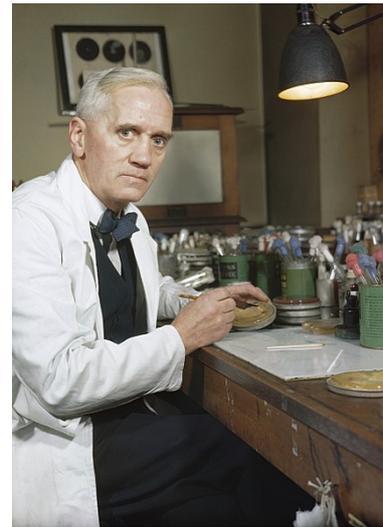
Les traitements antibiotiques ont fait progresser l'espérance de vie de plus de dix ans, soit plus qu'aucun autre traitement médical. Cependant l'usage généralisé, voire abusif de certains antibiotiques, y compris en traitement préventif, curatif ou en complément alimentaire dans l'alimentation animale, dans les piscicultures, en médecine vétérinaire et humaine, ou encore comme pesticides pour le traitement des végétaux (comme le feu bactérien par exemple) a introduit une pression de sélection qui a conduit au développement de populations de micro-organismes antibiorésistants et à une baisse générale de l'efficacité thérapeutique.

Pour cela, l'objectif de ce projet étant connaître l'intérêt de ces molécules thérapeutiques en effectuant une étude pharmacologique à leur sujet.

Chapitre I

I.1.Historique

Pour certains, on ne peut parler d'antibiotique sans évoquer **Sir Alexander FLEMING**, mais pour d'autres on se doit de rappeler l'étymologie du mot, car elle nous vient d'un mycologue nancéen, **Jean-Paul VUILLEMIN**, qui en 1889, introduit le terme "*antibiose*" (du grec *anti* : "contre" et *bios* : "la vie") ; une idée selon laquelle l'interaction biologique entre deux ou plusieurs organismes porte préjudice au moins à l'un d'entre eux. L'histoire est célèbre : **Alexander FLEMING**, biologiste écossais brillant mais quelque peu distrait, laisse, faute de place dans le bain antiseptique, une boîte de culture sur sa table de travail durant ses vacances en 1928. A son retour, il



Sir Alexander FLEMING

découvre que ses cultures de staphylocoques ont été contaminées pendant son absence par le champignon *Penicillium notatum*, qu'étudie son voisin de paille. Il constate alors qu'autour des moisissures, la bactérie ne s'est pas développée et fait l'hypothèse que ces dernières sécrètent une substance qui bloque le développement de la bactérie, qu'il nomme pénicilline.

Mais devons-nous ne retenir que cet épisode ? Bien au contraire, la découverte de la pénicilline est le fruit d'un ensemble de travaux scientifiques menés par plusieurs chercheurs.

D'authentiques antibiotiques existent depuis des siècles dans la médecine populaire : il y a plus de 2500 ans que les Chinois soignent certaines infections superficielles avec une pâte moisie confectionnée avec de l'extrait de soja, où la moisissure constitue l'agent anti infectieux 50 ans avant FLEMING, **PASTEUR** et **JOUBERT** constataient que l'injection de bactéries du charbon (*Bacillus anthracis*) chez les animaux empêchait le développement de maladies bactériennes.

A la fin du XIXe siècle, **Ernest DUCHESNE**, médecin français, avait déjà remarqué que certaines moisissures pouvaient stopper la prolifération bactérienne mais cette découverte est restée inappliquée jusqu'aux travaux de Fleming.

En 1910, un médecin allemand, **Paul EHRLICH**, met au point une molécule anti-infectieuse, le Salvarsan®, un dérivé de l'arsenic, utilisé dans le traitement de la syphilis jusqu'à l'arrivée de la pénicilline' (**Thèse 2016, antibiotique et résistance par Lucie Mangine**)

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 sulfamidochrysoïtine (Rubiazol®), première molécule de la famille des sulfamides.

Durant la même année, le biologiste français, **René DUBOS**, découvre une molécule produite par les bactéries du sol capable d'inhiber le pneumocoque. Mais l'arrivée massive des 5 sulfamides à cette même période retarde ses travaux et ce n'est qu'en 1939 qu'il parvient à isoler la gramicidine, premier antibiotique naturel.

Le problème majeur de la pénicilline restait son extraction et sa purification et c'est en 1930 qu'il fut abordé avec **Ernst Boris CHAIN** et **Howard Walter FLOREY**. Ils mirent au point une forme stable et utilisable en thérapeutique employée pour la première fois sur l'Homme en 1941. Mais à ce moment-là, la seconde guerre mondiale fait rage, les besoins en pénicilline sont importants pour les soldats et les civils et la forme purifiée manque cruellement. Pour produire les quantités nécessaires, il a été décidé de demander de l'aide aux États-Unis qui ont mis au point des méthodes de culture au rendement plus important. Avec les encouragements de leur gouvernement, les sociétés pharmaceutiques américaines ont vaincu les difficultés de production de pénicilline à l'échelle industrielle .

L'équipe constituée de Fleming, Florey et Chain a reçu le prix Nobel de Médecine pour leur découverte en 1945. (**Lucie Mangine , 2016**)

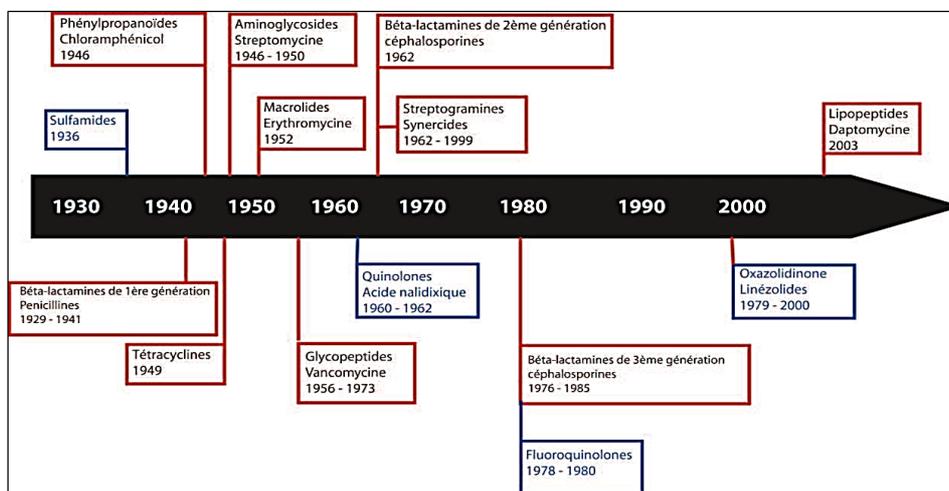


Figure I.1.: Chronologie de découverte des antibiotiques (Singh et Barrett, 2006)

Antibiotiques d'origine naturelle Antibiotiques d'origine synthétique ou semi synthétique

I.2.Définition d'un antibiotique :

Un antibiotique se définit comme une substance, d'origine naturelle ou synthétique, utilisée contre les infections causées par les bactéries.

Les antibiotiques présentent deux grands modes de fonctionnement. Certains attaquent le peptidoglycane de la paroi bactérienne ce qui cause une déstabilisation de la bactérie et entraîne sa mort. Il s'agit de l'action bactéricide, autrement dit qui tue les bactéries.

D'autres agissent sur le système protéique de la bactérie : en se fixant sur la sous-unité 50S du ribosome bactérien entraînant une inhibition de la synthèse protéique. La bactérie ne meurt pas mais ne peut plus se développer ni se multiplier, on parle de bactériostatisme. L'antibiotique est donc capable d'inhiber la multiplication des bactéries sans les tuer.

L'effet bactériostatique d'un antibiotique comme l'effet bactéricide est déterminé par la mesure de sa concentration minimale inhibitrice (C.M.I.), c'est-à-dire la plus petite concentration de l'antibiotique considéré requise pour inhiber *in vitro* la croissance d'une souche bactérienne. On mesure cette CMI mesurant les diamètres de diffusion de disque imbibé d'une concentration connue en antibiotique sur une boîte à pétri contenant la bactérie à tester. A chaque antibiotique sa CMI. (M. Paul Battrand,2017)



Figure I.2.: Les antibiotiques (Wikipedia)

I.3.Mode d'action

Il existe plus de 10 000 molécules antibiotiques connues (voir liste d'antibiotiques), la plupart d'entre elles sont des produits naturels, synthétisés par des procaryotes, des champignons, des végétaux supérieurs, des animaux ou des lichens.

Le principe d'action des antibiotiques consiste à bloquer sélectivement une étape d'un mécanisme essentiel à la survie ou à la multiplication des micro-organismes. Le mécanisme ciblé par l'antibiotique est le plus souvent spécifique des bactéries et n'a pas d'équivalent chez les eucaryotes et en particulier chez l'humain. Ainsi, idéalement, l'antibiotique tue ou bloque la multiplication des bactéries mais n'a pas d'impact sur les cellules du patient traité. Il existe ainsi quelques grandes familles de mécanisme d'action pour les antibiotiques, ce qui permet de les regrouper en grandes classes décrites ci-après. (M. Paul Battrand , 2017)

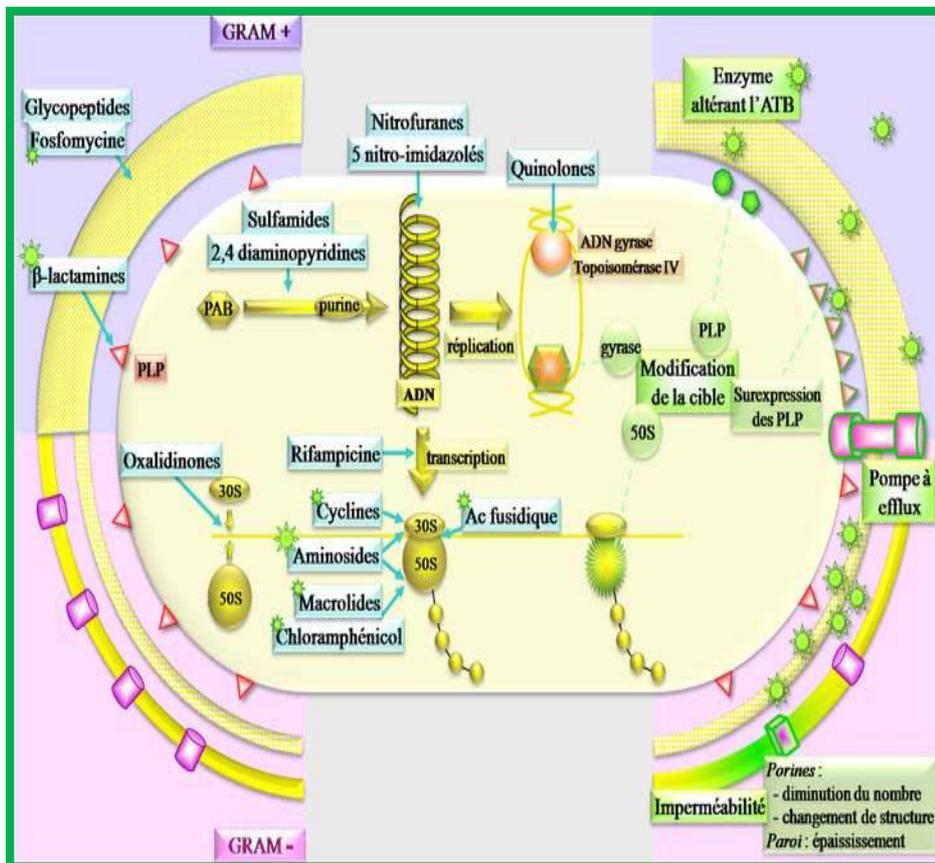


Figure I.3. Action des antibiotiques et résistance (Chaussad et al ,2017)

I.3.1. Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne :

Certaines bactéries sont protégées de l'environnement extérieur par une paroi, qui doit croître quand la bactérie se divise. Cette paroi contient en particulier une couche de peptidoglycane plus ou moins épaisse, un polymère spécifique comportant des acides aminés et des sucres. Il existe une machinerie de synthèse qui fabrique les composants de cette paroi et qui est composée d'enzymes et de systèmes de transport acheminant les composants à la surface cellulaire.

Il existe un ensemble d'antibiotiques qui bloquent différentes étapes de cette machinerie. Le blocage de la synthèse de la paroi fragilise fortement l'enveloppe externe des bactéries, qui deviennent très sensibles à des stress extérieurs (pression osmotique, température, stress mécanique) provoquant la lyse cellulaire. In vitro, on peut maintenir ces cellules sans paroi avec un stabilisant osmotique, on obtient alors un protoplaste.

Ces antibiotiques agissent sur des cibles extracellulaires. Ils n'ont donc pas besoin de pénétrer dans la cellule, ce qui les rend insensible aux mécanismes de résistance liés à la perméabilité ou à l'efflux (voir plus bas). En revanche, ils ne sont en général actifs que sur les germes en croissance. Les bactéries quiescentes (qui ne se divisent pas) ne sont pas perturbées par l'action de ces molécules, parce que le peptidoglycane n'est produit que lors de la croissance cellulaire, pour s'adapter à l'augmentation du volume précédant la division cellulaire. (**Wikipédia, AFSSAPS, 2011**)

Les principaux antibiotiques ayant ce mode d'action correspondant à la famille appelée les bêta-lactames (pénicillines et céphalosporines)⁷. Ceux-ci agissent sur les enzymes de la machinerie de synthèse du peptidoglycane que l'on appelle pour cette raison les « protéines fixant la pénicilline » (*penicillin binding proteins" ou PBP*).

La catégorie des antibiotiques inhibant la synthèse de la paroi bactérienne comprend entre autres :

- La bacitracine
- Les pénicillines: amoxicilline
- Les céphalosporines
- Les glycopeptides comme la vancomycine

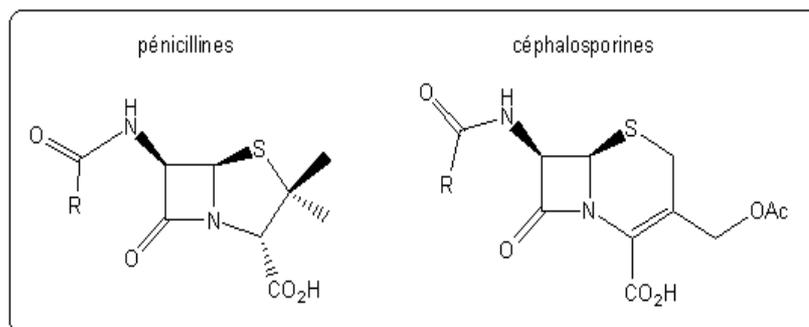


Figure I.4. Structure chimique de pénicilline et céphalosporine

(« Bêta-lactamines (pénicillines - céphalosporines) », sur pharmacomedicale.org (consulté le 27 novembre 2017))

I.3.1.1. Action sur la membrane cellulaire :

L'existence d'une membrane plasmique intacte est nécessaire à la survie bactérienne. Son rôle est double, d'une part elle permet de séquestrer métabolites et ions nécessaires à l'intérieur du cytoplasme, d'autre part, elle permet de maintenir un gradient de protons entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule, généré par la chaîne respiratoire et le cycle de Krebs qui permet le stockage de l'énergie cellulaire. Ce gradient de protons alimente l'ATP synthase qui fabrique l'ATP. Toute perturbation de l'imperméabilité de la membrane rompt ces confinements, l'énergie chimiosmotique est dissipée et le contenu du cytoplasme fuit dans le milieu extracellulaire. Il existe un certain nombre de molécules antibiotiques qui agissent sur la membrane des cellules, soit en agissant comme des détergents qui désorganisent les lipides, soit en formant un pore (un trou) dans la membrane qui va permettre la fuite des composés cellulaires.

Parmi ces composés attaquant la membrane des cellules bactériennes, on trouve :

- ▶ La polymyxine qui est un surfactant (détergent) interagissant avec les lipides membranaires et qui désorganise la bicouche phospholipidique membranaire. Ceci détruit l'intégrité de la membrane, les éléments hydrosolubles sortent de la cellule. Cette molécule est efficace sur les cellules en croissance et au repos ; (Stephen R. Palumbi, 2001)
- ▶ La gramicidine, un peptide qui s'insère dans la membrane en formant un pore cylindrique permettant la fuite des cations.

I.3.2. Inhibition de la synthèse des acides nucléiques :

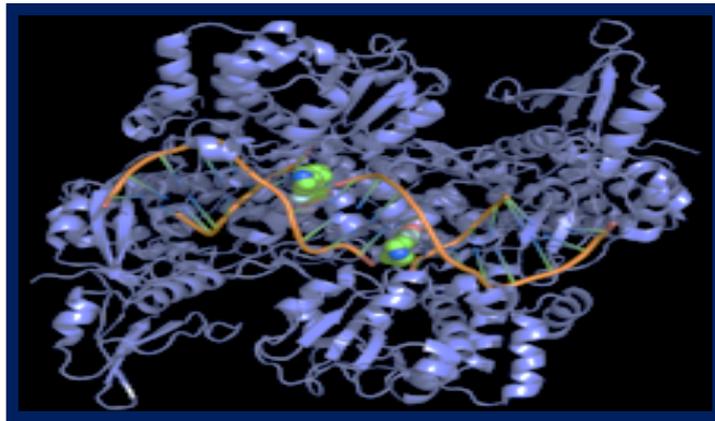


Figure I.5. Structure de l'ADN gyrase complexée à l'ADN

et à la ciprofloxacin (vert), un antibiotique de la famille des quinolones (**source Wikipedia**)

La synthèse des acides nucléiques, ADN et ARN est absolument vitale pour les cellules, sans elle, la division cellulaire et la fabrication des protéines est impossible. Un certain nombre de composés peuvent bloquer de manière directe ou indirecte ces voies de biosynthèse des acides nucléiques et ont en conséquence une activité antibiotique.

Chez les bactéries, le ou les chromosomes sont souvent circulaires et se trouvent dans un état topologique particulier caractérisé par un surenroulement négatif. Ce surenroulement négatif est essentiel à la réplication de l'ADN (et aussi à la transcription de l'ARN) et constitue une caractéristique de l'ADN bactérien. C'est l'ADN gyrase qui introduit ce surenroulement négatif dans l'ADN. Cette enzyme, de la famille des topoisomérases est essentielle à la survie des bactéries, mais n'a pas d'équivalent chez les eucaryotes. Il existe des antibiotiques qui bloquent l'action de l'ADN gyrase, il s'agit des aminocoumarines et des quinolones⁸. Plus récemment, ces dernières ont été supplantées par les fluoroquinolones, molécules de synthèse permettant de contourner les mécanismes de résistance aux quinolones.

D'autres molécules bloquent la réplication de l'ADN en introduisant des pontages covalents entre des bases voisines, soit sur le même brin soit entre les deux brins de l'ADN. Ces pontages déforment l'ADN, peuvent empêcher l'ouverture des brins et bloquent l'action de différentes enzymes agissant sur l'ADN. Ceci a en particulier pour conséquence d'empêcher la progression de la fourche de réplication et du réplisome et rendent donc la réplication impossible. **(Exposé antibiotique, 2010)**

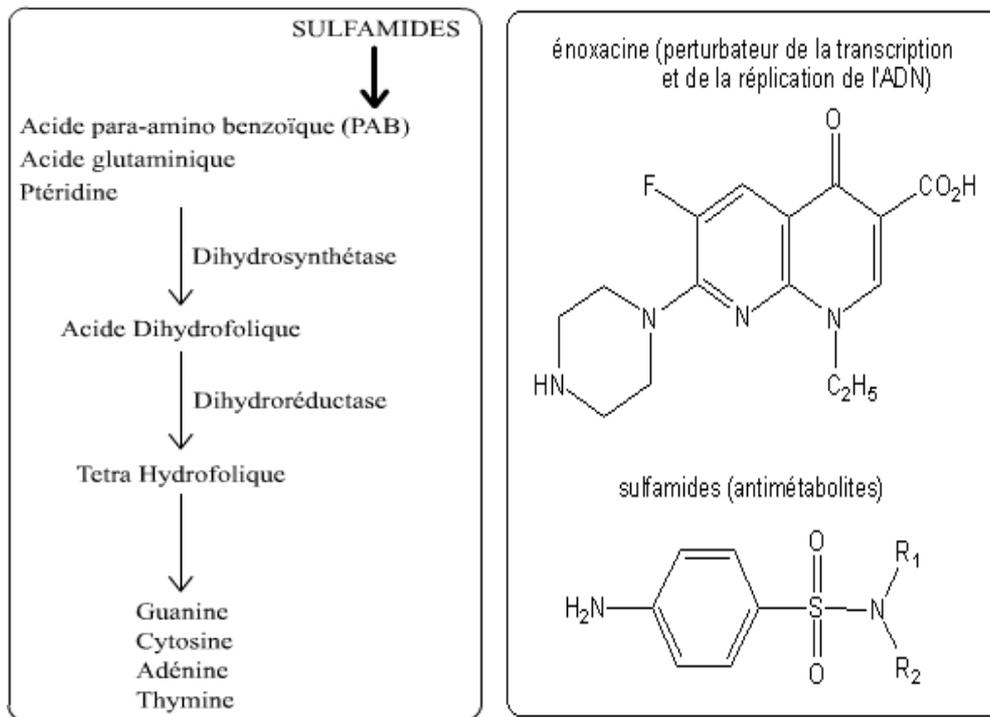


Figure I.6. Mode d'action de la synthèse d'acide folique (J.L. Mainardi 2015)

Ces molécules, comme la mitomycine ou l'actinomycine, si elles ont bien une activité antibiotique sur les bactéries, ne sont pas utilisées comme telles chez l'humain car elles ne sont pas sélectives et agissent aussi sur l'ADN des cellules eucaryotes. Leur capacité à ponter également notre ADN bloque aussi la réplication de nos propres cellules, ce qui leur confère en plus des propriétés antimétaboliques chez l'humain. Pour cette raison, on les a utilisées en chimiothérapie anticancéreuse. Il existe enfin des inhibiteurs spécifiques de l'ARN polymérase bactérienne qui bloquent la transcription des gènes et la synthèse des ARN messagers. Parmi ces antibiotiques, on trouve en particulier la rifampicine qui est aujourd'hui utilisée en association avec d'autres antibiotiques pour le traitement de la tuberculose.

I.3.3. Inhibition de la synthèse protéique :

La synthèse des protéines est un processus essentiel des cellules vivantes. L'acteur central de ce processus dans lequel l'ARN messager est traduit en protéine est le ribosome, l'organite cellulaire qui est responsable de cette étape. Les détails du mécanisme de traduction et les ribosomes des bactéries sont sensiblement différents de ceux des eucaryotes. Il existe un grand nombre de molécules antibiotiques qui exploitent ces différences et sont capables de bloquer sélectivement la traduction des protéines chez les bactéries, mais pas chez l'humain ou l'animal.

De fait, approximativement la moitié des antibiotiques utilisés en thérapeutique (disposant de l'AMM) ont pour cible le ribosome bactérien. Ces antibiotiques se répartissent en plusieurs classes, de nature chimique et de mode d'action différents. La plupart interagissent avec l'ARN ribosomique. Enfin, certains antibiotiques bloquent la traduction en inhibant l'action des facteurs de traduction associés au ribosome.

- Les aminoglycosides ou aminosides (exemples : streptomycine, gentamicine, amikacine) se fixent sur la petite sous-unité des ribosomes(30 Svedberg) au niveau du site du décodage des codons, empêchent la traduction de l'ARNm et conduisent à des erreurs de lecture.
- Les phénicolés (exemples : chloramphénicol, thiamphénicol) bloquent la formation de la liaison peptidique. Ils se fixent sur la grande sous-unité du ribosome bactérien (50 Svedberg) mais pas sur celle des ribosomes eucaryotes.
- Les cyclines (exemples : tétracycline, doxycycline, auréomycine) : en se fixant sur la sous-unité (30 S), elles bloquent l'élongation de la chaîne polypeptidique.
- Les macrolides et kétolides (exemples : érythromycine, azithromycine) agissent sur la partie 50 S du ribosome et bloquent l'élongation de la chaîne polypeptidique.
- La puromycine mime l'extrémité d'un ARNt, prend sa place dans le ribosome et bloque l'élongation de la chaîne polypeptidique.(**Exposé antibiotique,2010**)
- L'acide fusidique bloque l'action du facteur de traduction EF-G qui permet la translocation (progression) du ribosome sur l'ARN messager.

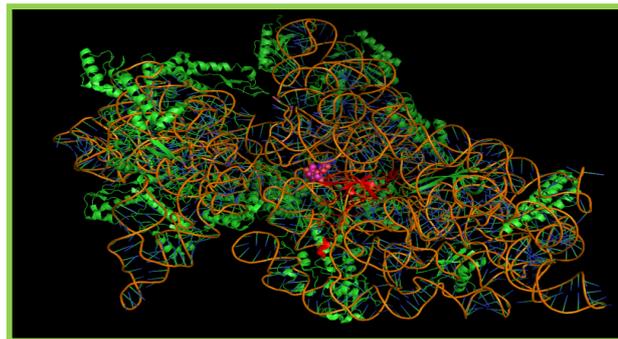


Figure I.7. Structure de la petite sous-unité du ribosome bactérien complexée avec la streptomycine (sphères mauves, au centre).(Source Wikipedia)

I.3.4. Inhibition du métabolisme des folates :

Une autre classe importante d'antibiotiques interfère avec la production de métabolites essentiels, bloquant la synthèse de différents constituants essentiels de la cellule : lipides, acides aminés, nucléotides.

Une voie particulièrement importante qui est fréquemment ciblée est celle de la synthèse des folates (vitamine B9). Ses dérivés, notamment le dihydrofolate et le tétrahydrofolate, interviennent dans des réactions de transfert de groupements à un atome de carbone (méthyle, formyle) et en particulier dans des réactions de méthylation. Ces réactions sont essentielles à la synthèse de la thymine et par voie de conséquence, celle de l'ADN. Ces transferts de carbone dépendant du folate interviennent également de façon centrale dans le métabolisme de certains acides aminés : méthionine, glycine, sérine et donc indirectement dans la synthèse des protéines. **(Exposé antibiotique, 2010)**

Plusieurs classes de composés antibiotiques ciblent différentes étapes de cette voie des folates :

Les sulfamidés et le sulfanilamide sont des analogues structuraux de l'acide p-aminobenzoïque ou PABA. Ce dernier composé est l'un des éléments qui interviennent dans la synthèse des folates chez les bactéries et chez les plantes. Le sulfanilamide est un inhibiteur de la dihydroptéroate synthase et bloque la synthèse du dihydrofolate. Le triméthoprime intervient en aval dans la voie, en inhibant la synthèse de tétrahydrofolate par la dihydrofolate réductase. Le triméthoprime est sélectif de la dihydrofolate réductase des bactéries et n'inhibe pas l'enzyme humaine, ce qui rend possible son utilisation thérapeutique comme antibiotique (contrairement au méthotrexate, qui inhibe la dihydrofolate réductase humaine et est utilisé comme anticancéreux)

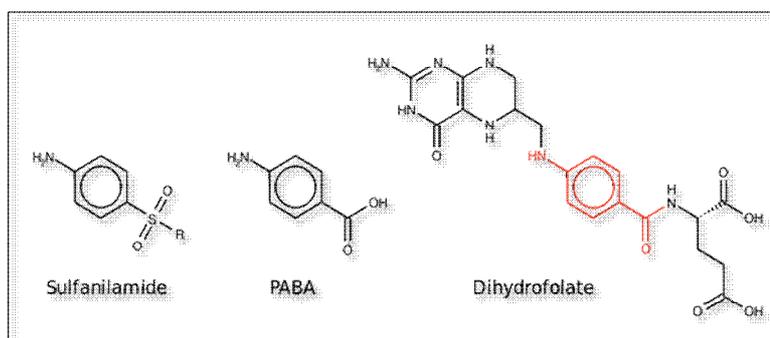
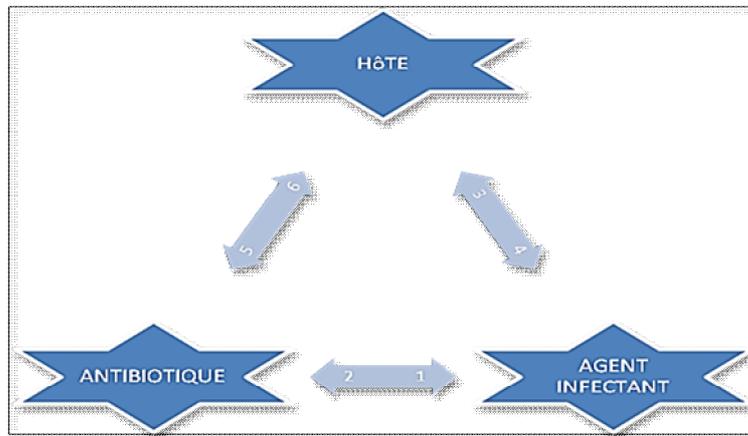


Figure .I.8. Structure du sulfanilamide, un antibiotique sulfamidé et analogie avec le PABA, précurseur des folates (**J.L. Mainardi 2015**)

I.4. Les rapports entre malade, bactérie et antibiotique :(Exposé antibiotique,2010)



1. Mode d'action de l'antibiotique. (pharmacodynamie).
2. Résistance de l'agent infectant (parasite) à l'antibiotique.
3. Pouvoir pathogène de l'agent infectant.
4. Défenses de l'hôte contre l'agent infectant.
5. Pharmacocinétique. (absorption, distribution, transformation et élimination)
6. Toxicité.

Chapitre –II-

II.1. Classification des antibiotiques :

Il existe plusieurs familles d'antibiotiques. Les principales sont les bêta-lactamines (pénicillines et céphalosporines), les macrolides, les aminosides, les cyclines et les quinolones. Ces grandes familles d'antibiotiques se différencient par :

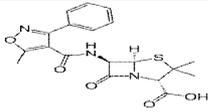
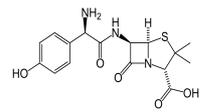
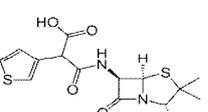
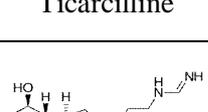
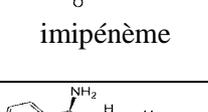
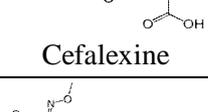
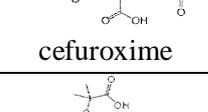
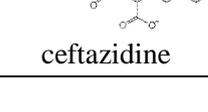
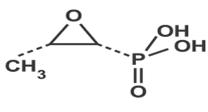
- Leur spectre d'activité, c'est-à-dire l'ensemble des germes sensibles à chaque famille d'antibiotiques
- Leur mécanisme d'action au niveau de la bactérie
- Leurs indications, directement liées au spectre d'activité et à la diffusion de l'antibiotique dans les différents organes : par exemple, certains antibiotiques se concentrent dans les urines et sont particulièrement intéressants en cas d'infection urinaire.
- Leur voie d'utilisation : les antibiotiques peuvent être pris par voie orale, à l'exception des aminosides qui sont détruits dans l'intestin. Il existe également des collyres, des solutions auriculaires ou nasales et des pommades contenant des antibiotiques. Ces formes locales sont parfois suffisantes pour combattre des certaines infections.
- Leur mode d'emploi et leur fréquence d'utilisation il existe pour certaines infections des traitements monodoses par exemple.
- Leurs contre-indications
- Leurs effets indésirables : réaction allergique, diarrhée, photosensibilisation, tendinite, toxicité rénale sont des effets indésirables qui caractérisent certaines familles d'antibiotiques. L'apparition d'un effet indésirable grave limite l'utilisation ultérieure des médicaments appartenant à la même famille.(**famille d'antibiotique, le 06 Juin 2019**).

Les différents antibiotiques exploités en médecine thérapeutique peuvent être classés par famille chimique et par leurs modes d'action. Les cibles décrites jusqu'à présent sont la paroi, la membrane, l'acide nucléique et les ribosomes des micro-organismes.

II.1.1. Les antibiotiques qui ciblent la paroi bactérienne

La paroi bactérienne est une structure rigide composée de peptidoglycane. Il s'agit d'un réseau tridimensionnel d'acides aminés et de chaînes polysaccharidiques, constituées de Nacetylglucosamine (NAG) et d'acide N-acétylmuramique (NAM). Trois modes d'action sont utilisés par les antibiotiques présentés par le Tableau 1.

Tableau II.1.: Classification des antibiotiques qui ciblent la paroi bactérienne (Bégué et Astruc, 1999; Perronne,1999)

Mode d'action	Famille	Sous-famille	Exemple	Spectre d'action	
Inhibiteurs de la Transpeptidase	Pénicillines	Pénicilline G		Germe à Gram Positif	
		Pénicillines M	oxacilline 	Germes à Gram positif	
		Pénicillines A	amoxicilline 	Germe à Gram positif et Gram négatif	
		Carboxypenicillines Uréidopénicillines amidopénicillines	Ticarcilline 	Germes à Gram positif et à Gram négatif y compris Pseudomonas	
		Carbapénèmes	imipénème 	Germes à Gram positif et à Gram négatif y compris Pseudomonas, entérocoques et anaérobie	
	Céphalosporines	Première génération	Cefalexine 	Germes à Gram positif et à Gram négatif	
		Deuxième génération	cefuroxime 	Germes à Gram positif et à Gram négatif	
		Troisième génération	ceftazidime 	Germes à Gram positif et à Gram négatif y compris Pseudomonas	
	Inhibiteurs de la polymérisation du peptidoglycane	Glycopeptides		Vancomycine	Germes à Gram Positif
	Inhibiteurs de la formation d'acide N-Acétyle Muramique	Fosfomycine		 Fosfomycine	Germes à Gram positif et négatif

II.2. Les antibiotiques qui ciblent la membrane plasmique :

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.

- **Les polypeptides tensio-actifs**

Il s'agit des polymyxines ou colistines qui sont des antibiotiques cycliques (Figure 2) 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.

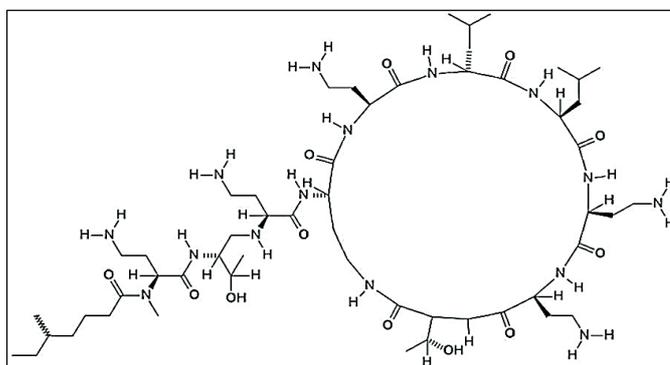


Figure II.1.: Structure de la polymyxine M (Kipnis et Guery, 2010)

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.

- **Les polypeptides non tensio-actifs**

Dans ce groupe, on note la tyrocidine, la bacitracine et la gramicidine (Figure 3). 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 bevis*.

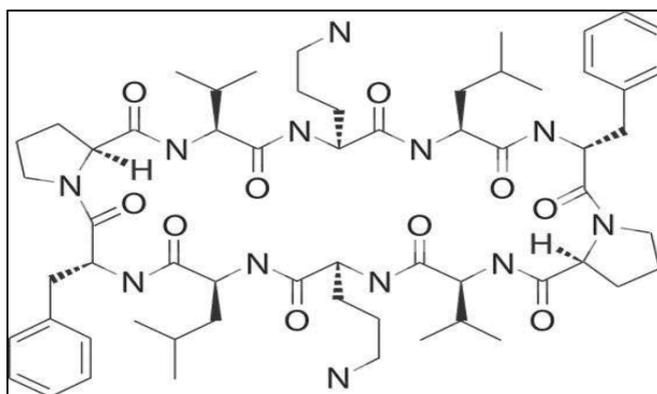


Figure II.2. : Structure de la Gramicidine (Sigma microbiologie ,2013)

La structure primaire de la gramicidine est composée d'un ensemble d'acides aminés qui alternent les conformations L- et D- (Sarges et Witkop, 1965). 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) (**Wallace, 1998**).

En s'insérant dans la membrane plasmique, la gramicidine forme des canaux et augmente la perméabilité de la membrane (**Bourinbaiar et Coleman, 1997**).

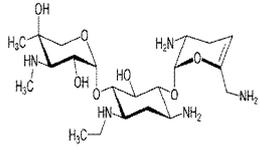
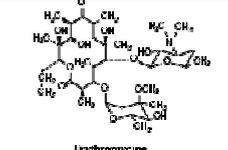
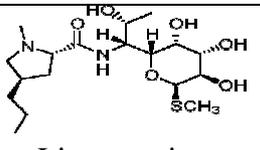
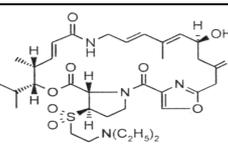
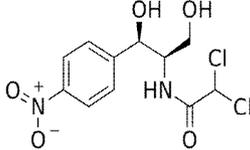
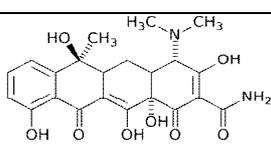
II.3. Les antibiotiques qui ciblent les ribosomes :

Les ribosomes sont des organites présents dans les cellules eucaryotes et procaryotes (cellule bactérienne). Leur structure se compose de protéines et d'ARN. Ils synthétisent les protéines en decodant l'information contenue dans l'ARN messager. Ces organites comportent une petite sous-unité (qui se charge de lire l'information portée par l'ARN messager) et d'une grande sous-unité qui se charge d'intégrer les acides aminés.

La plupart des antibiotiques qui ont pour cible les ribosomes interfèrent avec la synthèse protéique en induisant des erreurs de synthèse ou en inhibant cette synthèse. La cellule bactérienne est ainsi dans une incapacité de synthétiser des protéines qui lui sont vitales.

Les familles des antibiotiques concernées ainsi que leur mode d'actions sont présentées par le Tableau 2.

Tableau II.3.: Classification des antibiotiques qui ont pour cible les ribosomes
(Le Minor et Véron, 1989; Houvenaeghel, 1992; Thévenot, 2003)

Mode d'action	Famille	Sous famille	Exemple	Spectre d'activité
Inducteur d'erreurs de decodage	Aminosides		 <p>Netilmicine</p>	Germes à Gram positif (sauf streptocoques) et à Gram négatif
Inhibition de l'elongation par le site P	Macrolides, Lincosamides Synergistines (MLS)	Macrolides	 <p>Erythromycine</p>	Germe à Gram positif et négatif sauf Enterobacter et Pseudomonas
		Lincosamides	 <p>Lincomycine</p>	
		Synergistines	 <p>Dalfapristine</p>	
Inhibition de l'activité de la peptidyl transférase	Phénicoles		 <p>Chloramphénicol</p>	Germe à Gram positif et négatif y compris Neisseria, streptocoque, Haemophilus et Salmonelle
Inhibition de la fixation de l'ARN de transfert	Cyclines		 <p>Tétracycline</p>	

II.4. Les antibiotiques qui ciblent l'ARN :

Pour ce mode d'action, on dénombre la famille des rifamycines, composée des rifamycines A, B, C, D, E, S et SV. Ces antibiotiques ont une structure chimique macrocyclique et sont isolés de *Streptomyces nordia mediterranei*. La rifampicine (Figure 4) et la rifabutine sont des molécules hémi synthétisées à partir de la rifamycine B.

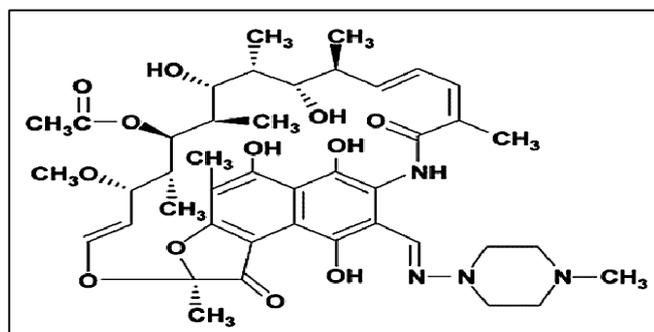


Figure II.5. : Structure de la rifampicine (Sigma microbiologie ,2013)

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.

Les rifamycines sont des antibiotiques actifs sur les bactéries à Gram positif, sur *Mycobacterium*, quelques bactéries à Gram négatif et surtout les *Neisseria meningitidis* (Méningocoque) (Tenstedt, 2010).

II.5. Les antibiotiques qui ciblent l'ADN :

L'ADN est la cible des quinolones, qui forment une large famille d'antibiotiques de synthèse et dérivent de l'acide nalidixique. Ils sont caractérisés par un large spectre d'activité, une bonne biodisponibilité orale, et une bonne diffusibilité dans les tissus. Les molécules de cette famille sont classées par génération (Figure 5) à l'instar des céphalosporines (Andriole, 2000; Hooper et Rubinstein, 2003).

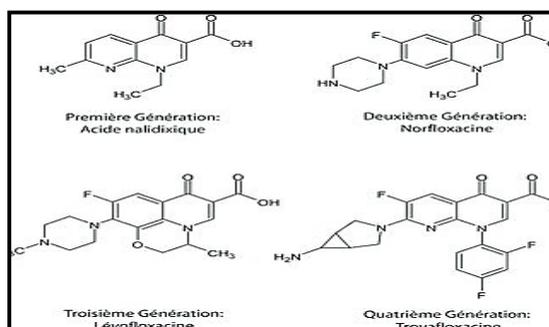


Figure II.6.: Structure de quelques quinolones de différentes générations (Sigma microbiologie ,2013)

Les quinolones de la première génération regroupent l'acide nalidixique, l'acide pipemidique et la fluméquine. Ils sont actifs sur les bactéries à Gram négatif et leurs utilisations se limitent principalement dans le traitement des infections urinaires du fait de leur mauvaise diffusion dans les tissus.

Dans le groupe de la seconde génération, la norfloxacin est caractérisée entre autres, par l'ajout d'un atome de fluor à l'acide nalidixique en position C6 et de la pipérazine en position C7, renforçant l'activité antibactérienne. L'ajout du fluor caractérise les fluoroquinolones. La ciprofloxacine dérive de la norfloxacin avec l'apport d'un radical (cyclopropyl) sur l'azote N1.

C'est un groupement qui améliore la biodisponibilité de la molécule. Toutes ces modifications chimiques à partir des quinolones de la première génération ont permis d'élargir leur spectre sur les bactéries à Gram négatif et avec une activité sur *Pseudomonas aeruginosa*. Leur spectre d'action s'étend sur les bactéries à Gram positif excluant *Streptococcus pneumoniae*. Certains antibiotiques de ce groupe comme la norfloxacin, la loméfloxacin et l'énofloxacin, par leur biodisponibilité insuffisante, sont exploités uniquement dans le traitement des infections urinaires. Les autres antibiotiques tels que la ciprofloxacine, l'ofloxacin sont utilisés pour le traitement d'une grande gamme d'infections.

Concernant les quinolones de la troisième génération, on note une activité sur les bactéries à Gram positif y compris le genre *Streptococcus* et les espèces *Klebsiella pneumoniae* et *Moraxella catarrhalis* (anciennement *Branhanella catarrhalis*). Cette dernière activité les qualifie de « quinolones des infections respiratoires ». Ce groupe renferme la balofloxacin, la gréapfloxacine, la lévofloxacin, la pazufloxacine, la sparfloxacine et la tosufloxacine.

Les nouvelles quinolones dites « de quatrième génération », en complément du spectre d'activité des quinolones de troisième génération, ont une activité qui s'étend aux bactéries anaérobies. (M. Paul Battrand ,2017)

Les quinolones sont des antibiotiques qui se présentent avec deux cibles moléculaires dont l'ADN et la topoisomérase. Ces antibiotiques possèdent une région qui se lie par liaison hydrogène à l'ADN bactérien. Il s'agit de la région de la molécule qui comporte le groupe carbonyle de la quinone. Cette molécule établit également une interaction spécifique avec les enzymes de type topoisomérase (Figure 6). Ce sont des enzymes qui permettent le déroulement de l'ADN pour sa transcription ou l'enroulement de l'ADN après sa transcription. Elles contrôlent donc plus loin la synthèse des protéines ou encore la division cellulaire de la bactérie. L'interaction des quinolones avec ces enzymes se fait par les radicaux qui jouxtent la quinone.

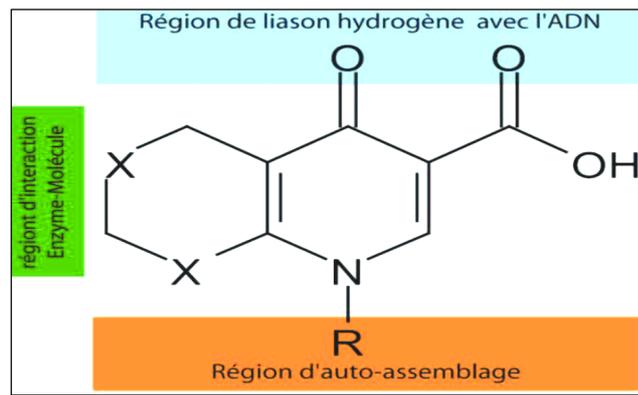


Figure II 6: Régions fonctionnelles des quinolones (**Quinolone résistance 2006**)

Selon plusieurs auteurs, les interactions entre ces antibiotiques avec l'ADN et les topoisomérases induisent la formation d'un complexe ternaire qui inhibe l'activité de l'enzyme impliquée dans cette réaction. Une cartographie de la structure chimique des quinolones qui met en évidence la relation structure-activité de ces antibiotiques a été donc établie (Figure 6) (**Yoshida *et al.*, 1991; Mitscher *et al.*, 2003; Shen, 2003**).

Chapitre III

III.1.Rôle des antibiotiques dans la chimiothérapie anti infectieuse :

Les antibiotiques sont utilisés en médecine (et en médecine vétérinaire) pour lutter contre des infections bactériennes et doivent être choisis en fonction de leur efficacité sur la bactérie à combattre, ce qui peut être testé grâce à un antibiogramme.

L'utilisation d'antibiotiques a trois objectifs : curatif (antibiothérapie) , préventif (antibioprophylaxie) et métaphylactique.

III.1.1.Antibiothérapie :

Une antibiothérapie est un traitement par antibiotique.

Les indications à l'antibiothérapie sont les infections bactériennes.

Si besoin est, un prélèvement à visée bactériologique (afin de déterminer quel est le germe responsable de l'infection) est fait avant le début de l'antibiothérapie.

Le choix du ou des antibiotiques est fait par le médecin en fonction du germe en cause, du foyer infectieux, de l'état du malade (terrain), des antibiotiques éventuellement déjà prescrits.

Une antibiothérapie peut être le plus souvent une monothérapie à base d'un seul antibiotique ou parfois une bithérapie (deux antibiotiques) voire une trithérapie (trois antibiotiques) dans certains cas. L'association de plusieurs antibiotiques permet dans certains cas d'être plus efficace sur un germe identifié, ou d'avoir un maximum de chance d'être efficace si le germe n'est pas identifié. (<https://fr.wikipedia.org/wiki/Antibioth%C3%A9rapie>)

La durée de l'antibiothérapie varie selon le germe, sa localisation, le terrain, l'évolution de la maladie. Elle doit être décidée par le médecin et est poursuivie très souvent au-delà de l'amélioration des symptômes du malade afin d'éviter toute récurrence.

La surveillance de l'antibiothérapie se fait sur sa tolérance et l'apparition éventuelle d'effets secondaires, sur l'évolution clinique et biologique, sur les prélèvements devenus négatifs ou non, sur les dosages sanguins d'antibiotiques

III.1.2.Antibioprophylaxie :

L'antibioprophylaxie correspond à un traitement antibiotique de prévention (antibiothérapie préventive). Elle est prescrite non pas pour traiter une infection bactérienne, mais pour prévenir le risque de survenue d'une infection bactérienne.

L'antibioprophylaxie est largement prescrite en chirurgie et en médecine interventionnelle, pour prévenir des infections bactériennes post-opératoires potentiellement graves. L'antibioprophylaxie peut également être prescrite en cas d'exposition à un risque infectieux lié à l'entourage, à l'environnement ou à l'état de santé du patient. Explications.

Tout site d'intervention médicale ou chirurgicale peut être le siège d'une infection bactérienne. Toute plaie ou ouverture dans la peau constitue un point d'entrée privilégié pour les bactéries pathogènes présentes dans l'environnement ou sur la peau.

L'antibioprophylaxie est une antibiothérapie préventive prescrite avant l'intervention pour prévenir un risque infectieux potentiellement grave. Toute intervention médicale ou chirurgicale ne nécessite pas une antibioprophylaxie.

Le recours à une antibioprophylaxie avant un acte médical ou chirurgical repose sur plusieurs critères :

- la nature de l'intervention ;
- le risque infectieux associé à cette intervention ;
- l'état de santé du patient (facteurs de risque, déficit immunitaire, hospitalisation récente ou prolongée) ;
- les traitements du patient (chimiothérapie, radiothérapie, corticothérapie...);
- les éventuelles allergies aux antibiotiques du patient.

Par ailleurs, une antibioprophylaxie peut être prescrite en dehors de toute intervention médicale ou chirurgicale. Les antibiotiques prescrits dans le cadre d'une antibioprophylaxie doivent être adaptés au risque infectieux envisagé :

- Les antibiotiques choisis doivent être efficaces contre la ou les bactéries les plus susceptibles d'être à l'origine d'une infection dans un contexte clinique déterminé.
- Le traitement doit être le plus court possible en fonction du risque infectieux et de la situation clinique.
- En général, les antibiotiques utilisés en chirurgie et médecine interventionnelle sont injectés dans l'heure qui précède l'acte médical ou chirurgical, puis au cours de l'intervention.
- Des injections complémentaires peuvent être nécessaires pendant les 24 à 48 heures suivantes.
- En revanche, les antibiotiques utilisés en dehors de tout acte médical ou chirurgical sont administrés par voie orale pendant plusieurs jours ou plusieurs semaines selon les cas.

Ces précautions sont indispensables pour limiter au maximum le développement d'une résistance aux antibiotiques.

En dehors de tout acte médical ou chirurgical, une antibioprophylaxie peut être nécessaire dans des contextes particuliers :

- Une antibioprofylaxie est généralement prescrite en cas de plaies souillées (lors des accidents de la voie publique) ou suite à une morsure (transmission de bactéries par la salive de l'animal).
- Chez les patients souffrant d'un déficit immunitaire (patients transplantés, patients cancéreux), des antibioprofylaxies peuvent être prescrites pour limiter le risque de contracter certaines infections.

III.1.3.Metaphylaxie :

Application systématique de mesures médicales à la totalité d'un groupe de sujets, présumés sains mais soumis à un risque certain, ou comportant déjà quelques cas cliniques d'une maladie.

Exemple : application à la prévention des troubles respiratoires des jeunes bovins (administration d'antibiotiques...) d'un lot après transport ou après constatation de symptômes (ou de fièvre) sur 15% des animaux.

- La métaphylaxie est une démarche de prophylaxie offensive associant, avant que l'atteinte du lot soit importante, traitement (animaux déjà malades ou infectés) et prévention (animaux exposés). Le sens donné à ce mot est un peu différent selon les auteurs nord-américains ou européens. Pour les premiers, le risque certain suffit (sans attendre l'apparition de cas cliniques) ; pour les seconds, l'intervention est déclenchée par l'apparition de cas.
- Les mesures appliquées peuvent être des antibiotiques, d'autres médicaments, des vaccins, Exemple : cas de fièvre charbonneuse dans un troupeau de bovins : antibiothérapie des animaux fébricitants, vaccination des autres animaux.([aeema.vet-alfor/METAPHYLAXIE-2010](#))
- Ce terme ne semble pas être utilisé en pathologie humaine ; il correspond pourtant à des actions appliquées en médecine humaine. Exemples : vaccination (ou sérovaccination) de toutes les personnes ayant été mordues ou en contact avec un animal enragé ; administration préventive d'antibiotiques aux personnes exposées à un cas de méningite à méningocoques ou de tuberculose.

III.2.Résistance aux antibiotiques :

• Lorsqu'une population de bactéries est soumise à l'action d'un antibiotique dans son milieu, elle subit une pression de sélection, qui favorise les cellules qui sont les mieux capables de résister à l'effet de ces molécules. Petit à petit, l'émergence de modifications génétiques permettant un niveau de résistance plus élevé se trouve ainsi sélectionnée. L'action des antibiotiques sur les bactéries induit ainsi un processus d'évolution darwinienne « en accéléré » que l'on peut observer à l'échelle de temps humaine. Les premiers antibiotiques ont été introduits à la fin des années 1930 et aujourd'hui, la résistance à ces composés de première génération, pénicilline, streptomycine, s'est très largement répandue chez les bactéries, si bien que l'on a cessé de les utiliser à des fins thérapeutiques. Le tableau suivant indique les dates d'introduction des grandes familles d'antibiotiques dans l'arsenal thérapeutique et les dates d'apparition des premières résistances sur des souches cliniques.(**la résistance des bactéries consulté le9 décembre 2014**)

Antibiotique	Année d'introduction	Apparition des premières résistances
Sulfamides	1936	1940
Pénicilline G	1943	1946
Streptomycine	1943	1959
Chloramphénicol	1947	1959
Tétracycline	1948	1953
Erythromycine	1952	1988
Ampicilline	1961	1973
Ciprofloxacine ⁴⁴	1987	2006

De nombreux antibiotiques sont des produits naturels ou dérivés de produits naturels, souvent synthétisés par des bactéries elles-mêmes pour éliminer leurs compétiteurs dans le milieu environnant. Ces bactéries productrices d'antibiotiques ont en général développé en même temps des mécanismes de résistance leur permettant d'éviter les effets du composé qu'elles produisent.

L'émergence plus ou moins rapide de résistance chez les organismes pathogènes n'est donc pas surprenante, elle est souvent liée soit à l'acquisition par transfert d'un de ces gènes de résistance, soit à une adaptation d'un de ces gènes de résistance à une modification des molécules utilisées. Ainsi, l'amélioration progressive des bêta-lactames par l'industrie (exemple : céphalosporines de 1^{re}, de 2^e puis de 3^e génération) s'est accompagnée d'une évolution concomitante des bêta-lactamases qui se sont progressivement adaptées aux nouveaux composés, sous l'effet de la pression de sélection.

III.2.1.Mecanisme de Résistance :

Il existe différents mécanismes de résistance, certains généraux qui fonctionnent contre un large spectre d'antibiotiques et d'autres très spécifiques d'un seul. Il existe également des mécanismes de transfert d'une espèce à une autre, ce qui favorise la dissémination de la résistance et qui sont présentés plus bas. Dans tous les cas, le mécanisme aboutit à une action fortement réduite de l'antibiotique sur sa cible ou à une perte d'effet de cette action. Il existe une grande variété de mécanismes d'action que l'on peut regrouper dans les grandes catégories suivantes : (**INSERM, Résistance aux antibiotiques ,2014**)

III.2.1.1.La mutation de la cible de l'antibiotique :

Chaque antibiotique agit en se fixant sur une cible précise dans la cellule : paroi, ribosome... La présence d'une modification consécutive à une mutation modifie le site de fixation et empêche ainsi la liaison de l'antibiotique. C'est un des mécanismes de résistance à la streptomycine, l'un des premiers antibiotiques utilisés pour traiter la tuberculose. C'est aussi l'un des principaux mécanisme de résistance à la rifampicine qui est l'un des antibiotiques qui a remplacé la streptomycine. On observe des mutations de l'ARN polymérase bactérienne qui bloquent la liaison de la rifampicine. Les acides aminés mutés sont situés à proximité immédiate du site de fixation (voir figure à droite).

III.2.1.2.La modification de la cible de l'antibiotique :

Une enzyme spécifique effectue une modification chimique covalente de la cible, par exemple une méthylation, ce qui inhibe la fixation de l'antibiotique, comme dans le cas précédent, mais sans qu'il y ait altération du génome. Ce type de mécanisme est rencontré

dans la résistance aux macrolides, où il existe une méthylase qui confère la résistance en modifiant l'ARN ribosomique au niveau du site de liaison de l'antibiotique.

- **La sur-expression de la cible de l'antibiotique :**

En produisant davantage de la macromolécule ciblée, la bactérie arrive à maintenir suffisamment d'activité biologique pour se développer, malgré la présence de l'antibiotique ;

- **Le contournement métabolique :**

La bactérie active une voie métabolique alternative qui prend le relais de la voie métabolique bloquée par l'antibiotique. La fonction biologique est ainsi maintenue.

- **La modification de l'antibiotique :**

De nombreuses souches résistantes fabriquent une enzyme qui modifie ou qui clive la molécule d'antibiotique, la rendant inactive. C'est le mécanisme principal de résistance aux β -lactamines (famille de la pénicilline et des céphalosporines) qui implique les enzymes de la famille des β -lactamases.

- **La réduction de la perméabilité membranaire :**

La bactérie « ferme » les pores par lesquels l'antibiotique pénètre dans la cellule. Ces pores sont normalement constitués par des protéines qui forment des canaux et que l'on appelle des porines. Les bactéries résistantes réduisent leur nombre de porines⁴⁵.

- **L'efflux des antibiotiques :**

Les bactéries sont capables d'éliminer les antibiotiques par pompage actif hors de la cellule, qui « recrache » littéralement les composés toxiques au dehors. C'est l'un des principaux mécanismes de résistance de *Pseudomonas aeruginosa*, pathogène opportuniste responsable de nombreuses infections nosocomiales.

- **Défense altruiste :**

Des bactéries très résistantes sont capables de synthétiser l'indole en très grande quantité pour subvenir aux besoins des bactéries sensibles. Ce composé organique possède une double fonction de résistance : efflux des antibiotiques et activation d'une voie métabolique empêchant la synthèse de radicaux libres qui peut être favorisée par l'antibiotique⁴⁶.

III.2.2. Résistance naturelle :

On peut parler de résistance naturelle si toutes les souches d'une même espèce sont résistantes à un antibiotique. C'est l'expression d'une propriété innée reflétant l'empêchement d'accéder à la cible ou l'absence de la cible. Exemple : l'imperméabilité des parois des bactéries Gram- ou leur absence de paroi. (MULLER_Allison_2017).

On rencontre ce type de résistance chez les souches sauvages, n'ayant jamais été en contact avec un antibiotique.

III.2.3.Résistances Acquises :

■ **Chromosomique :**

La résistance acquise survient lorsqu'un individu d'une population de bactéries normalement sensibles devient résistant. Cette résistance lui confère un avantage sélectif qui lui permet de se multiplier en présence de l'antibiotique, tandis que les autres sont inhibées ou tuées. L'apparition de la résistance est en général la conséquence d'une mutation qui apparaît dans le chromosome, c'est pourquoi on parle de résistance chromosomique. En conditions normales, l'apparition de mutation est un processus spontané avec des fréquences d'apparition variables, comprises entre 10^{-6} et 10^{-9} , suivant l'antibiotique, la souche et la nature du mécanisme de résistance. C'est un événement rare. L'antibiotique n'est pas l'agent mutagène, il sélectionne seulement les mutants devenus résistants. Cela peut conduire à la résistance simultanée à toute une famille d'antibiotiques.

■ La mutation peut par exemple se produire dans le gène qui code la protéine ciblée par l'antibiotique. La protéine mutante ne fixe plus aussi bien l'antibiotique qui ne peut plus agir.

■ Les mutations apparaissent de manière indépendante, donc les risques de sélectionner simultanément par mutation spontanée des résistances multiples à plusieurs antibiotiques sont très faibles. Une double résistance multiplie les probabilités d'apparition de résistance à chaque molécule, c'est-à-dire 10^{-12} à 10^{-18} .

■ La résistance chromosomique est en général largement confinée à l'espèce chez laquelle elle apparaît, car elle n'est pas facilement transférable à une autre cellule, faute de mécanisme spécifique de transfert. .(**MULLER_Allison_2017**).

■ **Plasmidique :**

Les plasmides sont des petits ADN circulaires capables de réplication autonome dans les bactéries, à côté du chromosome. Les plasmides naturels portent en général un certain nombre de gènes et en particulier des gènes de résistances à des antibiotiques, ainsi que des gènes de transfert permettant le passage du plasmide d'une bactérie à une autre. Ce transfert s'effectue en général par conjugaison, un processus par lequel la bactérie émettrice fabrique un pilus, sorte de filament creux au travers duquel l'ADN du plasmide est injecté pour passer dans une autre cellule bactérienne. La synthèse du pilus est en général aussi sous le contrôle de gènes portés par le plasmide.

Il peut s'agir d'un transfert entre bactéries de la même espèce, mais aussi entre bactéries d'espèces voisines. Ce mécanisme de conjugaison est un mécanisme de transfert actif d'ADN très efficace et permet une propagation rapide des résistances. Souvent, plusieurs gènes de résistance sont regroupés sur le même plasmide qui est ainsi transféré de cellule en cellule.

Le premier cas de résistance fut observé en 1951 sur un patient japonais. Il souffrait d'une infection à Shigelle (une entérobactérie, c'est-à-dire un bacille gram **négatif**, mobile). La Shigelle provoquait une dysenterie qui pouvait être soignée par des sulfamidés, mais elle était devenue résistante à ces sulfamidés. Les chercheurs ont démontré que cette résistance était accompagnée par des résistances *in vitro* à d'autres antibactériens.

Ils ont isolé dans le tube digestif d'autres malades, des souches d'*Escherichia coli* (une autre Entérobactérie, très répandue dans l'eau, le sol, le lait et les selles) qui avaient acquis une résistance aux sulfamidés par un transfert horizontal entre les deux espèces.

Il existe d'autres mécanismes de transfert d'ADN entre espèces bactériennes qui permettent la propagation de gènes de résistance aux antibiotiques entre bactéries. Ces mécanismes ne sont toutefois pas spécifiques des plasmides et peuvent également intervenir pour le transfert de résistances chromosomiques. .(**MULLER_Allison_2017**)

■ **La transduction :**

le vecteur est un virus bactériophage. En se répliquant, le phage intègre une partie du génome bactérien. En quittant la cellule, il emporte des gènes supplémentaires (bactériens) qui pourront être transfectés dans une autre bactérie. Ce système est efficace, mais les échanges sont limités en taille (le phage ne peut pas transférer un long morceau d'ADN bactérien) aux organismes proches phylogénétiquement pour la reconnaissance phage/bactérie.

■ **La transformation :**

la bactérie acquiert et incorpore de l'ADN exogène nu présent dans son environnement. Cela peut être de l'ADN d'une bactérie morte qui, une fois capté, permet l'expression de ses gènes par la nouvelle bactérie. C'est un événement très rare qui existe chez les bactéries Gram positives.

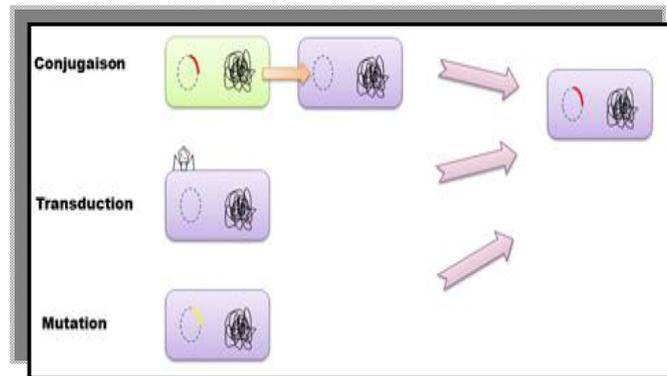


Figure III.1. : Les différents mécanismes d’acquisition de résistance chez les bactéries (d’après c. Bouvier-slekovec)

La pression de sélection antibiotique va ensuite jouer un rôle essentiel puisqu’elle va permettre la sélection des souches résistantes. En effet, au sein d’une flore bactérienne essentiellement sensible à un antibiotique administré (flore intestinale notamment), cet antibiotique va avoir une action inhibitrice sur les bactéries sensibles de la flore commensale, entraînant leur disparition transitoire, et laissant alors de la place aux souches ayant acquis le gène de résistance, permettant ainsi leur croissance (Figure 2).

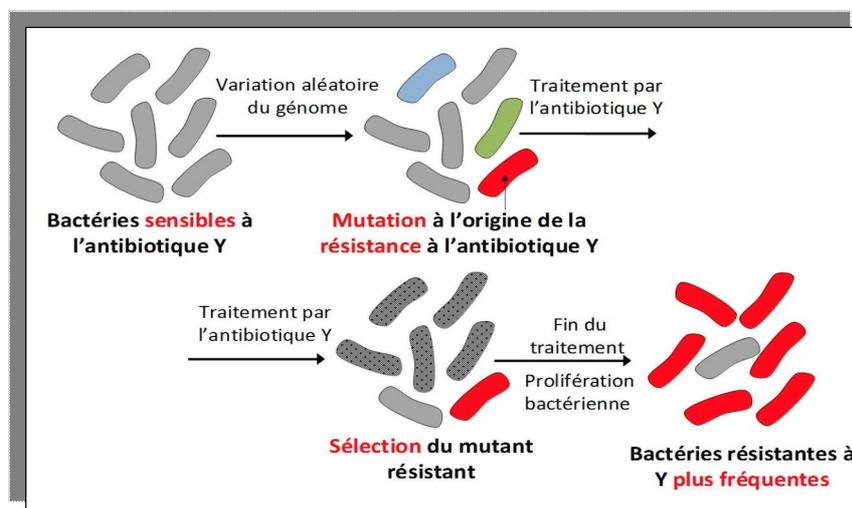


Figure III.2. : Pression de Sélection des antibiotiques (M. Paul Battrand,2017)

III.2.3. Multi-résistance :

Les bactéries peuvent ainsi devenir résistantes à un ou à plusieurs antibiotiques. Le problème majeur de la résistance aux antibiotiques est lié aux BMR, définies comme des bactéries ayant acquis une résistance à aux moins trois familles majeures d'antibiotiques.

Il apparaît que donner une définition précise de la multi-résistance est une tâche ardue. Comme souvent, des mots largement usités recouvrent des concepts qui varient en fonction des utilisateurs. Les BMR peuvent être définies, de façon simple, comme "des bactéries résistantes à de nombreux antibiotiques", ou plus complexe, comme "des bactéries résistantes à beaucoup plus d'antibiotiques que la connaissance du phénotype sauvage ne le laissait prévoir" ou plus scientifique, comme "des bactéries résistantes à au moins trois classes majeures d'antibiotiques". Ces concepts ont été encore compliqués par l'apparition de nouveaux termes comme les bactéries pan ou toto-résistantes (bactéries résistantes à l'ensemble des antibiotiques commercialisés) ou bactéries à résistance très large (extensive-drug-resistance des Anglo-Saxons). Finalement, ces définitions ne sont pas très explicites et il est difficile de donner une définition univoque de la multi-résistance bactérienne. Pour des raisons pratiques, il est important de retenir une liste de BMR "labellisées" dont les mécanismes de résistance sont acquis (et non naturels) et qui posent ou sont susceptibles de poser des problèmes pour le contrôle de leur diffusion. Les deux BMR principales au niveau français sont :

- *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline, ou SARM : acquisition du gène *mecA*, entraînant la production d'une PLP2a, et donc modification de la cible de l'antibiotique qui est une protéine de la paroi bactérienne, la PLP (protéine liant la pénicilline) ;
- Les entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu, ou EBLSE : acquisition d'un gène codant pour la synthèse d'une enzyme inhibant les β -lactamines.

De nouvelles BMR ont émergé et diffusé depuis plusieurs années, mais à la différence des BMR « classiques », celles-ci ont acquis un niveau de résistance plus élevé : elles sont identifiées comme bactéries hautement résistantes émergentes, ou BHRe.

Deux types de bactéries sont identifiés comme BHRe.

- Les entérobactéries productrices de carbapénèmases, ou EPC : elles vont être capables de synthétiser une enzyme inhibant les carbapénèmes, classe d'antibiotiques à très large spectre considérée comme de dernière ligne thérapeutique. (**Jean-Marie,2004**)
- Les entérocoques résistants aux glycopeptides, ou ERG (aussi appelés entérocoques résistants à la vancomycine ou ERV) : acquisition du gène *van* qui va entraîner une

modification de la cible de l'antibiotique, en modifiant un acide aminé sur le dipeptide terminal ciblé, passant de D-alanyl-D-alanyl à D-alanyl-D-lactate.

D'autres bactéries peuvent acquérir de hauts niveaux de résistance : il s'agit notamment de *Pseudomonas aeruginosa* et d'*Acinetobacter baumannii*, dont la multirésistance, voire la totorésistance (résistance à tous les antibiotiques testés) est de plus en plus fréquente.

Le principal risque lié à ces bactéries est d'aboutir à des situations d'impasses thérapeutiques, devant des bactéries devenues résistantes à quasiment tous les antibiotiques disponibles et pouvant infecter des patients, ces situations ne sont désormais plus anecdotiques en milieu hospitalier.

La lutte contre ces BMR ou ces BHRé consiste en deux grandes stratégies :

- Prévenir leur diffusion : en milieu hospitalier, il s'agit essentiellement d'empêcher la transmission croisée de patient à patient, par le biais du personnel ou de l'environnement.

Pour cela, des mesures d'hygiène doivent être appliquées : respect des opportunités et de la technique d'hygiène des mains, gestion des excréta, et respect des précautions standard et mise en place de précautions complémentaires lorsqu'un patient est identifié comme colonisé ou infecté par une de ces bactéries.

- Prévenir l'émergence et la sélection de souches résistantes, la cause principale étant l'usage excessif et inapproprié des antibiotiques. **(Jean-Marie,2004).**

Conclusion général

Comme conclusion , On considère aujourd'hui que les antibiotiques ont permis d'allonger la durée moyenne de la vie humaine d'une dizaine d'année. Toutefois, on constate partout une augmentation de l'antibiorésistance des bactéries, c'est à dire de leur capacité à résister aux antibiotiques.

Dans le cadre du Plan international des antibiotiques, il est fixé comme objectif de réduire l'émergence, le développement et la transmission des résistances aux antibiotiques incluant les aspects humains, vétérinaires et environnementaux.

Il fait appel à l'ensemble de la population, au corps médical, aux vétérinaires, aux détenteurs d'animaux, aux personnels de soins et de santé et aux citoyens en général, pour utiliser les antibiotiques de manière responsable, afin de continuer à pouvoir disposer des moyens efficaces contre les infections sévères.

1. Bêta-lactamines (pénicillines - céphalosporines) », sur pharmacomedicale.org(consulté le 27 novembre 2017)
2. Dix ans d'évolution des consommations d'antibiotiques en France, AFSSAPS, 2011
3. Exposé antibiotique.doc ,2010
4. <http://aeema.vet-alfort.fr/index.php/component/glossary/Glossaire-1/M/METAPHYLAXIE-2010/>
5. <https://fr.wikipedia.org/wiki/Antibioth%C3%A9rapie>
6. <https://medicament.ooreka.fr/astuce/voir/576853/antibioprophylaxie>
7. INSERM, « Résistance aux antibiotiques » [archive], mai 2013 (consulté le 1er décembre 2014)
8. Jean-Marie Pagès, « Porines bactériennes et sensibilité aux antibiotiques », Médecine/Sciences, vol. 20, 2004, p. 346-351 (PMID 15067581)
9. Quinolones », sur pharmacomedicale.org (consulté le 27 novembre 2017)
10. Stephen R. Palumbi, « Humans as the world's greatest evolutionary force », Science, vol. 293, 2001, p. 1786-1790 (PMID 11546863)
11. thèse 2016, antibiotique et résistance par Lucie Mangine
12. Thèse 2017, la résistance au antibiotique par M. Paul Battrand
13. these_A_MULLER_Allison_2017
14. These-2013-SICMA-Microbiologie-biochimie-MOROH_Jean-Luc_Aboya
15. Viande : Après les hormones, les antibiotiques ? Antibiotique : la résistance des bactéries », La Recherche, no 314, novembre 1998, p. 59 , consulté le 9 décembre 2014)