

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Ahmed Zabana de RELIZANE
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département des Sciences biologiques



MEMOIRE

En vue de l'obtention du diplôme de MASTER en :
Microbiologie et contrôle de qualité

Intitulé

**Etude de l'antibiorésistance chez *Staphylococcus aureus*:
un enjeu de santé publique majeur**

Présenté par :

Mlle : DJEDDAH Wassila

Mlle : ELBEY Ayet

Devant les membres de jury :

Président : Mme OUCIF Hanane

Maître de conférence (A)A(U. Relizane)

Encadreur : Mr BENAÏSSA Miloud

Maître de conférence (A) A (U. Relizane)

Examineur : Mme MELIANI Meriem Fethia

Maître assistant (B) A (U. Relizane)

Année universitaire : 2024/2025

Date de soutenance le : 22/06/2025



Remerciements

Avant tous nous remercions du plus profond de notre cœur « ALLAH », le tout puissant de nous avoir donné la force, la santé, la patience et la volonté pour réaliser ce travail .

Nous tenons tout d'abord à exprimer nos chaleureux remerciements à notre encadrement monsieur « Benaïssa Miloud » pour avoir accepté de diriger ce travail ,pour ses conseils précieux, et pour les connaissances qu'il nous a transmises , pour ses encouragements tout au long de notre travail, ainsi que ses orientations pertinentes qui ont été un soutien et nous ont aidées dans notre parcours.

Nous tenons à remercier sincèrement « les membres du jury » qui nous font le grand honneur d'évaluer et d'examiner ce travail.

Nous sommes également reconnaissants envers tous les enseignants qui nous ont servi pendant 17 ans par leur connaissance et guidant.

A ceux et celles qui nous ont aidée d'une façon ou d'une autre, de près ou de loin dans notre travail .nous les remercions du fond du cœur.



Merci

Dédicace

Tout d'abord, je tiens à remercier DIEU de m'avoir donné la force, la patience et le courage et qui a facilité mon chemin de mener à bien ce modeste travail

Je dédie ce mémoire :

A moi pour avoir cru en moi et atteint mes objectifs ,pour avoir ce mémoire malgré les difficultés , pour mes efforts et mes rêves .

À mon paradis, à la prunelle de mes yeux, à la source de ma joie , à la première personne à soutenir mes ambitions,

A ma très chère Mère

« Soltana » tu étais la lumière qui éclairait mon parcours quoi que je fasse ou que je dise , je ne pourrai jamais remercier à la hauteur de toute ce que tu m'as donné tes conseils et guide elles sont la raison de mon succès, et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force face aux obstacles de la vie.

À celui qui m'a fait une femme , ma source de mon bonheur et ma fierté ,

A mon Père bien-aimé

« Belalia » Aucun dédicace ne saurait exprimer le respect que j'ai toujours eu pour toi ,Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien-être. Ce travail est le fruit de ton soutien discret et sacrifices silencieux ce qui elles m'ont permis d'avancer .

À mes merveilleux Frères « Abdelghani » & « Abdelrezzak »

A qui ne cesse jamais de m'écouter et m'encourager tout au long de mon parcours, merci pour votre foi en moi et pour votre présence elle a été un véritable réconfort dans les moments les plus difficiles ,votre soutien moral il me donné plus d'espoir pour ma réussite.

À mon éternelle Copine,

A mon âme sœur et mon binôme " Ayet" je ne compte plus les fois où ta présence m'a sauvé le moral. je te remercier pour ton soutien et ton écoute.

A ma grand Mère , Mes Tantes et mes Oncle ..

Ce travail est le résultat de vos prières Duaa incessantes et leur confiance en moi .

Wassila

Dédicace

Merci du début à la fin à Dieu, il n'y a pas de chemin achevé, d'effort terminé, ni de quête accomplie sans Sa grâce.

le rêve n'a pas été proche, et le chemin n'a pas été facile, mais j'ai réussi à accomplir cela. Je dédie ce travail à moi-même, qui ai été forte et qui ai supporté toutes les embûches, complétant le parcours malgré les difficultés.

*À celle dont les prières ont été le secret de mon succès, celle qui a été la lumière de mes jours, la source de mes forces, et mon bonheur ma mère « **Kheira** » je te dédie cet accomplissement, qui n'aurait pas vu le jour sans tes sacrifices et tes prières.*

*À celui qui m'a soutenu sans limites et m'a donné sans rien attendre en retour mon père « **Mohamed** ».*

*À mon frère « **Yahia** », et ma sœur « **Ritedj** », mon soutien dans la vie.*

*Je dédie ce travail aussi à ma meilleure amis et mon binôme « **Riheme** ».*

*À mon chat « **Enzo** » pour toutes les siestes partagées sur mes cours, et l'amour inconditionnel qui a rendu cette période d'études tellement plus douce*

Ayet

Résumé

L'antibiorésistance représente l'un des défis les plus pressants pour la santé publique mondiale au 21^e siècle. Au cœur de cette crise se trouve *Staphylococcus aureus*, un pathogène humain majeur reconnu pour sa capacité à développer une résistance étendue aux antibiotiques. Historiquement, la vancomycine a servi de dernière ligne de défense contre les souches de *S. aureus* résistantes à la méticilline (SARM). Cependant, l'utilisation généralisée de la vancomycine a conduit à l'émergence de souches de *S. aureus* à sensibilité intermédiaire à la vancomycine (VISA) et, plus rarement, de *S. aureus* complètement résistant à la vancomycine (SARV). La résistance à la vancomycine chez *S. aureus* provient de mécanismes complexes, notamment des altérations de la paroi cellulaire bactérienne qui entravent l'accès de l'antibiotique à sa cible, ou l'acquisition de gènes de résistance (comme le gène *vanA*) provenant d'autres bactéries, en particulier les entérocoques résistants à la vancomycine (ERV). Ces souches résistantes à la vancomycine posent un défi clinique immense, limitant les options de traitement et augmentant les taux d'échec thérapeutique, de morbidité et de mortalité.

Ce travail, vise à explorer l'évolution de la résistance à la vancomycine chez *S. aureus*, ses mécanismes moléculaires, ses implications cliniques, ainsi qu'à souligner l'urgence de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques et des pratiques rigoureuses de contrôle des infections pour endiguer la propagation de ces souches hautement résistantes.

Les mots clés : L'antibiorésistance, *Staphylococcus aureus*, Vancomycin.

Abstract

Antibiotic resistance represents one of the most pressing challenges for global public health in the 21st century. At the heart of this crisis is *Staphylococcus aureus*, a major human pathogen known for its ability to develop widespread antibiotic resistance. Historically, vancomycin served as the last line of defense against methicillin-resistant (MRSA) strains of *S. aureus*. However, the widespread use of vancomycin has led to the emergence of *S. aureus* strains with intermediate sensitivity to vancomycin (VISA) and, more rarely, *S. aureus* completely resistant to vancomycin (SARV). Resistance to vancomycin in *S. aureus* comes from complex mechanisms, notably alterations of the bacterial cell wall that hinder the antibiotic's access to its target, or the acquisition of resistance genes (such as the *vanA* gene) from other bacteria, in particular the enterococci resistant to vancomycin (ERV). These vancomycin-resistant strains pose an immense clinical challenge, limiting treatment options and increasing rates of therapeutic failure, morbidity, and mortality.

This work, aims to explore the evolution of vancomycin resistance in *S. aureus*, its molecular mechanisms, its clinical implications, and to emphasize the urgency of developing new therapeutic strategies and rigorous infection control practices to stem the spread of these highly resistant strains.

Keywords: Antibiotic resistance, *Staphylococcus aureus*, Vancomycin.

المُلخَص

تُعدّ مقاومة المضادات الحيوية من أخطر التحديات التي تواجه الصحة العامة العالمية في القرن الحادي والعشرين.

في قلب هذه الأزمة يكمن المکور العنقودي الذهبي (*Staphylococcus aureus*)، وهو ممرض بشري مهم يُعرف بقدرته على تطوير مقاومة واسعة للمضادات الحيوية. تاريخياً، كانت الفايكوماييسين (vancomycin) بمثابة خط دفاع أخير ضد سلالات *S. aureus* المقاومة للميثيسيلين (MRSA). ومع ذلك، فقد أدى الاستخدام المكثف للفايكومايسين إلى ظهور سلالات من *S. aureus* ذات حساسية منخفضة للفايكومايسين (VISA) والمكورات العنقودية الذهبية المقاومة للفايكومايسين تماماً (VRSA). تنشأ مقاومة الفانكوماييسين في *S. aureus* من آليات معقدة، بما في ذلك التعديلات في جدار الخلية البكتيرية التي تُعيق وصول المضاد الحيوي إلى هدفه، أو اكتساب جينات مقاومة (مثل جين *vana*) من بكتيريا أخرى، لا سيما المكورات المعوية المقاومة للفايكومايسين (VRE). تُمثّل هذه السلالات المقاومة للفايكومايسين تحدياً سريريًا هائلاً، حيث تحدّ من خيارات العلاج وتزيد من معدلات الفشل العلاجي والمرضاة والوفيات.

يهدف هذا العمل إلى استكشاف تطور مقاومة الفايكوماييسين في *S. aureus*، وآلياتها الجزيئية، والتأثيرات السريرية المترتبة عليها، بالإضافة إلى تسليط الضوء على الحاجة الملحة لتطوير استراتيجيات علاجية جديدة وممارسات صارمة للتحكم في العدوى للحد من انتشار هذه السلالات شديدة المقاومة.

الكلمات المفتاحية: مقاومة المضادات الحيوية، المكورات العنقودية الذهبية (*Staphylococcus aureus*)، الفانكوماييسين.

Table des matières

	Pages
<i>Liste des figures</i>	i
<i>Liste des tableaux</i>	ii
<i>Liste des abréviations</i>	iii
<i>Introduction</i>	2
<i>Chapitre 01: Les antibiotiques</i>	3
1. Historique de découverte	4
2. Définition	5
3. Classification des antibiotiques	5
3.1. Classification des antibiotiques selon leurs origine	6
3.2. Classification des antibiotiques selon la structure chimique	6
3.2.1. Les bêta-lactamine	6
3.2.1.1. Les groupes de bêta-lactamin	7
3.3. Classification des antibiotiques selon le spectre d'activité	8
3.4. Classification des antibiotiques selon l'effet	8
4. Les types des antibiotiques	8
5. Les critères d'activité d'un antibiotique	12
6. Les critères de choix d'un antibiotique	13
6.1. Critères bactériologiques	13
6.2. Critères pharmacocinétique	13
6.3. Critères individuels	13
6.4. Critères de risque	13
7. Conditions d'activité des antibiotiques	13
8. Mode d'action des antibiotiques	14
8.1. Antibiotiques inhibant la synthèse de la paroi bactérienne	14
8.2. Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse des protéines	15
8.3. Antibiotiques actifs sur le métabolisme des acides nucléiques et leurs précurseurs	15
8.4. Antibiotiques inhibiteurs des voies métaboliques	16
9. Mode d'action des différents antibiotiques	16
9.1. Mode d'action des Aminosides	16
9.2. Mode d'action des Tétracyclines	17
9.3. Mode d'action des Macrolides	17
9.4. Mode d'action des Glycopeptides	18
9.5. Mode d'action des Réfamycines	18
<i>Chapitre 02: La résistance bactérienne aux antibiotiques</i>	19
Phénomène de la résistance bactérienne aux antibiotiques	20
1. Définition et l'origine de la résistance	20
1.1. Origine de la résistance	20
1.2. Définition de la résistance	21

	Pages
2. Types de la résistance	22
2.1. Résistance naturelle	22
2.2. Résistance acquise	23
3. Types d'antibiorésistance pour chaque famille d'antibiotiques	25
4. Les causes d'Antibiorésistance	26
5. Facteur favorisant la résistance des bactéries aux antibiotiques	26
5.1. Conditions socio-economiques défavorables	26
5.2. Manque de ressource humaine qualifié	26
5.3. Antibiothérapie dans la filière animal	26
5.4. Auto-médication	27
5.5. Impact des épidémies et pandémies	27
6. Les mécanismes de l'antibiorésistance	27
6.1. Mécanismes génétique de transmission de résistance	27
6.1.1. La mutation " Transfert "	27
6.1.2. La conjugaison	27
6.1.3. La transformation	28
6.1.4. La transduction	29
6.2. Types de mécanismes de résistance aux antibiotiques	29
6.2.1. Inactivation enzymatique de l'antibiotique	30
6.2.2. Modification ou remplacement de la cible de l'antibiotique	31
6.2.3. Pompe à efflux	31
6.2.4. Perméabilité réduite	32
6.2.5. Protection de la cible de l'antibiotique	32
6.2.6. Piègeage de l'antibiotique	33
Chapitre 03 : Les bactéries multi-résistantes " BMR "	34
1. Les bactéries multi résistantes	35
1.1. Définition	35
1.2. Les types de BMR selon L'OMS	35
1.3. Les principaux BMR	37
1.3.1. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	37
1.3.1.1. Généralités	37
1.3.1.2. Dynamique d'acquisition de souches	37
1.3.1.3. Taux de résistance mondiaux (2024)	37
1.3.1.4. Taux de résistance en Algérie	37
1.3.2. <i>Acinetobacter baumannii</i>	38
1.3.2.1. Généralité	38
1.3.2.2. Dynamique d'acquisition des souches multi-résistance	38
1.3.2.3. Facteur de virulence	38
1.3.2.4. Taux de résistance mondiaux d' <i>Acinetobacter baumannii</i>	38
1.3.2.5. Taux de résistance en Algérie	39

	Pages
1.3.3. Les entérobactéries productrices des bêta-lactamase à spectre étendu	39
1.3.3.1. Généralité	39
1.3.3.2. Taux de la résistance des entérobactéries aux antibiotique à l'échelle mondiale	39
1.3.3.3. Taux de résistance en Algérie	40
1.3.4. <i>Enterococcus faecium</i>	40
1.3.4.1. Généralité	40
1.3.4.2. Taux de résistance des <i>E.faecium</i> aux antibiotiques au monde	40
1.3.4.3. Taux de résistance en Algérie	41
1.3.5. <i>Staphylococcus aureus</i>	41
1.3.5.1. Généralité	41
1.3.5.2. Classification	42
1.3.5.3. Habitat	43
1.3.5.4. Caractères biologiques	43
1.3.5.5. Facteurs de virulences	46
1.3.5.6. <i>Staphylococcus aureus</i> et les antibiotiques	50
a . Antibiotiques actifs contre <i>Staphylococcus aureus</i>	50
b . La résistance de <i>Staphylococcus aureus</i> aux antibiotiques	50
c . Taux de la résistance à l'échelle mondiale et en Algérie	55
Chapitre 04: <i>Staphylococcus aureus</i> et la vancomycine	57
1. L'antibiorésistance des <i>S.aureus</i> à la vancomycine	58
2. Structure de la vancomycine	58
3. le mode d'action de la vancomycine contre <i>S.aureus</i>	60
3.1. Liaison à la cible	60
3.2. Inhibition de la Transglycosylation	60
3.3. Interférence avec la transoéptidation	61
3.4. Accumulation des Précurseurs et Activation des enzymes lytiques	61
3.5. Affaiblissement de la paroi cellulaire et lyse bactérienne	61
4. Les antibiotiques testés contre <i>Staphylococcus aureus</i>	61
4.1. Pénicillines résistantes à la pénicillinase (SASM)	62
4.2. Céphalosporines de première génération (Pour SASM)	62
4.3. Glycopeptides (pour SARM et certaines infections à SASM)	62
4.4. Lipopeptides (Pour SARM)	62
4.5. Oxazolidinones (SARM)	63
4.6. Tétracyclines (pour SARM et SASM)	63
4.7. Lincosamides (PourSARM et SASM)	63
4.8. Fleuroquinolones (pour SARM et SASM)	63
4.9. Cotrimoxale (Pour SASM et SARM)	63
4.10. Autres Antibiotiques	64

	Pages
5. Les souches <i>Staphylococcus aureus</i> résistantes au vancomycine	64
5.1. Les staphylocoques présentant une résistance intermédiaire à la vancomycine (VISA)	64
5.2. Les staphylocoques présentant une résistance à la vancomycine (VRSA)	65
5.3. Les staphylocoques présentant une résistance élevée à la vancomycine	66
<i>Conclusion</i>	67
<i>Références bibliographiques</i>	69

Liste des figures

	Pages
Figure 1: Structure chimique des bêtalactamines	7
Figure 2: Structure générale des Aminosides	8
Figure 3: Structure d'Erythromycine	9
Figure 4: Structure de Quinolone	10
Figure 5: Structure de base de Cyclines	10
Figure 6: Structure de Glycopeptides	11
Figure 7: Structure des Ryfamycines	12
Figure 8: Mode d'action des antibiotiques	14
Figure 9: Mode d'action des Aminosides	17
Figure 10: Phénomène de l'antibiorésistance	21
Figure 11: Voies d'acquisition de résistance aux antibiotiques	23
Figure 12: Transmission de plasmide sous dépendance de facteur F	28
Figure 13: Différents mécanismes de résistance au sein de bactéries Gram-	30
Figure 14 a: <i>Staphylococcus aureus</i> sous microscope optique (x100)	43
Figure 14 b: Observation par microscope électronique à balayage et à transmission de <i>Staphylococcus aureus</i> (Grossissement x10000)	43
Figure 15 a: Aspect microscopique de <i>Staphylococcus aureus</i> sur milieu Chapman	44
Figure 15 b: Aspect macroscopique de <i>Staphylococcus aureus</i> (flèches blanches) sur gélose Baird-Parker	44
Figure 15 c: Aspect macroscopique de <i>Staphylococcus aureus</i> sur milieu TSA	44
Figure 15 d: Aspect macroscopique de <i>Staphylococcus aureus</i> sur gélose au sang	44
Figure 16: La B- hémolyse causée par <i>Staphylococcus aureus</i>	45
Figure 17: Facteurs de virulence de <i>Staphylococcus aureus</i>	46
Figure 18: Image au microscope électronique à transmission de <i>Staphylococcus aureus</i>	47
Figure 19: Structure 2D de la Vancomycine	59
Figure 20: Liaison entre Vancomycine et précurseur du peptidoglycane	60

Liste des tableaux

	Pages
Tableau 1: Classification des antibiotiques selon leurs sites d'action	16
Tableau 2: Différents type d'antibiorésistance pour chaque famille antibiotiques	25
Tableau 3: Liste des agents pathogènes prioritères	36
Tableau 4: Classification de <i>Staphylococcus aureus</i>	42
Tableau 5: Caractères biochimique de <i>Staphylococcus aureus</i>	45
Tableau 6: Toxines impliqués dans la virulence de <i>Staphylococcus aureus</i>	49
Tableau 7: Antibiotiques actifs contre <i>Staphylococcus aureus</i>	50
Tableau 8: Pourcentage de résistance de <i>Staphylococcus aureus</i> aux antibiotiques	55
Tableau 9: Comparaison entre les souches VRSA et VISA	66

Liste des abréviations

ATB: Antibiotique

BLSE: β -lactamase à spectre étendu

BMR: Bactéries multirésistantes

CMI: Concentration minimale inhibitrice

D-Ala-D-Ala: D-alanyl-D-alanine

ERV: Entérocoque résistant à la vancomycine.

ET: Les toxines exfoliatives

EARS-Net: European Antimicrobial Resistance Surveillance Network.

Matrix Molecules

MDR: multiple drug-resistance.

MLS: Macrolides, Lincosamides, Streptogramines

MSCRAMM: Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules

NAG: N-acétylglucosamine.

NAM: N-acétylmuramique.

OMS: Organisation mondiale de la santé.

PFT: Les toxines porogènes.

PG: peptidoglycane

PLP: Protéines de liaison à la Pénicilline

RAM: La résistance aux antimicrobiens

SAGs: Les superantigènes

SARM: *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline.

SASM: *Staphylococcus aureus* susceptible à la méticilline.

SDR: Specific drug-resistance

SERAMs: Secretable Expanded Repertoire Adhesive Molecules

UDP: Undécaprényl-phosphate

VISA: Vancomycine-intermediate *S. aureus*

VRSA: Vancomycine résistantes *S. aureus*

VSSA: *S. aureus* sensibles à la vancomycine

Introduction

Le phénomène de l'antibiorésistance représente un défi majeur pour la santé publique mondiale et suscite une inquiétude croissante dans la communauté scientifique et médicale. Il désigne la capacité des bactéries à développer des mécanismes leur permettant de résister aux effets des antibiotiques, des médicaments essentiels qui ont révolutionné la médecine moderne depuis leur découverte. Ce phénomène s'intensifie, principalement en raison de l'usage excessif et souvent inapproprié des antibiotiques, qu'il s'agisse d'une prescription incorrecte, d'un usage prolongé ou de l'auto-médication. La conséquence de cette résistance est alarmante : les infections autrefois simples à traiter deviennent de plus en plus difficiles à gérer, ce qui entraîne une augmentation de la morbidité, de la mortalité et des coûts pour les systèmes de santé.

L'objectif de ce mémoire est d'explorer de manière approfondie les mécanismes sous-jacents à l'antibiorésistance, d'analyser les facteurs qui favorisent son développement.

À travers cette étude, nous chercherons à explorer l'évolution de la résistance à la vancomycine chez *S. aureus*, ses mécanismes moléculaires, ses implications cliniques, ainsi qu'à souligner l'urgence de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques et des pratiques rigoureuses de contrôle des infections pour endiguer la propagation de ces souches hautement résistantes.

Afin d'atteindre ces objectifs, une revue de la littérature sera effectuée pour analyser les recherches récentes sur le sujet. Ce mémoire se divise en plusieurs chapitres qui aborderont successivement la définition et les mécanismes de l'antibiorésistance, les facteurs d'émergence et de propagation de ce phénomène. À la fin de cette étude, nous espérons non seulement mieux comprendre les causes de ce problème, mais aussi identifier des pistes concrètes pour limiter l'impact de l'antibiorésistance sur la santé humaine.

Chapitre 1

«Les antibiotiques»

I. Les antibiotiques

1. Historique de découverte

L'histoire des antibiotiques est liée à la découverte des microorganismes bactérienne le début remonte en 1887 avec les travaux de **Pasteur** et **Joubert** qui constatèrent que les cultures des bactéries de charbon poussaient difficilement lorsqu'elles étaient en contact des bactéries aérobies saprophytes. Ils conclurent qu'il était possible d'obtenir des médicaments à partir de cette expérience. (**Jean-Claude, 2002; Gouari, 2021**)

A. Fleming, remarqua en 1929 que l'action du *Penicillium notatum* , une moisissure vert provoquait la lyse des colonies de staphylocoques. dix ans plus tard l'équipe d'oxford dirigée par **Floray** et **Chain** réussirent à préparer en petite quantité stable et purifiée de cette pénicilline. Elle sera utilisée dans le traitement des septicémies à staphylocoque et dans les méningites intra rachidiennes. (**Jean-Claude, 2002; Gouari, 2021**)

En 1935, l'allemand **Dogmak**, au cours d'une étude systématique des propriétés anti inflammatoires de très nombreux colorants, attire l'attention sur les propriétés antistreptococciques d'un produit, la même année **Trefouel** et **Col** à l'institut pasteur de paris démontraient que la partie active est l'élément non coloré libéré in vivo , le Para-aminophenyl sulfamide doué d'une activité bactériostatique sur tous les cocci. Ce sulfamide fut employé pour traiter les fièvres puerpérales et les septicémies post partum à streptocoques fréquentes et fatales à cette époque. (**Jean-Claude, 2002; Gouari, 2021**)

En 1945 **Brotzu**, isole de l'eau de mer à la sortie d'un égout un champignon du nom de *Céphalosporium acremonium* dont les filtrats de culture présentaient des propriétés anti *staphylococciques*. ses substances seront individualisée a oxford . En 1948 **Duggar** prépare l'auréomycine à partir du *Streptomyces aureofaciens*. (**Jean-Claude, 2002**)

Notons que dès 1940, **Abraham** et **Chain** montraient l'inactivation enzymatique de la benzylopenicilline en présence d'extrait bruts de plusieurs espèces bactériennes dont *Escherichia coli*. L'enzyme sera dénommé à fortiori « Pénicillinase », d'autres enzymes seront par la suite identifiées dont celles de *Staphylococcus aureus* en 1944 . **Pollock** proposa en 1960 la dénomination« bêtalactamase ». (**Jean-Claude, 2002; Gouari, 2021**)

Dans l'optique de freiner l'émergence de résistance de germes, un effort considérable sera consacré à la recherche des nouvelles molécules stables vis-à-vis des bêtalactamases .Ainsi la méticilline et l'oxacilline seront obtenues en 1960, la dicloxacilline en 1965 et la Fluocloxacilline en 1970. La pénicilline G ayant un spectre d'activité étroit, des pénicillines à spectre large seront synthétisées : met ampicilline en 1967 , amoxicilline en 1971 . pendant ce

temps la recherche de produits naturels se poursuivait .l'acide clavulanique sera obtenu à partir d'une souche de *Streptomyces clavuligerus* en 1976 .le sulbactame sera obtenu par hemisynthèse en 1978. Des modification des éléments de structure permettront l'obtention d'autres molécules intéressantes: nouveaux macrolides, nouvelles cyclines et en 1985 les fluoroquinolones. Sur 2500 molécules obtenues par la recherche systématique, seules 100 molécules seront utilisée en thérapeutique. **(Jean-Claude, 2002; Gouari, 2021)**

2. Définition

Un antibiotique (du grec anti : « contre », et bios : « la vie ») , on définit un composé de ce type comme toute substance capable d'agir contre la vie des bactéries. **(Muylaert et Maini, 2013)**

Les antibiotiques signifient des petites molécules «substances chimiques» produites naturellement par des microorganismes vivants (pour la majeure partie: plantes, bactéries, champignons,..) **(Cazaubon, 2018)**, ou élaboré par synthèse chimique qui possèdent une activité antibactérienne **(Guilfoile, 2009)**, dans cette activité les molécules permettent de bloquer une étape d'un mécanisme essentiel à la multiplication ou la croissance des bactéries ou de les détruire. Dans le premier cas elles sont appelés bactériostatiques, dans le deuxième cas bactéricides **(Opatowski, 2020)**, Pour cela, ils visent une cible de manière spécifique de la cellule bactérienne en fonction de la molécule et de sa concentration et du temps de contact avec elle, présentant ainsi une toxicité sélective, c'est-à- dire, qu'aux doses utilisées, ils n'affectent que certaines bactéries et non pas l'hôte infecté **(Opatowski 2020)**. Ils s'opposent aux antiseptiques.

Un antiseptique c'est un tue tout. Antiseptique : utilisation locale uniquement. Il a pour fonction de tuer un maximum de germes de manière non sélective. **(Allag, 2024)**

3. Classification des antibiotiques

Les antibiotiques se déclinent en plusieurs familles, chacune ciblant les bactéries de manière distincte. Il existe plusieurs façons de classifier les antibiotiques, en se basant sur plusieurs critères. Cette classification se fait en fonction de:

- ✓ **De leur origine:** élaboré par un organisme (naturel) ou produit par synthèse (synthétique ou semi-synthétique) ;
- ✓ **De leur mode d'action:** paroi, membrane cytoplasmique, synthèse des protéines, synthèse des acides nucléiques.

- ✓ **De leur spectre d'activité:** large ou étroit.
- ✓ **De la structure chimique de la molécule.**

Mais les systèmes de classification les plus adaptés sont basés sur leur structure moléculaire, et leur mécanisme d'action. Les antibiotiques perturbent les fonctions vitales des bactéries, On peut regrouper les différentes familles d'antibiotiques autour de quatre (par rapport aux mécanismes d'action principaux) les bêta-lactamines qui inhibent la synthèse de la paroi cellulaire, les macrolides et les aminosides qui perturbent la production de protéines, les quinolones qui bloquent la réplication de l'ADN, et bien d'autres encore. Cette diversité permet de lutter efficacement contre un large éventail d'infections bactériennes, mais souligne également l'importance d'une utilisation judicieuse pour prévenir l'émergence de résistances.

3.1. Classification des antibiotiques selon leur origine

Les anti-infectieux peuvent être produits de trois façons, par fermentation (naturelle), par semi-synthèse ou par synthèse chimique.

a. Fermentation ou extraction

Les antibiotiques sont essentiellement des composés naturels dérivés du métabolisme azoté de différents micro-organismes.

b. Semi-Synthèse

Les antibiotiques obtenus par fermentation sont parfois employés dans la fabrication de dérivés artificiels similaires, cependant, il est impossible de les faire produire par le micro-organisme lui-même, même en utilisant des précurseurs.

c. Synthèse chimique totale

Certains antibiotiques dont la structure est assez simple sont produit par synthèse que par fermentation, Cela inclut le Florphénicol, le Chloramphénicol, les Monobactames, ainsi que tous les composés antibactériens synthétiques : Sulfamides, Triméthoprim, Quinolones, Nitrofuranes, et ainsi de suite.

3.2. Classification des antibiotiques selon la structure chimique

Généralement construit sur une structure de base telle que le cycle β -lactame (une famille de Bêtalactamines) sur laquelle une sémisynthèse est effectuée

3.2.1. Les beta-lactamines

Les premiers antibiotiques utilisés en milieu hospitalier vue leurs spectre d'action, leurs efficacité et leurs faible toxicité .

Les β -lactamines sont des antibiotiques ayant une structure chimique, cette classe d'antibiotique comprend un noyau β -lactame dans leur structure moléculaire, incluant les dérivés de la pénicilline, les céphalosporines, les monobactames, les carbapénèmes et les inhibiteurs de la bêtalactamase.

3.2.1.1. Les groupes de beta-lactamine

- a. **Les pénèmes:** C'est un cycle β -lactame associé à un cycle thiazolidine et sont les premiers antibiotiques synthétisés de manière industrielle. **(Kirkiacharian, 2010)**
- b. **Les céphèmes:** C'est une substitution de cycle thiazolidine de la pénicilline par un cycle dihydrothiazine. Elles sont classées en différentes générations selon la date d'apparition de leurs analogues avec de nouvelles propriétés. **(Femandes et Amador, 2013)**
- c. **Les monobactames:** Contrairement aux autres bêta-lactamines, le cycle de bêta lactame est libre et n'est pas associé avec autres radicaux ; dont le spectre d'activité est très spécifique (actif contre les bactéries Gram négatif). **(Skykes et al., 1981)**
- d. **Les carbapénèmes:** D'autres modifications structurelles sont possibles du noyau du β -lactame (fig. 1) qui donne naissance à la classe d'antibiotiques carbapénèmes et ont conféré un spectre d'activité plus large, y compris une activité contre les Gram négatif producteurs de β -lactamase. **(Brunton et al., 2017)**

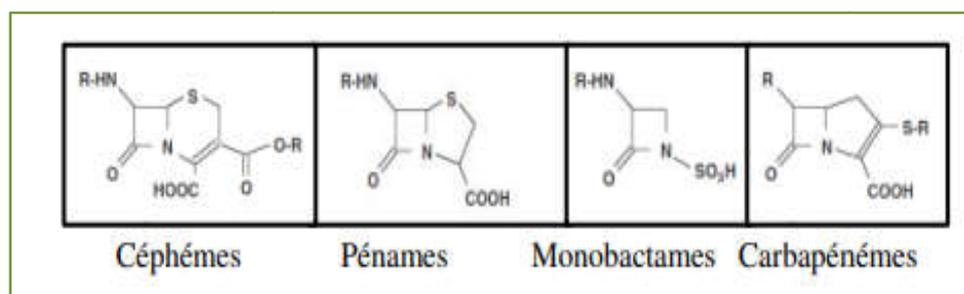


Figure 01: Structures chimiques des bêtalactamines (Nordmann et al., 2012)

3.3. Classification des antibiotiques selon le spectre d'activité

Chaque antibiotique est caractérisé par un spectre qui correspond à l'éventail des germes qu'il peut toucher, à dose plus ou moins élevée. Il est différent pour chaque famille d'antibiotiques, bien qu'il puisse se recouper, en partie ou en totalité, avec celui d'autres antibiotiques, c'est à dire que les mêmes germes peuvent être sensibles à plusieurs antibiotiques à la fois. On a ainsi des antibiotiques à spectre très large, large, moyen, ou étroit.

3.4. Classification des antibiotiques selon l'effet

La bactériostase se réfère à une inhibition de la croissance de la population bactérienne, pouvant même mener à un arrêt complet de cette dernière. La détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) d'un antibiotique permet de mesurer son effet (ou activité) bactériostatique sur une souche bactérienne.

4. Les types des antibiotiques

Parmi les classes d'antibiotiques les plus courantes, on trouve :

a) Famille des Aminositides ou Amino-glucosides

Ce sont des molécules basiques, chimiquement stables et hautement hydrosolubles, qui ont du mal à traverser les membranes biologiques et ne sont pas absorbées par voie orale (elles sont utilisées par injection intramusculaire).

Les aminosides sont surtout efficaces contre les bactéries aérobies Gram négatives, comme *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Klebsiella pneumoniae*.

Ils sont fréquemment employés en complément d'autres antibiotiques, tels que les bêta-lactamines, afin d'élargir leur gamme d'action et de soigner les infections combinées.

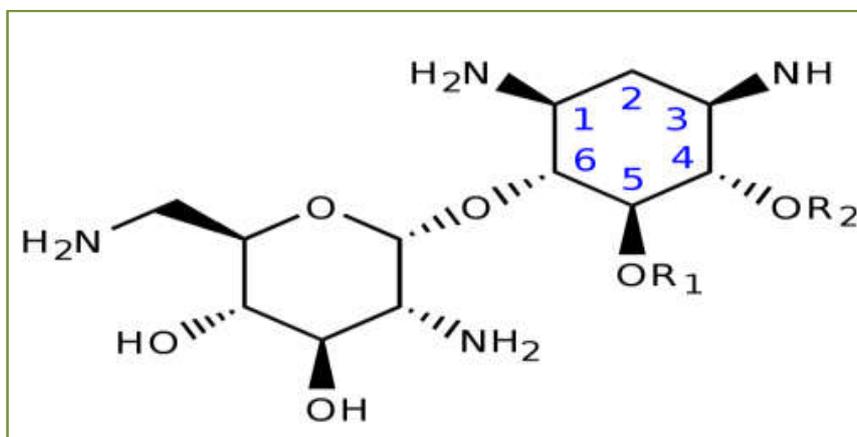


Figure 02: Structures générales des aminosides. (Ezaitouni et al., 1999)

b) Famille des Macrolides

Les macrolides, une catégorie d'antibiotiques, ont été nommés ainsi en raison de leur structure chimique distincte, qui se caractérise par un vaste cycle lactone.

Ils agissent généralement en tant qu'agents bactériostatiques, c'est-à-dire qu'ils freinent le développement des bactéries plutôt que de les éliminer directement. Toutefois, ils peuvent avoir un effet bactéricide à des concentrations élevées.

Ils sont fréquemment employés comme substitut aux pénicillines pour les patients qui ont une allergie à ces médicaments.

Les macrolides ont une activité contre une vaste diversité de bactéries, y compris :

- Les bactéries Gram positif (comme les streptocoques, les staphylocoques, etc.)
- Quelques bactéries Gram-négatives, telles que *Haemophilus influenzae* et *Moraxella catarrhalis*, etc.
- Les bactéries atypiques (telles que *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*)

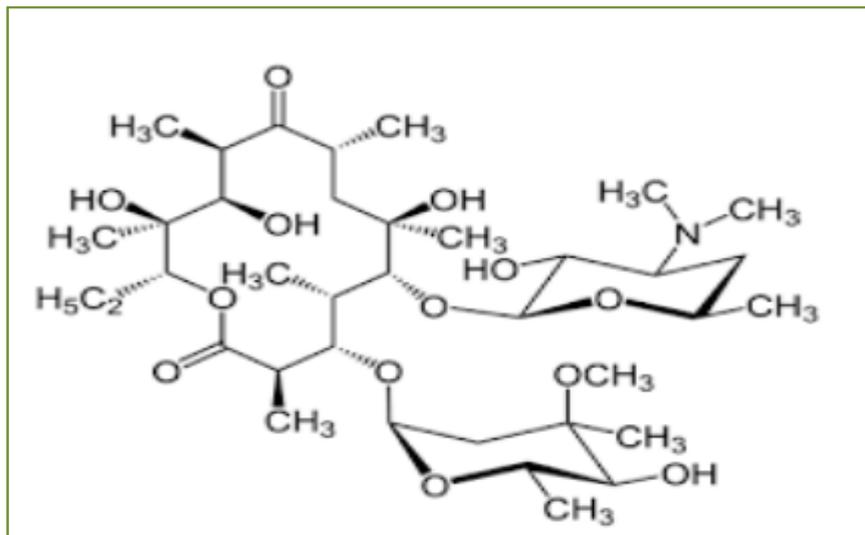


Figure 03: Erythromycine, chef de file des macrolides. (Satoshi, 2002)

c) Famille des Quinolones

Les quinolones sont des molécules organiques synthétisées, issues de l'acide nalidixique. Ils possèdent une structure fondamentale qui inclut un noyau de quinoléine. Cette catégorie englobe une série d'antibiotiques de synthèse à large spectre, employés pour soigner différentes infections causées par des bactéries. Ils ont une action contre un grand nombre de bactéries, incluant les bactéries Gram-négatives et Gram-positives.

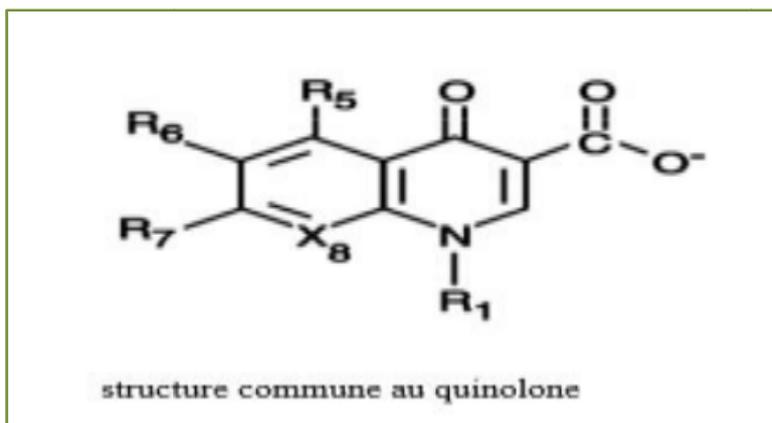


Figure 04: Structures de quinolone. (Thomas, 2001)

d) Famille des cyclines

Les cyclines ou tétracyclines sont appelées ainsi à cause de leurs quatre cycles accolés. Sont des bactériostatiques, elles pénètrent bien dans les cellules, ce sont des molécules très homogènes. On distingue les cyclines naturelles (Chlorotétracycline (Auréomycine)), Tétracycline base (Tetracyne) et les cyclines semi synthétiques (Oxytétracycline (Terramycine), Doxycycline (Vibramycine), Minocycline (Mynocine)). (Yala et *al.*, 2001).

Elles possèdent une vaste gamme d'activités, ce qui indique leur efficacité contre diverses espèces de bactéries.

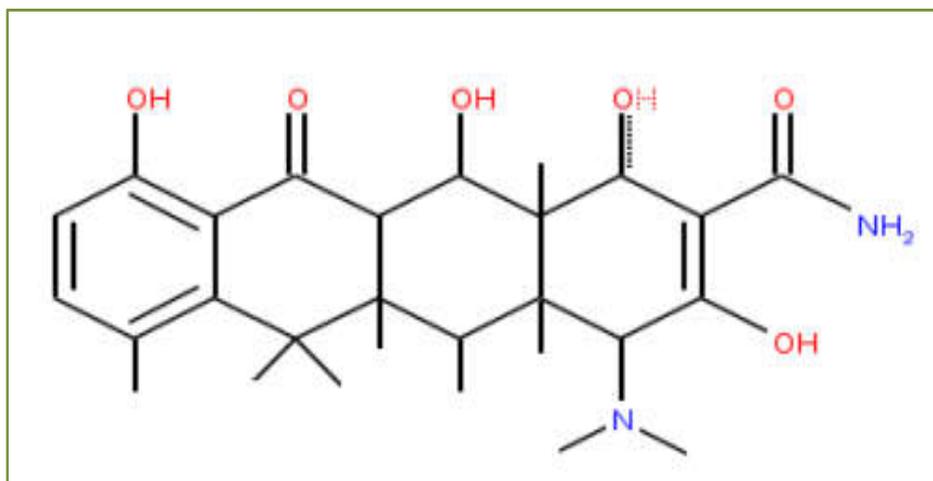


Figure 05: Structure de base des cyclines. (Askari, 2018)

e) Les glycopeptides

Les glycopeptides constituent une famille unique d'antibiotiques, principalement utilisés en clinique humaine pour lutter contre les infections à bactéries à Gram positif. Ils agissent sur l'undécaprényl-phosphate (UDP), qui est un transporteur transmembranaire des précurseurs du peptido-glycane : la chaîne de peptido-glycane en formation, les peptides de la paroi non encore couplés. Parmi eux, la vancomycine et la teicoplanine sont les deux représentants les plus couramment employés. Ces molécules sont considérées comme des antibiotiques de référence pour le traitement des infections causées par des souches résistantes, telles que les entérocoques résistants à l'amoxicilline et le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM).

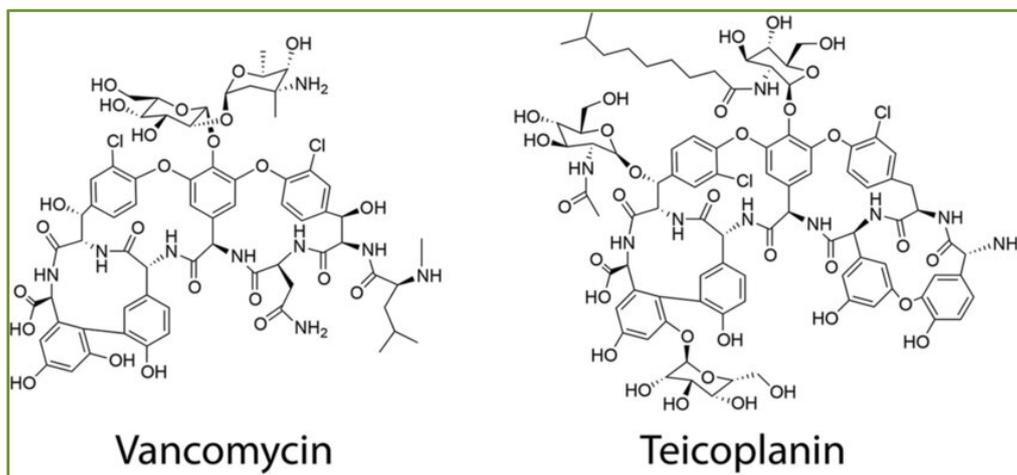


Figure 06: Structure des glycopeptides. (Lindsay et al.,2013)

f) Les rifamycines

La rifamycine est un antibiotique de la famille chimique des ansamycines, elle est une substance antibiotique naturelle produite par une bactérie, *amycolatopsis mediterranei*, elle est active par voie locale sur la plupart des germes pathogènes Gram+ et Gram-. L'activité de la rifamycine s'exerce au niveau de l'ARN-polymérase ADN-dépendante par formation d'un complexe stable provoquant l'inhibition de la croissance des bactéries.

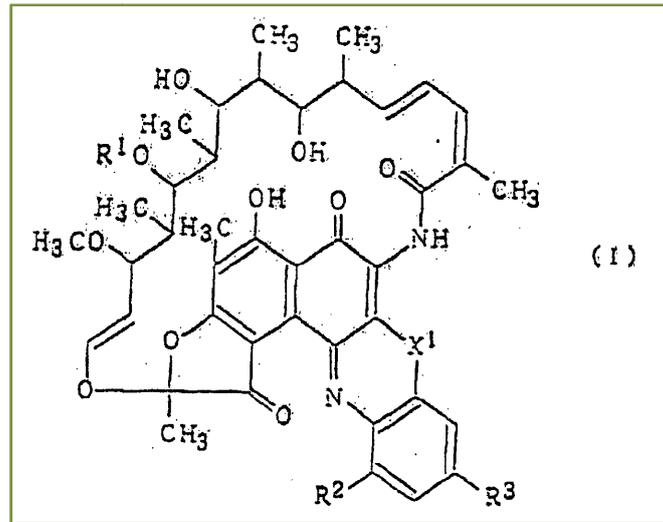


Figure 07: Structure des rifamycines. (Brian, 2024)

5. Les critères d'efficacité d'un antibiotique

Pour qu'un antibiotique choisi puisse être actif sur la ou les bactéries à l'origine de l'infection (Vidal, 2018), Il faut:

- ✓ Antibiotique qu' il possède un mode d'action qui lui permette d'agir sur cette bactérie
- ✓ Antibiotique qu' il parvienne là où est la bactérie et à des concentrations suffisamment élevées
- ✓ Antibiotique qu' il y reste le temps suffisant pour lui permettre soit de la détruire, c'est ce que l'on appelle La bactéricidie soit d'en arrêter la multiplication, c'est la bactéristase .

L'objectif usuel de l'antibiothérapie est de diminuer suffisamment le nombre de bactéries présentes pour que le système immunitaire puisse éliminer les bactéries restantes . cependant, si le système immunitaire est altéré (exemples : maladies auto-immune, immunodépression suite à une chimiothérapie ...) ou si l'infection fait courir un risque vital, il devient nécessaire que l'antibiotique détruise toutes les bactéries .Il faut aussi que dans les conditions d'administration qui permettent d'obtenir l'effet antibactérienne, l'antibiotique n'induisse pas ou peu d'effets indésirables inacceptables voire toxiques à d'autres niveaux et dégrade les autres organes sains.

6. Les critères de choix d'antibiotique

4 critères majeurs doivent intervenir dans le choix d'une antibiothérapie

6.1. Critères bactériologiques

Identification du germe après prélèvement microbiologie plus étude de sa sensibilité In vitro aux antibiotiques sont du plus grand intérêt dans le traitement des infection sévères (septicémie , méningites ..) , ou dans le cas d'infections susceptibles d'être dues à un germe Multi résistant (infection nosocomiale). En l'absence du germe en cause, le choix de l'antibiotique repose sur le diagnostic clinique en Fonction des germes, habituellement responsables de la pathologie préjugée et de leur sensibilité usuelle aux antibiotiques. **(Caveriviere, 2014)**

6.2. Critères pharmacocinétique

L'antibiotique choisi doit diffuser et être présent sous forme active au site infecté à une concentration supérieure à sa CMI vis-à-vis du germe considéré .Il doit être choisi en fonction de ses caractéristiques de diffusion (méninges , poumons ..) ou d'élimination sous forme active (bile, urine). **(Caveriviere, 2014)**

6.3 Critères individuels

Le choix d'un antibiotique doit prendre en compte le terrain : femme enceinte, enfant, nourrisson, nouveau né, personne âgée, insuffisant rénal ou hépatique, allergique, immunodéprimé... etc, ces situations peuvent entraîner des adaptations de posologies ou des contreindications. **(Caveriviere, 2014)**.

6.4. Critères de risque

Effets indésirables : à efficacité égale, l'antibiotique le moins toxique doit être Privilégié, le risque écologique: l'utilisation des antibiotiques à spectre étroit adapté sera Préférée à celle des antibiotiques à spectre large plus fortement inducteurs de résistances. Retombées médico-économique : à efficacité et tolérance égales , la préférence sera donnée à l'antibiotique le moins cher. **(Caveriviere, 2014)**

7. Conditions d'activité des antibiotiques

Afin de pouvoir exercer son activité antibactérienne, un antibiotiques doit : Atteindre sa Cible, Et donc pénétrer la membrane externe, la paroi, et la membrane cytoplasmique. Persister à des concentrations suffisantes. Reconnaître la cible, alors les bactéries Développent

des mécanismes afin d'empêcher l'une ou l'autre de ces étapes, et ainsi permettre l'émergence de résistances aux antibiotiques. (Archambaud, 2009)

8. Mode d'action des antibiotiques

Les antibiotiques interviennent généralement de manière très ciblée sur certaines structures de la cellule bactérienne.

Cette caractéristique singulière d'intervention explique la raison pour laquelle les antibiotiques ont un impact sur les bactéries même à des concentrations très faibles. Ils opèrent généralement de façon ciblée en entravant une phase cruciale de leur croissance, que ce soit la synthèse de leur paroi, l'ADN, les protéines, la production d'énergie... etc.

Ce blocage se produit lorsque l'antibiotique se lie sur sa cible: une molécule de la bactérie qui contribue à l'un de ces processus métaboliques vitaux. L'interaction entre l'antibiotique et sa cible est extrêmement sélective, propre aux bactéries (Mevius *et al.*, 1999; Oxoby, 2002; Cuq, 2008)

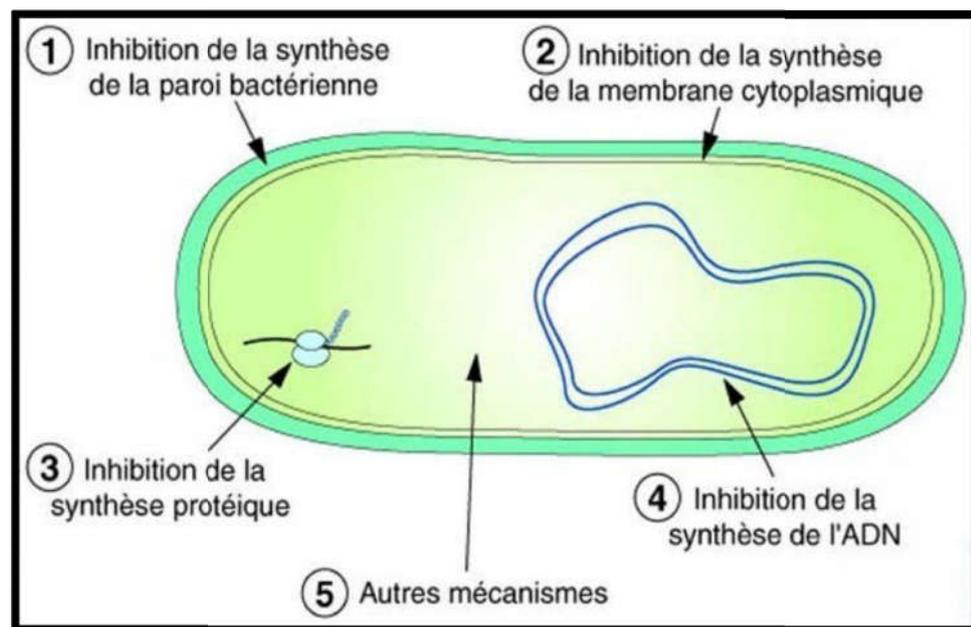


Figure 08: Mode d'action des antibiotiques. (Mohammedi, 2021)

8.1. Antibiotiques inhibant la synthèse de la paroi bactérienne

C'est la manière dont agissent les bêta-lactamines, qui comprennent les sous-groupes des Pénicillines et des Céphalosporines.

Ces antibiotiques exercent leur effet grâce à leur noyau bêta-lactame. Effectivement, ce noyau a une affinité marquée pour le site catalytique des PLP (Protéines de liaison à la Pénicilline), qui sont des enzymes cruciales dans la synthèse et le remodelage du peptidoglycane (Muréine) de la bactérie. Les PLP, aussi appelées transpeptidases, sont des enzymes qui jouent un rôle crucial dans la stabilisation du peptidoglycane en établissant les liaisons inter-peptidoglycanes. Le peptidoglycane, étant le composant majeur de la paroi cellulaire de toutes les espèces bactériennes, sa synthèse inhibée provoque la mort de la bactérie par choc osmotique. Par conséquent, les inhibiteurs du peptidoglycane ont une action bactéricide. (Torche et al.,2020)

8.2. Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse des protéines

Ce sont les composés les plus nombreux. Les ATB agissent en inhibant ou en perturbant certaines étapes des biosynthèses essentielles à la vie bactérienne en se fixant sur les ribosomes, les sous unités 30S (ex: Aminosides, Tétracycline) ou 50S (ex: Macrolides et phénicolés), ce qui perturbe la synthèse protéique. (Torche et al.,2020)

8.3. Antibiotiques actifs sur le métabolisme des acides nucléiques et de leurs précurseurs (Torche et al.,2020)

On peut identifier des antibiotiques qui agissent sur la synthèse de l'ARN d'un côté, et d'autres qui interviennent sur la synthèse de l'ADN ou de ses précurseurs de l'autre :

- **La Rifamycine** exerce son action en inhibant l'ARN polymérase.
- **Les Quinolones** empêchent la bactérie de synthétiser son ADN en se liant au complexe « ADN-gyrase » en bloquant la répllication et la transcription de l'ADN bactérien.
- **Les sulfamides** influencent la production de l'acide folique, un cofacteur dans la synthèse des bases puriques et pyrimidiques qui sont intégrées aux acides nucléiques. Leur particularité d'action est due au fait que les eucaryotes n'ont pas la capacité de synthétiser de l'acide folique.
- **Les Diaminopyridines** empêchent la réduction de l'acide folique en exploitant la différence de sensibilité entre la dihydrofolate réductase bactérienne et l'enzyme des cellules eucaryotes.
- **Les Nitroimidazoles** fonctionnent en bloquant la production d'acides nucléiques, ce qui provoque une destruction rapide de la bactérie.
- **Dérivés des Nitrofuranes** exercent leurs effets en perturbant la duplication de l'ADN.

8.4. Antibiotiques inhibiteurs des voies métaboliques

Chez les procaryotes, le métabolisme est caractérisé par une diversité de voies, due à leur faculté d'adaptation à vivre dans des environnements nutritifs et sous des conditions de survie très différentes de celles des eucaryotes. Cependant, le nombre de molécules d'antibiotiques opérant à ce niveau et pouvant être utilisées en pratique clinique est extrêmement limité. (Torche et *al.*,2020)

Tableau 01 : Classification des antibiotiques selon leur site d'action
(Bedrane et *al.*, 2020)

Mode d'action	Antibiotiques
Inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire	-β-lactamines -Glycopeptides
Modification de la perméabilité de la membrane cytoplasmique	- Polymyxines
Inhibition de la synthèse protéique	-Aminosides -Macrolides -Tétracyclines -Chloramphénicol
Inhibition de la synthèse des acides nucléiques	-Rifampicine -Quinolones
Inhibition des voies métaboliques de l'acide folique	-Sulfamides -Triméthoprim

9. Mode d'action de différents antibiotiques

9.1. Mode d'action des Aminosides

Le mécanisme d'action des aminosides est large et complexe, agissant sur les bacilles Gram négatifs aérobies notamment les entérobactéries et sur les bacilles à Gram positif (*Listeria*). Ce mécanisme peut être divisé en trois étapes :

- a) **la pénétration à travers la paroi bactérienne:** Cette pénétration se fait par passage passif et rapide, grâce à une fixation sur les récepteurs non spécifiques, chargés négativement.
- b) **La phase de transport à travers la membrane cytoplasmique.**

- c) **la fixation progressive sur les ribosomes:** Cette fixation engendre une perturbation de la synthèse des protéines membranaires, au niveau de la sous-unité 30S des ribosomes des bactéries entraînant la destruction bactérienne. (Yala *et al.*, 2001).

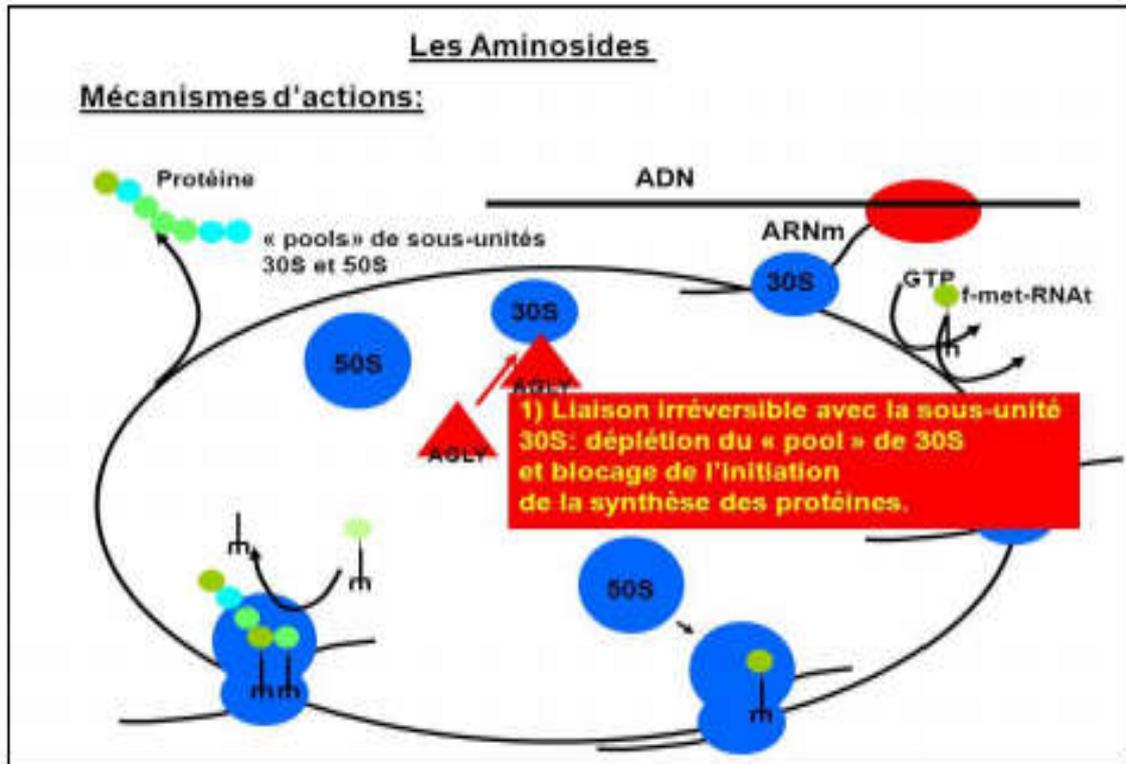


Figure 09 : Modes d'action des aminosides. (Yala *et al.*, 2001)

9.2. Mode d'action des Tétracyclines

Les cyclines sont des antibiotiques bactériostatiques qui traversent la paroi bactérienne activement ou passivement, pour se fixer sur différents sites du ribosome. Ils empêchent la fixation de l'ARNt sur son site accepteur, ce qui inclut l'arrêt de la traduction des protéines. Le spectre utile est grevé de résistances acquises très fréquentes. (N'Guyen et Baumar, 2012)

9.3. Mode d'action des Macrolides

Les macrolides (des bactériostatiques) à chaîne 14 ou 16 carbones, ils agissent en inhibant la synthèse des protéines bactériennes, par une fixation sur les ribosomes (sous-unité 50S) et un blocage de l'activité de translocation (dernière étape de l'élongation lors de la synthèse d'un peptide) par encombrement stérique. (Bryskier *et al.*, 1993)

9.4. Mode d'action des Glycopeptides

Les glycopeptides (teïcoplanine, et vancomycine), son utilisés en alternative aux bêtalactamines dans le traitement des infections à Staphylocoques dorés résistant à la méticilline (**Tankovic et al., 1997**). Ces antibiotiques agissant en inhibant la synthèse du peptidoglycane (PG) en se fixant au dipeptide terminal DAla-D-Ala des précurseurs du PG. Cette liaison séquestre le substrat des transpeptidases et des transglycosylases empêchant l'élongation et la polymérisation du PG. Le PG est donc plus fin et la membrane est endommagée, rendant la cellule sensible à la lyse, ce qui contribue à l'effet bactéricide. (**Boutal, 2017**)

9.5 Mode d'action des rifamycines:

La rifamycine se lie spécifiquement à l'ARN polymérase bactérienne. Ce qui conduit à une inhibition de la transcription des ARN messagers en empêchant la formation de la liaison phosphodiester bloquant ainsi l'élongation de la molécule d'ARN. (**Cédric, 2017**)

Chapitre 2

«La résistance bactérienne aux antibiotiques»

➤ **Phénomène de la résistance bactérienne aux antibiotiques**

L'antibiorésistance, un phénomène insidieux et en constante augmentation, constitue actuellement l'une des menaces les plus graves pour la santé publique à l'échelle mondiale. C'est la capacité des bactéries à résister aux effets des antibiotiques, pourtant indispensables pour lutter contre les infections. Cette résistance rend les soins inopérants, prolonge la durée des maladies, accroît le danger de complications sévères et de mortalité, et exacerbe significativement le poids économique des systèmes de santé.

L'antibiorésistance qui se développe et se répand est due à un usage abusif et inadapté des antibiotiques, que ce soit chez les humains ou les animaux. Ce problème préoccupant est alimenté par l'usage personnel de médicaments, la négligence des ordonnances médicales et une hygiène inadéquate.

On considère qu'une bactérie résiste à un antibiotique lorsque la concentration de l'antibiotique sur le lieu de l'infection n'est pas suffisamment forte pour stopper sa croissance ou l'éliminer. **(Guillot, 1989)**

1. Définition et origine de la résistance

1.1. Origine de la résistance

Travaillant sur la pénicilline, en **1940 Abraham et Chain** observent que des extraits de différentes bactéries sont capables de détruire la molécule. A cette époque la pénicilline n'avait pas encore été utilisée en thérapeutique. Une autre observation importante est faite par **Mary Barber en 1949**. Elle remarque que des staphylocoques résistants à la pénicilline perdent spontanément et à fréquence relativement élevée l'aptitude à produire une pénicillinase alors que la réversion de ces souches, restaurant la production de l'enzyme, n'a pas lieu. Les théories génétiques de l'époque, basées sur le schéma classique mutation sélection, n'étaient pas satisfaisantes pour interpréter un tel phénomène. Ultérieurement, l'utilisation thérapeutique croissante d'antibiotiques appartenant à des familles de plus en plus nombreuses conduisit, en particulier chez les entérobactéries, à l'émergence de souches bactériennes résistantes à plusieurs antibiotiques, l'existence de bactéries multirésistantes fut aussi découverte chez les bactéries à Gram positif, notamment les staphylocoques. **(Guillot, 1989)**

L'ensemble de ces observations - multirésistance, transferts, cure - conduisit **Novick (1963)** à supposer que la résistance était associée à une structure extrachromosomique qu'il appela plasmide.

La troisième étape historiquement importante fut, en **1974**, la découverte par **Hedges et Jacob** que des gènes de résistance situés sur des plasmides étaient transposables. Le premier transposon portant un gène de résistance codait pour la résistance à l'ampicilline (Tnl). Depuis cette date, il est apparu que la plupart des gènes de résistance pouvaient se transposer (**Levy, 1982**). Ces transposons qui prévalent sont largement distribués sur des plasmides différents et des espèces bactériennes distinctes. Importants dans l'évolution des bactéries, ils ne sont pas sans incidence sur l'épidémiologie de la résistance. (**Guillot,1989**)

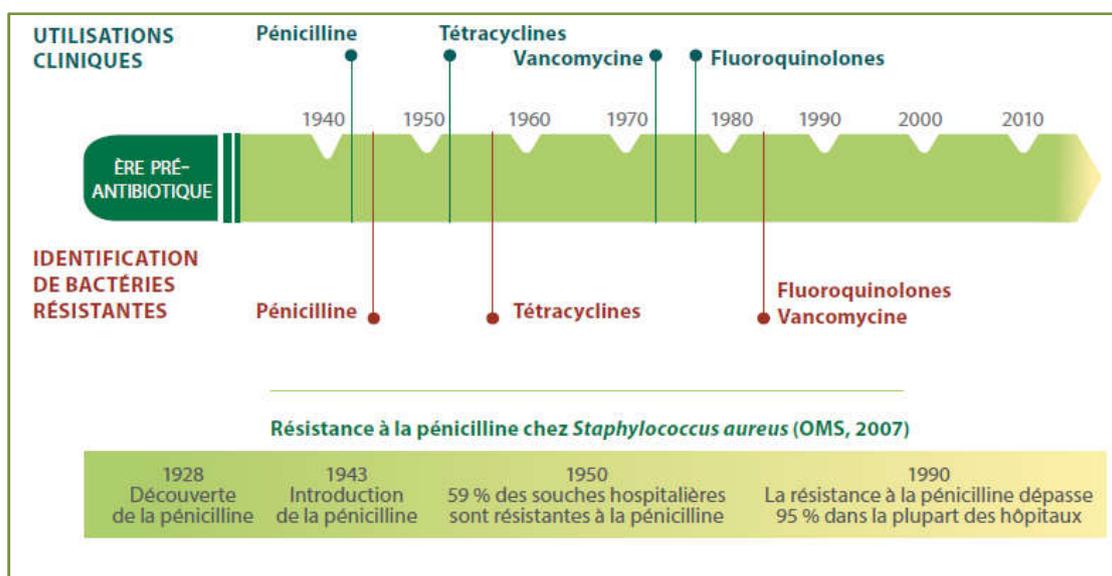


Figure 10: Antibiorésistance, un phénomène ancien et bien connu. (Doublet et al.,2012)

1.2. Définitions

On trouve diverses interprétations de la résistance bactérienne dans les publications scientifiques. Effectivement, selon le domaine en question, la manière d'aborder la résistance et sa définition ne sont pas complètement identiques. (**Afssa, 2006**)

Définition clinique: une souche bactérienne est considérée comme résistante à un antibiotique si le traitement ne produit pas d'effet.

- **Définition thérapeutique:** une souche bactérienne est considérée comme résistante à un antibiotique si les concentrations au lieu d'action sont inférieures à la concentration minimale inhibitrice

- **Définition microbiologique:** une souche bactérienne est jugée résistante à un antibiotique si elle possède un mécanisme de résistance qui augmente la valeur de la concentration minimale inhibitrice.
- **Définition épidémiologiques:** une souche bactérienne est considérée comme résistante à un antibiotique si sa concentration minimale inhibitrice diffère de manière significative de celle de la population normale. Ce phénomène de résistance peut être démontré, in vitro, par la croissance du germe en présence de Concentrations d'antibiotiques susceptibles d'être atteintes en traitement thérapeutique.

Il apparaît que les phénomènes de résistance ont été caractérisés aussi bien par des cliniciens que par des bactériologistes et des généticiens. Il n'existe donc pas une, mais plusieurs définitions de la résistance. Dès 1961, un comité d'experts réunis par l'OMS avait donné 2 définitions de la résistance bactérienne (**Chabbert, 1982**)

- Un germe est dit **résistant** quand la concentration d'antibiotique qu'il est capable de supporter est notablement plus élevée que la concentration qu'il est possible d'atteindre in vivo.
- Une souche microbienne ou une bactérie sont aussi dites **résistantes** quand elles supportent une concentration d'antibiotique notablement plus élevée que celle qui inhibe le développement de la majorité des autres souches de la même espèce ou des individus de la même culture.

Ces 2 définitions bactériologiques de la résistance doivent être complétées par 2 autres : une clinique et une génétique. La définition clinique associe la notion de succès et d'échec clinique. En première approximation, une bactérie résistante est une bactérie qui échappe au traitement, ce qui peut se manifester par un échec clinique. La définition génétique correspond à la présence de gènes de résistance au sein de la bactérie, détectés par des techniques biophysiques et/ou génétiques.

2. Types de la résistance

2.1. Résistance naturelle

La résistance naturelle aux antibiotiques, également appelée résistance intrinsèque, est attribuable aux gènes de résistance qui font partie du patrimoine génétique de la bactérie. Cette résistance concerne toutes les souches d'une espèce bactérienne et pré-existe à l'usage des antibiotiques. elle est chromosomique et a un caractère permanent transmissible aux cellules filles lors de la réplication bactérienne. (**Meziane, 2012**)

2.2. Résistance acquise

La résistance acquise survient lorsque quelque souche d'une même espèce normalement sensible devient résistante. C'est l'acquisition d'un facteur génétique qui se traduit par une réduction de la sensibilité à la molécule qui lui était fatale. Elle peut donc se faire soit par mutation chromosomique soit par acquisition des gènes transférés d'un autre micro-organisme. (Mehdi, 2008)

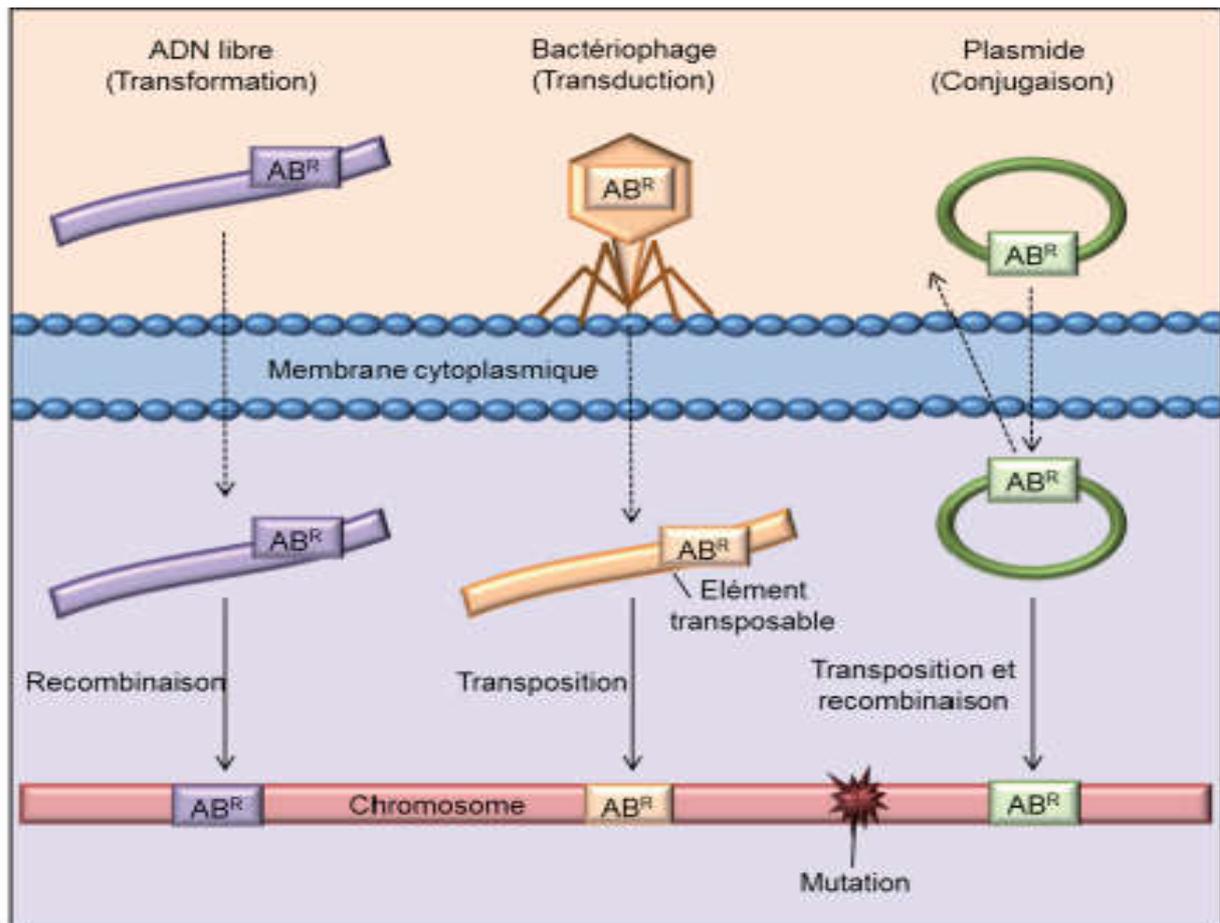


Figure 11 : Voies d'acquisition de résistance aux antibiotiques.
(Alekshun et Levy, 2007)

a) Résistance chromosomique

C'est le résultat d'une mutation génétique, elle se transmet en mode vertical, de la bactérie mère à la bactérie fille. Elle est caractérisée par: La rareté, la spécificité, l'indépendance, la transmissibilité. (Bellini et Troillet, 2016)

b) Résistance extra-chromosomique

Ce type de résistance est lié à l'introduction dans la bactérie d'un élément génétique non chromosomique: plasmide ou transposon, codants pour des protéines. Ils pouvant se

transmettre de manière horizontale aux autres bactéries par simple contact ou bactériophages. Qu'ils puissent toucher plusieurs familles d'antibiotiques. **(Bellini et Troillet, 2016)**

c) Résistance par acquisition des gènes transfèrent

C'est la conséquence d'un transfert horizontal, entre des espèces bactériennes éloignées phylogénétiquement. La transformation horizontale se fait par trois principaux mécanismes qui sont: Conjugaison, Transformation et Transduction. **(Bellini et Troillet, 2016)**

d) Résistance croisée

Correspond à la résistance à l'un des antibiotiques d'une classe devient aussi résistante aux autres membres de la même classe des antibiotiques, due à un seul mécanisme de résistance. **(Bellini et Troillet, 2016)**

e) Résistance Co-croisée

La résistance co-croisée est un phénomène où une bactérie devient résistante à plusieurs antibiotiques en raison de l'action combinée de différents mécanismes de résistance ou d'un seul mécanisme qui affecte plusieurs classes d'antibiotiques. Ce phénomène complique le traitement des infections bactériennes, car les antibiotiques qui étaient auparavant efficaces peuvent devenir inutiles. **(Courvalin, 2007)**

Des bactéries peuvent être résistantes à un ou à plusieurs antibiotiques on parle alors de bactéries multirésistantes ou **BMR**.

3. Type d'antibioresistance pour chaque famille d'antibiotiques

**Tableau 02: Different type d'antibiorésistance pour chaque famille d'antibiotiques.
(Courvalin et Philippon, 1989; Duval, 1989)**

Antibiotique	Observations
Aminosides	<ul style="list-style-type: none"> -Résistance intrinsèque : anaérobies -Résistance plasmidique : dans certains cas, croisée avec d'autres aminosides, mais aussi avec d'autres antibiotiques (ampicilline, amoxicilline, tétracyclines, sulfamides, macrolides)
Bêta-lactamines	<ul style="list-style-type: none"> -Résistance intrinsèque : micro-organismes dépourvus de paroi : Mycoplasmes, Chlamydiae, Rickettsies. -Résistance acquise: habituellement due à une inactivation enzymatique (synthèse de bêta-lactamases), Plasmidique ou chromosomique
Quinolones	<ul style="list-style-type: none"> -Résistance intrinsèque : peu de bactéries sont naturellement résistantes. Cependant, les bactéries Gram+ et les mycoplasmes ne sont que légèrement sensibles aux quinolones de 1^{ère} et de 2^{ème} génération -Résistance acquise : exclusivement par mutation chromosomique -Les germes résistants aux quinolones de 3^{ème} génération sont généralement résistants aux quinolones de 1^{ère} et de 2^{ème} génération. Au contraire, les germes résistants aux quinolones de 1^{ère} et de 2^{ème} génération peuvent rester sensibles aux quinolones de 3^{ème} génération. -La communauté structurale entre les quinolones facilite la résistance croisée entre les composés des différentes générations -La résistance croisée avec d'autres antibiotiques (pénicillines, tétracyclines) pourrait être due aux mutations qui serent à l'origine d'une réduction de la pénétration des bactéries aux quinolones, et du phénomène d'expulsion hors de la cellule bactérienne.

4. Les Causes d'Antibiorésistance

Parmi les causes de la résistance bactérienne aux antibiotiques, l'acquisition de mécanismes de résistance par les bactéries s'est très fortement accélérée par l'utilisation massive et répétée d'antibiotiques, la prise d'antibiotiques pour lutter contre une attaque virale (rhume, grippe, Bronchite, gastro-entérite), en est le parfait exemple: les antibiotiques n'ont aucun effet sur les virus mais favorisent à chaque prise, l'apparition de bactéries résistantes dans notre corps, lorsqu'une bactérie devient résistante, cela s'inscrit dans ces gènes, En se multipliant les bactéries transmettant leurs matériel génétique à leur descendance et donc leur résistance aux antibiotiques, de plus les bactéries sont capables de transmettre les éléments génétique, supports des résistances à d'autres espèces bactériennes expliquant l'expansion des résistances à de nombreuses espèces des bactéries. (Christian, 2018)

5. Facteur favorisant la résistance des bactéries aux antibiotiques

5.1. Conditions socio- économiques défavorables

La pauvreté dans les pays en développement constitue le facteur le plus important qui favorise l'évolution de l'antibiorésistance, les conditions socio-économiques défavorables tel : la malnutrition, l'inaccessibilité à l'eau potable et au bonnes condition d'hygiène augmentent chez ces populations le risque d'atteindre les infections par des bactéries résistantes, en plus de ça, le manque d'information, l'inaccessibilité aux soin de santé approprié ne favorise pas une bonne prise en charge de ces infections. D'après une étude ougandaise la pauvreté était à l'origine de l'arrêt prématuré de traitement chez certains patients ou au partage d'une même dose du traitement par une famille entière. (Pierre et al., 2017)

5.2. Manque de ressources humaines qualifié

Le manque de personnel qualifié en infectiologie, microbiologie et épidémiologie dans certains pays rend les patients traités par des antibiotiques inadéquates ce qui peuvent contribuer à la sélection de mutants résistants aux antibiotiques utilisés. (Pierre et al., 2017)

5.3. Antibiothérapie dans la filière animal

Beaucoup des études épidémiologiques ont prouvé que l'alimentation d'origine l'animal est la source de la plupart des infections par *campylobacter*, *Yersinia*. Ces études ajoutent également que l'utilisation des antibiotiques dans la filière animal favorise la transmission des mutants résistant à l'homme, soit par contact direct, soit par l'alimentation. (Pierre et al., 2017)

5.4. Automédication

Selon une étude et une pré-enquête réalisée en mai 2023 en Algérie, l'automédication peut être également responsable de la résistance accrue des bactéries aux plusieurs familles d'antibiotiques, la pré-enquête au niveau de plusieurs officines montre que les antibiotiques qu'ils soient à usage systémiques ou par voie orale et parentérale sont parmi les classes thérapeutiques les plus délivrées en automédication ce qui pose vraiment un problème dans le système de santé. (Hallouche, 2023) .

5.5. Impact des épidémies et des pandémies

Une augmentation notable de consommation des antibiotiques a été enregistrée durant les dernières années, cette évolution touche certaines classes des antibiotiques tel que les macrolides, les antibiotiques à visés anti-staphylocoques résistant à la méticilline SARM, l'association pipéracilline-tazobactam et même les carbapénèmes , dont la cause principale de cette évolution reste le traitement des patients atteints par le COVID-19 (Maugat et al., 2021)

6. Les mécanismes de l'antibiorésistance

6.1. Mécanisme génétique de transmission de Résistance

6.1.1. La mutation « Transfert »

Il s'agit d'une modification de la séquence nucléotidique d'un gène qui se fait aléatoirement et de façon rare (néanmoins d'un point de vue expérimental, on peut les induire via UV, RX ou agent chimique). La mutation peut toucher le gène de structure, ou de régulation du matériel génétique de la bactérie, autrement dit des chromosomes, plasmides, transposons ou intégrons. Les bactéries filles porteront cette mutation nous l'avons vu précédemment. Cette mutation va modifier le produit du gène avec pour conséquence une augmentation des résistances. (Paul Battraud, 2017)

On prend l'exemple de la β -lactamase TEM en subissant une mutation est devenue chez certaine bactérie une β -lactamase à spectre étendu (BLSE) avec comme propriété de toucher un plus large éventail d'antibiotique que l'enzyme d'origine.

6.1.2. La conjugaison

Il s'agit d'un transfert total ou partiel de matériel génétique (chromosome ou plasmide) suite à un contact entre 2 bactéries, l'une sera donatrice dite « mâle » F⁺ et l'autre sera réceptrice dite « femelle » F⁻. Le facteur F (pour fertilité) correspond à un plasmide dit conjugatif possédant notamment des gènes qui codent pour la synthèse de pili sexuels. Les pili

sexuels vont se comporter comme des câbles d'amarrage d'une bactérie F⁺ à une bactérie F⁻. Il possède aussi des gènes qui codent pour des protéines qui empêchent l'attachement des pili sexuels et donc l'amarrage de deux bactéries F⁺ entre elles (exclusion de surface). Finalement ce plasmide possède également des gènes permettent la synthèse et le transfert de l'ADN.

La conjugaison va donc faire intervenir des pili sexuels pour l'amarrage d'une bactérie F⁺ et d'une bactérie F⁻, le transfert peut alors débuter (figure 12). Sur le plasmide au niveau du site appelé "origine de transfert" ou *oriT*, il y a ouverture du plasmide pour libérer un brin d'ADN monocaténaire. Il sera par la suite "déroulé" pour pénétrer dans la bactérie réceptrice puis le brin complémentaire est synthétisé, aussi bien chez la bactérie donatrice que chez la bactérie réceptrice. Finalement, le facteur F persiste chez la bactérie donatrice qui demeure F⁺ et une copie du facteur F a été acquise par la bactérie réceptrice qui devient F⁺.

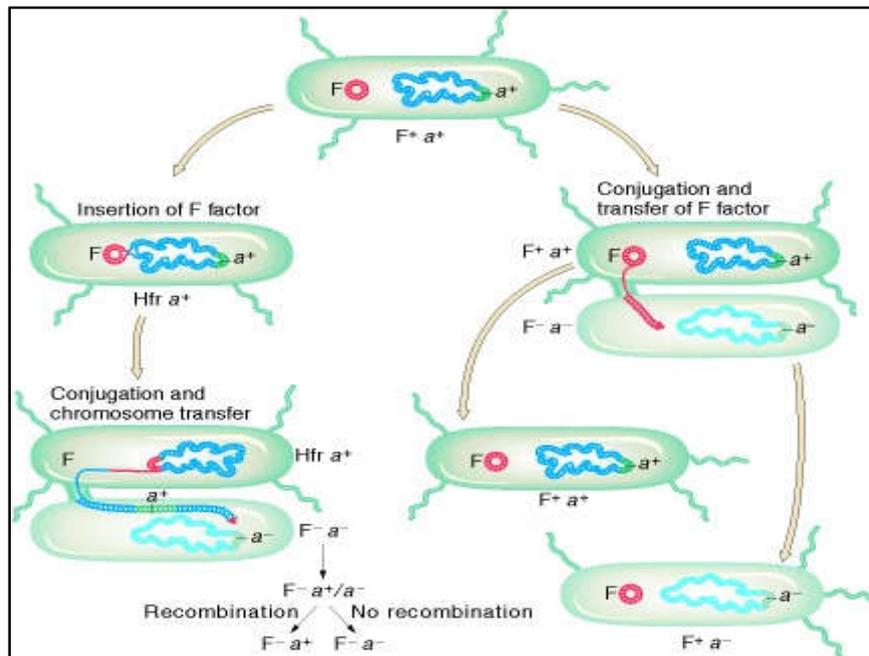


Figure 12: Transmission de plasmide sous dépendance du facteur F
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21942/#A1314>

- Dans certaines bactéries, les chercheurs ont découvert un plasmide de résistance appelé « plasmide R » car il comporte dans sa séquence des gènes de résistance qui généralement vont lui permettre de survivre à la présence d'un antibiotique. (Paul Battraud, 2017)

6.1.3. La transformation

La transformation "naturelle" ou physiologique est le premier modèle connu de transfert de matériel génétique. Les bactéries dites en état de compétence vont avoir la capacité de fixer et

d'absorber l'ADN fourni par une autre bactérie, il ne s'agit cependant que de fraction d'ADN, autrement dit tout le génome n'est pas transféré à la bactérie compétente. Par la suite une recombinaison a lieu afin d'intégrer l'ADN « étranger » à l'ADN de la cellule bactérienne hôte. Ainsi de nouveaux caractères sont intégrés et pourront être transmis aux bactéries filles, donc c'est une acquisition durable. Néanmoins il faut savoir que ce phénomène est limité à quelques espèces dont *N.gonorrhoea* ou le *S. pneumoniae*. **(Paul Battraud, 2017)**

6.1.4. La transduction

Il s'agit d'un transfert d'ADN bactérien par l'intermédiaire de bactériophages. Ce sont des virus de bactéries, qui existent sous la forme virulente ou tempérée. Les phages virulents vont se multiplier dans la bactérie (ou la bactérie va réaliser leur réplique) et sont capables de la lyse de la bactérie. Les phages tempérés s'intègrent dans le chromosome bactérien sans induire de réplique. Le phage se répliquera que si la bactérie se réplique. On parle alors de prophage pour le bactériophage et la bactérie qui en est porteuse, une bactérie lysogène. Dans une population de bactéries lysogènes, il arrive qu'un prophage se libère du chromosome bactérien, il devient alors virulent, se multiplie, provoque la lyse de la bactérie et peut infecter de nouvelles bactéries. Si, au cours de sa libération, le prophage emporte avec lui plusieurs gènes bactériens (exemple: un gène de R), il peut y avoir transfert par le bactériophage de gènes bactériens d'une bactérie à une autre. C'est ce qu'on appelle la transduction. **(Paul Battraud, 2017)**

6.2. Types de mécanismes de résistances aux antibiotique

Les bactéries ont développé différents mécanismes afin de neutraliser l'action des agents antibactériens, les plus répandus étant l'inactivation enzymatique de l'antibiotique, la modification ou le remplacement de la cible de l'antimicrobien, l'efflux actif ou encore la pénétration réduite de la molécule. D'autres mécanismes tels que la protection ou la surproduction de la cible de l'antibiotique sont également décrits. Ils sont, cependant, plus rares et surtout associés à certaines classes de composés. **(Guardabassi et Courvalin, 2019)**

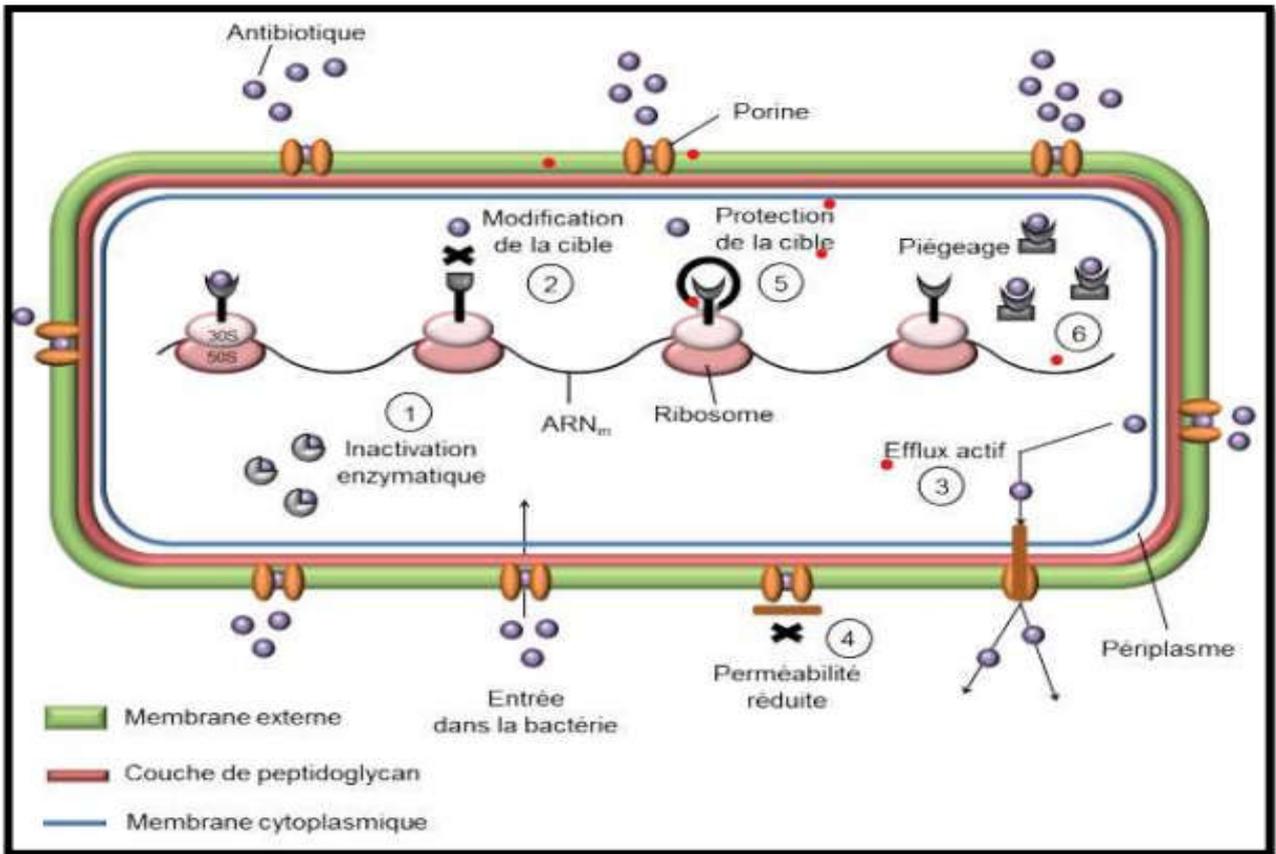


Figure 13: Différents mécanismes de résistance au sein des bactéries Gram négatives. (Muylaert et Mainil, 2013)

6.2.1. Inactivation enzymatique de l'antibiotique

L'inactivation enzymatique constitue le principal mécanisme de résistance pour les bêta-lactamines, les aminoglycosides et les phénicolés mais peut aussi être observé chez les macrolides, lincosamides, streptogramines (groupe MLS), les tétracyclines, la fosfomycine et, plus récemment, les fluoroquinolones, bien que ce ne soit pas le mécanisme dominant pour ces dernières. Les enzymes modifient un groupe chimique fonctionnel de l'antibiotique par clivage ou ajout d'un autre groupement ; l'antibiotique ne peut plus se lier à sa cible et devient inefficace. Les réactions catalysées par ces enzymes bactériennes incluent l'hydrolyse, l'acétylation, la phosphorylation, la nucléotidylation, l'estérification, la réduction et l'addition de glutathion. Ces enzymes sont souvent liées à des éléments génétiques mobiles. **(Nikaido 2009; Guardabassi et Courvalin, 2019)**

6.2.2. Modification ou remplacement de la cible de l'antibiotique

La structure de la cible de l'antibiotique peut être altérée ou remplacée, empêchant ainsi le composé antibactérien de se lier et d'agir sur la bactérie. Ce mécanisme de résistance, observé pour presque tous les antibiotiques. Il est particulièrement significatif pour la résistance aux pénicillines, aux glycopeptides et au groupe **MLS** pour les bactéries de type Gram +. Il en est de même pour la résistance aux quinolones des bactéries **Gram + et Gram -**. Cette résistance provient soit de l'obtention de matériel génétique mobile codant pour une enzyme de modification de la cible de l'antibiotique, soit de l'acquisition d'une mutation nucléotidique dans le gène codant pour la cible. Le remplacement de la cible de l'antibiotique est décrit comme un mécanisme fréquent pour les sulfamides, le triméthoprim et dérivé et les bêtalactamines. Un exemple notable est le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (**SARM**) qui, grâce à la synthèse d'une nouvelle protéine de liaison à la pénicilline ayant une affinité réduite pour la méthicilline, résiste à toutes les bêtalactamines d'usage vétérinaire (Nikaido 2009; Guardabassi et Courvalin, 2019)

6.2.3. Pompes à efflux

L'efflux actif, assuré par des protéines transmembranaires appelées pompes à efflux ou transporteurs actifs, est un mécanisme énergivore utilisé par les bactéries et certaines cellules eucaryotes, comme les protozoaires, pour expulser des métabolites et des substances toxiques, y compris les antibiotiques et autres médicaments. Ces pompes possèdent généralement une large spécificité de substrat, mais seules certaines confèrent une résistance aux antibiotiques. Elles entraînent une diminution de la concentration de l'antimicrobien dans le cytoplasme bactérien, limitant ainsi son accès à la cible. Les pompes à efflux sont classées en fonction de leur spécificité de substrat et de la source d'énergie utilisée. Certaines pompes, très spécifiques, sont appelées SDR (specific drug-resistance), tandis que d'autres, agissant sur divers composés, sont désignées MDR (multiple drug-resistance). Les pompes SDR, responsables de niveaux élevés de résistance et portées par des éléments génétiques mobiles, sont un mécanisme clé de résistance aux tétracyclines chez les bactéries Gram négatives, ainsi qu'aux composés du groupe MLS et aux phénicolés. Les pompes MDR, telles que **MexAB-OprM** chez *Pseudomonas aeruginosa*, **AcrAB-TolC** chez *Escherichia coli*, **QacA** chez *Staphylococcus aureus*, **VceAB** chez *Vibrio cholerae*, **MdrL** chez *Listeria monocytogenes* et **MreA** chez *Streptococcus agalactiae*, sont généralement responsables de niveaux faibles de résistance et leurs gènes sont souvent chromosomiques. (Opatowski, 2020)

Elles sont classées en deux catégories selon leur source d'énergie : les transporteurs ABC (ATP-binding cassette), qui utilisent l'hydrolyse de l'ATP et les transporteurs secondaires, qui exploitent le gradient électrochimique des protons et des ions sodium pour expulser les molécules hors de la cellule, conférant une résistance multiple aux antibiotiques (**Nikaido 2009; Guardabassi et Courvalin, 2019**)

6.2.4. Perméabilité réduite

Contrairement aux bactéries Gram positives, qui possèdent une structure d'enveloppe simple, composée de peptidoglycanes traversée par diffusion simple par les antibiotiques, les bactéries Gram négatives possèdent une enveloppe plus complexe et difficilement franchissable. Les antibiotiques hydrophiles pénètrent dans la bactérie Gram négatives par des porines, tandis que les molécules hydrophobes traversent simplement la couche phospholipidique. La membrane externe de certaines bactéries, comme *Pseudomonas aeruginosa*, est moins perméable que celle d'autres espèces, ce qui lui confère une sensibilité moindre aux antimicrobiens. De plus, des mutations affectant les gènes codant pour les porines, une réduction de leur taille ou une diminution de leur expression, peuvent conduire à l'acquisition de niveaux de résistance faibles vis-à-vis de nombreux antibiotiques. Par exemple, la diminution de l'expression de la porine OmpF chez *Escherichia coli* conduit à une réduction de la sensibilité aux quinolones, aux bêta-lactames et aux tétracyclines. Cette diminution de la perméabilité est donc un mécanisme de résistance cliniquement significatif chez les bactéries Gram négatives, en particulier chez *Pseudomonas aeruginosa* et les *Enterobacteriaceae*, en raison du large éventail d'antibiotiques qu'il affecte. De plus, ce phénomène est également observé pour expliquer la résistance aux aminoglycosides chez les germes anaérobies, ainsi que le faible niveau de sensibilité clinique observé à cette famille de composés chez les entérocoques et les streptocoques (bactéries anaérobies facultatives). En effet, cette famille d'antibiotiques pénètre dans les cellules bactériennes par des transporteurs dépendant du métabolisme aérobie. (**Guardabassi et Courvalin, 2006 ; Nikaido, 2009**)

6.2.5. Protection de la cible de l'antibiotique

La protection de la cible de l'antibiotique est un mode de résistance bien connu pour la famille des tétracyclines et plus récemment décrit pour les quinolones et les fluoroquinolones. Ainsi, on ne dénombre pas moins de huit protéines de protection ribosomiale qui confèrent une résistance aux tétracyclines en les déplaçant de leur site de fixation par la création d'un encombrement stérique au niveau du ribosome. Depuis quelques années, des souches présentant des résistances sub-cliniques dites à bas niveau aux fluoroquinolones ont été

observées. Ces résistances sont notamment dues à la présence de gènes plasmidiques qnr (pour quinolone resistance) dont 5 groupes existent. Ce mécanisme a été rapporté parmi différentes bactéries Gram négatives à travers le monde, et des analogues de ces gènes ont également été décrits chez des bactéries Gram positives. Les protéines qnr en se fixant sur les topoisomérases, cibles des fluoroquinolones, réduisent l'affinité de la famille d'antibiotiques pour leurs cibles. (Opatowski, 2020)

6.2.6. Piégeage de l'antibiotique

Les bactéries sont capables de neutraliser un antibiotique en augmentant la production de sa cible ou en synthétisant une autre molécule ayant une affinité pour lui . Il en résulte une diminution de l'antibiotique à l'état libre au niveau de la cible. Ainsi des mutations chromosomiques responsables d'une surproduction des cibles des sulfamidés et du triméthoprim ont été observées chez de nombreuses espèces bactériennes. Ce mécanisme est également impliqué dans des bas niveaux de résistance aux glycopeptides pour certaines souches de *Staphylococcus aureus*. , Il en est de même pour la tobramycine chez *Escherichia coli*. (Opatowski, 2020)

Chapitre 3

«Les bactéries multi résistantes»

« BMR »

1. Les bactéries multi résistantes « BMR »

1.1. Définition

Les bactéries sont dites multi résistantes (BMR) aux antibiotiques lorsque, du fait de l'accumulation des résistances naturelles et acquises, elles ne sont plus sensibles qu'à un nombre restreint d'antibiotiques utilisables en thérapeutique (Dali, 2015). C'est-à-dire sont des bactéries qui conjuguent plusieurs mécanismes de résistance à plusieurs familles d'antibiotiques, ce qui limite les possibilités thérapeutiques en cas d'infection. (Exinger et al., 2016)

Certaines résistances sont particulièrement importantes à prendre en compte, car elles concernent des espèces bactériennes qui sont à la fois commensales susceptibles de disséminer dans la population générale et à fort potentiel pathogène. C'est le cas des *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM), des entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (EBLSE) et des *Acinetobacter baumannii* multirésistant (ABRI). (Exinger et al., 2016)

1.2. Les types des BMR selon la liste de L'OMS 2024 :

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a publié la version actualisée de la Liste des agents pathogènes prioritaires pour 2024, qui comprend 15 familles de bactéries résistantes aux antibiotiques classées selon trois catégories de priorité: critique, élevée et moyenne. Cette liste fournit des orientations sur la mise au point des nouveaux traitements nécessaires pour stopper la propagation de la résistance aux antimicrobiens (RAM).

- A. *A.baumannii* : *Acinetobacter baumannii*
- B. ; *P. aeruginosa* : *Pseudomonas aeruginosa* ;
- C. *E. faecium* : *Enterococcus faecium* ;
- D. *S. aureus* : *Staphylococcus aureus* ;
- E. *N. gonorrhoeae* : *Neisseria gonorrhoeae* ;
- F. *S. pneumoniae* : *Streptococcus pneumoniae* ;
- G. *H. influenzae* : *Haemophilus influenzae* ;
- H. *M.tuberculosis* : *Mycobacterium tuberculosis* ; *S.Typhi* : *Salmonella Typhi* .

Tableau 03: Liste des agents pathogènes prioritaires (OMS,2024)

Priorité	Bactérie	Résistance
Critique	<i>A. baumannii</i>	résistance aux carbapénèmes
	<i>Enterobacterales</i>	résistance aux céphalosporines de troisième génération
	<i>Enterobacterales</i>	résistance aux carbapénèmes
	<i>M.tuberculosis</i>	résistance à la rifampicine
Elevée	<i>S. Typhi</i>	résistance aux fluoroquinolones
	<i>Shigella spp</i>	résistance aux fluoroquinolones
	<i>E. faecium</i>	résistance à la vancomycine
	<i>P.aeruginosa</i>	résistance aux carbapénèmes
	<i>Salmonella non typhoïdique</i>	résistance aux fluoroquinolones
	<i>N. Gonorrhoeae</i>	résistance aux céphalosporines et/ou aux fluoroquinolones de troisième génération
	<i>S.aureus</i>	résistance à la méticilline
Moyenne	<i>Streptocoques du groupe A</i>	résistance aux macrolides
	<i>S. pneumoniae</i>	résistance aux macrolides
	<i>H. influenzae</i>	résistance à l'ampicilline
	<i>Streptocoques du groupe B</i>	résistance à la pénicilline

1.3. Les principaux BMR :

1.3.1. *Pseudomonas aeruginosa*

1.3.1. 1. Généralités

Pseudomonas aeruginosa est un bacille à Gram négatif, aérobic strict, mobile, saprophyte de l'environnement, oxydase positive. Il est capable de se développer jusqu'à 41°C (Montalegre, 2016). Considéré longtemps comme opportuniste, aujourd'hui est reconnu comme un pathogène nosocomial majeur chez des catégories de patients à haut risque comme les immunodéprimés (Pierrot, 2015). C'est un germe doté de très grandes capacités d'adaptation, l'une de cette capacité originale est la sécrétion d'un biofilm d'alginate, le rende peu accessible aux défenses immunitaires et aux ATB. (Dali, 2015)

1.3.1.2. Dynamique d'acquisition de souches multi-résistantes

La définition de multi résistance pour une souche de *P. aeruginosa* reste variable :

- Lorsqu'il est résistant à la ceftazidime et aux carbapénèmes ou bien s'il est résistant à tous les antibiotiques couramment utilisés en thérapeutique (bêta-lactamines, aminosides et quinolones) (Montalegre, 2016).
- L'EARS-Net porte sur les cinq principales molécules d'ATB actives sur cette bactérie: tazobactam, ceftazidime, carbapénèmes, aminosides, fluoroquinolones. Les souches résistantes à l'ensemble de ces ATB dites toto-résistantes (EARS-Net, 2014-2017)

1.3.1.3. Taux de résistance mondiaux (2024) :

- **Carbapénèmes** : En Europe, environ 18.7% des isolats de *P.aeruginosa* sont résistances aux carbapénèmes, et 13.4% présentent une multirésistance à trois classes d'antibiotiques ou plus. (Sarraz et al., 2024)
- **Céphalosporines** : Les taux de résistance aux céphalosporines varient entre 84.4% et 100% .(Zeehaida et al., 2025)
- **Polymyxines (colistine, polymyxine B)** : Les taux de résistance restent faibles, avec 0.3% pour la polymyxine B et 5.8 % pour la colistine. (Zeehaida et al., 2025)

1.3.1.4. Taux de résistance en Algérie :

P. aeruginosa résistante à l'imipénème (12.3%), ceftazidime (15.05%), ciprofloxacine (8.57%). Ainsi, On ne relève que 8.93% de *P.aeruginosa* résistante à l'imipénème, parmi les souches de cette espèce isolé en réanimation. (REASRB-ATB, 2011)

1.3.2. *Acinetobacter baumannii*

1.3.2.1. Généralité

Acinetobacter baumannii est une bactérie « coccobacille » à Gram négatif aérobie strict. responsable de pneumonies, de bactériémies, d'infections urinaires et de méningites nosocomiales. Elle résiste aux antibiotiques par la production de pénicillinases et/ou céphalosporinases et/ou carbapénémases.

1.3.2.2. Dynamiques d'acquisition des souches multi-résistantes

Les espèces d'*Acinetobacter* sont des bactéries marquées par leur extrême capacité à acquérir des mécanismes de résistance vis-à-vis de la plupart des nouveaux antibiotiques. (Boscher, 2014)

Le principal mécanisme de résistance aux carbapénèmes est la sécrétion de carbapénémases de type oxacillinases qui peuvent être quasi-spécifiques d'*A. baumannii* (Demarquilly et al., 1973).

1.3.2.3. Facteur de virulence

La présence d'une capsule polysaccharidique favorise la dissémination d'*A. baumannii* dans l'organisme. La capsule rend la surface des bactéries plus hydrophile alors que les souches isolées de dispositifs médicaux présentent une surface plus hydrophobe. La production d'endotoxine existe in vivo et peut être à l'origine d'un choc toxique lors de bactériémie (Dali, 2015).

1.3.2.4. Taux de résistance mondiaux (2024)

Les *Acinetobacter baumannii* présentent des taux de résistance élevés aux antibiotiques suivants, d'après une étude publiée par (Ghahramani et al., 2024) sur l'état général de la résistance aux carbapénèmes parmi les isolats cliniques de ces bactéries.

- **Azithromycine, cefoxitine, norfloxacine, pénicilline** : 100 % de résistance
- **Pipéracilline, tétracycline, ceftriaxone, nitrofurantoïne, aztréonam** : entre 91,2 % et 94,3 % de résistance
- **Cefotaxime, ciprofloxacine, cefuroxime, imipénème, méropénème, cefépime, ceftazidime** : entre 83,3 % et 89,7 % de résistance
- **Colistine** : 12,3 % de résistance
- **Clindamycine, tobramycine, ampicilline/sulbactam, gentamicine** : résistance variant entre 32 % et 58 %

1.3.2.5. Taux de résistance en Algérie :

La résistance globale d'*Acinetobacter ssp.* à l'imipénème est de l'ordre de 45,3% (tous secteurs confondus). Le secteur de la réanimation reste toujours en tête à l'instar des années précédentes avec un taux de résistance à l'imipénème de 51,89% (**REASRB-ATB, 2011**)

Bien que des données spécifiques pour 2024 ne soient pas disponibles, une étude antérieure menée dans des hôpitaux d'Alger a montré que 93,6 % des isolats de *A. baumannii* étaient multirésistants, avec 75,2 % résistants à l'imipénème. Les gènes de résistance identifiés comprenaient blaOXA-23-like, blaOXA-24-like et blaNDM-1.

De plus, des souches résistantes à la colistine ont été isolées entre 2012 et 2015, avec des concentrations minimales inhibitrices (CMI) allant jusqu'à 128 mg/L.

1.3.3. Les entérobactéries productrices des bêta-lactamase à spectre étendu

1.3.3.1. Généralité

Ce sont des bacilles, à Gram négatif. Certaines sont mobiles, d'autres non. Elles portent à leur surface des antigènes dont : Les antigènes O (antigènes de la paroi), Les antigènes H (antigènes flagellaires), Les antigènes K (**Bovin, 2016**), parmi les principales entérobactéries productrices de « BLSE » notamment *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*, capables de produire des enzymes (les BLSE) qui inactivent un large éventail d'antibiotiques de la famille des bêta-lactamines, y compris les céphalosporines de 3^e génération. Cette résistance rend les infections plus difficiles à traiter et limite les options thérapeutiques.

1.3.3.2. Taux de résistance mondiaux

selon (**Dabiré, 2024**) à l'échelle mondiale, les entérobactéries productrices de BLSE, présentent des taux de résistance élevés aux antibiotiques suivants :

- **Céphalosporines de 1^e génération:** 35,3 % **Céphalosporines de 3^{me} génération (ex. : cefotaxime, ceftazidime)** : résistance fréquente en raison de la production de BLSE 30,7%
- **Céphalosporines de 4^{me} génération** : 22,5 %
- **Aminopénicillines (ex. : ampicilline)** : résistance élevée 54,8 %
- **Amoxicilline-acide clavulanique** : résistance fréquente.
- **Carbapénèmes** : 16,2 %
- **Tétracyclines** : résistance courante.

- **Fluoroquinolones (ex. : ciprofloxacine)** : résistance modérée à élevée 21,8 %
- **Sulfamides (ex. : triméthoprime-sulfaméthoxazole)** : résistance.

1.3.3.3. Taux de résistance en Algérie :

En Algérie, des études récentes ont mis en évidence la présence de BLSE parmi les entérobactéries isolées dans divers contextes :

- **Infections du pied diabétique à Ouargla** : une étude a révélé une prévalence de 11,42 % de BLSE parmi les entérobactéries isolées. (**Khaldi et al., 2022**)
- **Produits alimentaires prêts à consommer** : une autre étude a détecté 17,4 % de BLSE parmi les entérobactéries isolées, avec une résistance totale aux céphalosporines de 3^{ème} génération et à l'amoxicilline-acide clavulanique.
- **Volailles à Souk Ahras** : une étude a trouvé que 100 % des isolats d'entérobactéries étaient multirésistants, bien que seulement deux isolats de *E. coli* produisaient des BLSE. (**Kamel et al., 2024**)

1.3.4. *Enterococcus faecium*

1.3.4.1. Généralité

Enterococcus faecium est une bactérie Gram positive naturellement présente dans le tube digestif humain et animal. Elle provoque des infections nosocomiales, Cette espèce est préoccupante en santé publique en raison de sa résistance intrinsèque et acquise à de nombreux antibiotiques. Elle est notamment connue pour sa résistance à la vancomycine (ERV: entérocoque résistant à la vancomycine), ce qui limite fortement les options thérapeutiques.

1.3.4.2. Taux de résistance mondiaux :

Une analyse rétrospective des données de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (AMR) aux Émirats arabes unis (2010–2021) a révélé que *E. faecium* présente un niveau globalement plus élevé de résistance aux antimicrobiens par rapport à *E. faecalis*, en particulier pour :

- **Pénicillines aminées (ampicilline)**: résistance de 63 % à 77,7 %.
- **Fluoroquinolones (lévofloxacine, moxifloxacine)**: résistance élevée > 80 % .
- **Aminoglycosides (gentamicine, streptomycine)**: résistance notable de 40 à 70 % a gentamicine et de 50 à 65 % a streptomycine .

- **Glycopeptides (vancomycine, téicoplanine):** résistance significative 25-40 % (dans certaines régions).
- Les tendances indiquent une augmentation de la résistance à l'ampicilline de 63 % en 2010 à 77,7 % en 2021.

En Europe, la résistance à la vancomycine chez *E. faecium* varie considérablement d'un pays à l'autre. Par exemple, en 2022, la Lituanie a enregistré une résistance de plus de 67 % parmi les isolats invasifs de *E. faecium*. **(Gagliardi, 2024)**

Ainsi, En 2023 une étude menée en Chine a révélé que la résistance de *E. faecium* aux antibiotiques suivants était significative. **(Zhi-lin et al., 2023)**

- **Pénicilline** : 58,8 %
- **Tétracycline** : 55,3
- **Ciprofloxacine** : 54,1 %
- **Vancomycine** : 29,4 %
- **Linezolide** : 8,2 % **(Alkafaas et al., 2022)**
- **Imipénème** : 8,2 %
- **Rifampicine** : 9,4 %
- **Tigécycline** : 12,9 % **(Alkafaas et al.,2022)**

1.3.4.3. Taux de résistance en Algérie :

Une étude menée en Algérie a isolé 48 souches de *E. faecium* résistantes à la vancomycine (VREfm) entre 2010 et 2017. Toutes ces souches étaient multirésistantes, résistantes à au moins cinq classes d'antibiotiques, mais sensibles à la tigécycline et à la daptomycine. Les souches appartenaient au génotype vanA et au complexe clonale CC17, avec les types séquence ST80 et ST789 identifiés. **(Benamrouche, 2021)** .Ainsi que des études antérieures ont montré une prévalence significative de *E. faecium* dans les hôpitaux algériens. Une étude a révélé que 29,4 % des isolats étaient résistants à la vancomycine. **(Alduhaidhawi, 2022)**

1.3.5. *Staphylococcus aureus*

1.3.5.1. Généralité

La première description du genre *Staphylococcus* date de 1880 isolé à partir d'un pus humain par le chirurgien écossais Alexandre Ogston suite à une observation microscopique

qui a fait apparaître les bactéries sous forme de cocci à Gram positif en amas sous forme de grappe de raisin d'où leur nom qui dérive du Staphyle (grappe) kokkos (raisin). En 1884, le médecin allemand **Friedrich Julius Rosenbach** différenciait les bactéries par la couleur de leurs colonies: *S. aureus* (du latin aurum, dorés) et *S. albus* (latin pour blanc), et par la suite été renommé *S. epidermidis* en raison de son présence sur la peau humaine (**Licitra, 2013**)

1.3.5.2. Classification :

La famille des *Staphylococcaceae* regroupe plusieurs genres de Cocci Gram positifs de l'ordre des Bacillales, incluant le genre *Staphylococcus* (Tableau 04) et autres quatre genres moins connus, *Gemella*, *Jeotgalicoccus*, *Macrococcus* et *Salinicoccus*. Le genre *Staphylococcus* était classé à la fin des années 1990 au sein du groupe des *Micrococcaceae* notamment avec les genres *Micrococcus* et *Stomatococcus* (**Le Loir et Gautier, 2010**). En 2001, les chercheurs **Garrity et Holt** ont proposé de radier les *S. aureus* de la famille des *Micrococcaceae* (genre *Micrococcus* et *Stomatococcus*) sur la base de leur analyse des séquences de la sous-unité 16S de l'acide ribonucléique ribosomique (ARNr 16S) ainsi que d'autres analyses génétiques (**Dworkin, 2006**). Il existe environ 53 espèces et 28 sous espèces dans le genre *Staphylococcus*. (**Touaitia, 2016**)

Les 2 principales espèces pathogènes sont :

- *S. aureus* (coagulase positive), également appelé staphylocoque doré, colonisateur occasionnel de l'Homme, son gîte principal est le nez, il est à l'origine d'infections suppuratives ou toxiques soins.
- *S. epidermidis* (coagulase négative) fait partie du microbiote cutané de l'Homme, il est généralement impliqué dans des infections associées aux soins.

Tableau 04: Classification de *Staphylococcus aureus*. (Meyer, 2021)

Règne : <i>Bacteria</i>
Phylum : <i>Firmicutes</i>
Classe : <i>Bacilli</i>
Ordre : <i>Bacillales</i>
Famille : <i>Staphylococcaceae</i>
Genre : <i>Staphylococcus</i>
Espèce : <i>aureus</i>

1.3.5.3. Habitat

Staphylococcus aureus est une espèce ubiquitaire qui s'adapte à différents environnements. Son réservoir se situe au niveau de la flore commensale des animaux à sang chaud. En fait, cette espèce se trouve dans les muqueuses, les surfaces cutanées et les glandes de tous les mammifères et oiseaux (Laurence, 2023). Chez l'Homme, cette bactérie est capable de coloniser la peau et les muqueuses dans de nombreux sites tels que le pharynx, le périnée, le tractus gastro-intestinal, le vagin et les aisselles (Wertheim et al., 2005). Cependant, La niche primaire de *S. aureus* chez l'homme est les narines antérieures (Brown et al., 2014).

1.3.5.4. Caractères biologiques

a. Caractères Morphologiques

Staphylocoques aureus est une cocci à Gram positif (Figure 13), d'environ 0,5 à 1 µm de diamètre, immobiles, asporulée (Brun, 2000). Souvent capsulée notamment au cours de son cycle infectieux (Ivain, 2017). Cette bactérie peut se trouvée en forme isolée, en diplocoques ou le plus fréquemment en amas qui ressemble à une grappe de raisins (Figure 13)

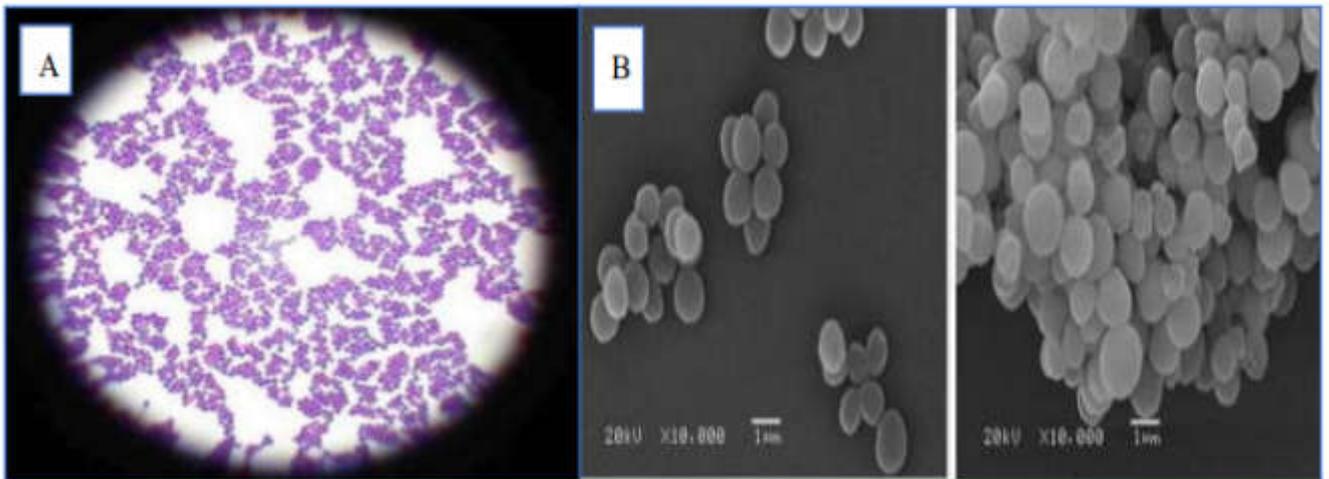


Figure 14 :

A: *Staphylococcus aureus* sous microscope optique (x100). (Ragab et al., 2021)

B: Observation par microscope électronique à balayage et à transmission de *Staphylococcus aureus* (Grossissement x10000) .(Boi, 2021)

b. Caractères cultureux (En ce qui concerne les conditions de culture)

Il convient de mentionner que cette espèce se développe dans des environnements mésophiles (des températures comprises entre 15 et 45°C avec un optimum à 37°C), neutrophiles (pH allant de 4,5 à 9,5) et halophiles (en présence de concentrations élevées en sel) (Trouillet, 2011; Bronsard, 2019). Plusieurs milieux sont utilisés pour l'isolement de *S. aureus*. Sur milieu Chapman, cette bactérie apparaît en couleur dorée, due à la production d'un pigment semblable aux caroténoïdes, la Staphyloxanthine. Ce pigment est reconnu comme un élément de virulence car il protège la bactérie contre les agents oxydants produit par le système immunitaire de l'hôte (Oriol, 2022) (Figure 14). Sur milieu Baird et Parker, les colonies de *S. aureus* présentent une coloration noire due à la réduction du tellurite avec un halo clair autour (protéolyse) suivi d'une opacification tardive du halo due à une production de lipase (Denis et al., 2007). *S. aureus* peut être aussi cultivée en milieu gélosé classique tel que CBA (Columbia Blood Agar), TSA (Tryptic Soy Agar) (Figure14) ou en bouillon ou la culture de *S. aureus* forme un trouble uniforme abondant, parfois un dépôt et un voile en surface et aucune pigmentation (Morgene, 2018). La colonie typique sur une gélose au sang est pigmentée allant de crème/ gris/ grisblanc avec une teinte jaunâtre allant du jaune à l'orange, lisse, entière, légèrement surélevée et hémolytique (Baptiste, 2022) (Figure14).

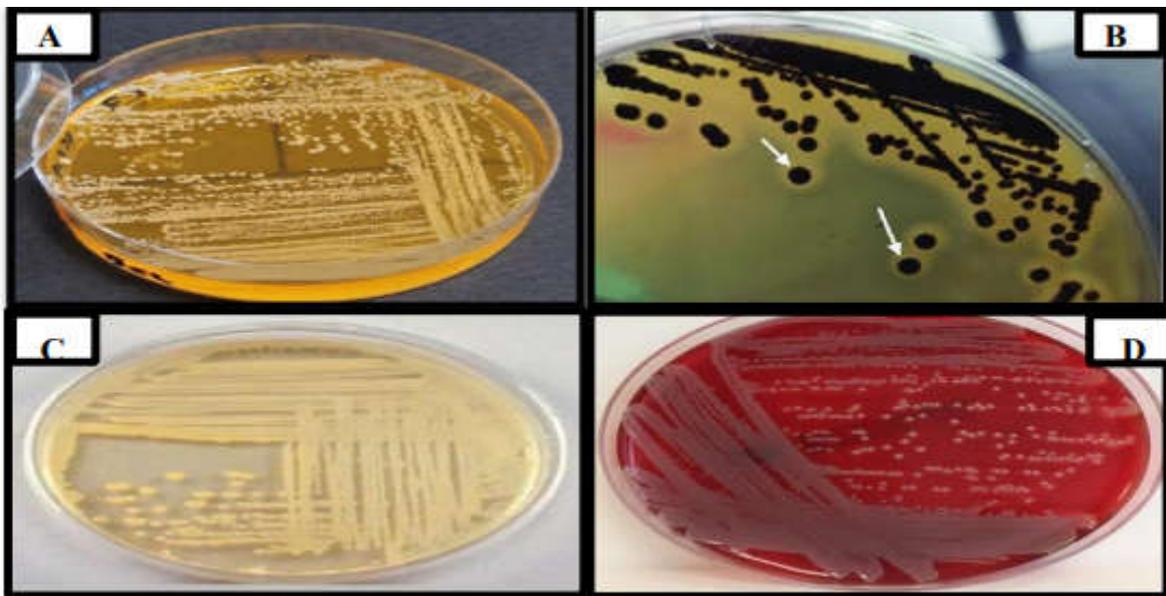


Figure 15 :

- A. Aspect macroscopique de *Staphylococcus aureus* sur milieu chapman. (<https://droguetsebastien.emonsite.com>)
- B. Aspect macroscopique de *Staphylococcus aureus* (flèches blanches) sur gélose Baird-Parker. (Juwita et al., 2022)
- C. Aspect macroscopique de *Staphylococcus aureus* sur milieux TSA. (Kaser, 2017)
- D. Aspect macroscopique de *Staphylococcus aureus* sur gélose au sang. (Meyer, 2021)

c. Caractères biochimiques

Les bactéries de l'espèce *S. aureus* sont chimio-organotrophes, aérobies ou anaérobies facultatifs, et possèdent des caractéristiques communes au genre *Staphylococcus*, telles que la catalase positive une caractéristique qui les distingue aisément des Streptocoques, qui sont des catalases négatives. Elles se distinguent par un équipement enzymatique propre à cette espèce, facilitant leur identification, en particulier la production de la coagulase, de la thermonucléase et de la protéine A, et la dégradation de mannitol sur gélose Chapman. (Beaudry, 2011 ; Trouillet, 2011). Il faut noter que cette bactérie est hémolytique dans la gélose au sang à cause de la production de 4 types d'hémolysines (alpha, bêta, gamma et delta) (Dinges et al., 2000) (Tableau 5), les souches de *S. aureus* sont souvent productrices d'une hémolysine de type β (Figure 15). (Ploy, 2016)

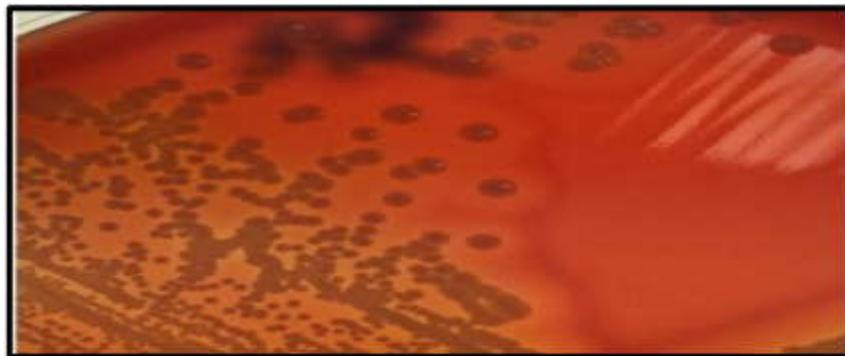


Figure 16: La β -hémolyse causée par *Staphylococcus aureus* (Lainhart et al., 2018)

Tableau 05: Caractères biochimiques de *Staphylococcus aureus*.
(Le Loir et Gantier, 2009)

Enzymes		Métabolisme des sucres	
Positif	Négatif	Positif	Négatif
Arginine dihydrolase	Ornithine	D-Mannitol	D-Cellobiose
Catalase	décarboxylase	D-Mannose	D-Xylose
Coagulase	Oxydase	D-Tréhalose	L-Arabinose
Hémolyse	Pyrrolidonyl	D-Turanose	Raffinose
Phosphatase alcaline	arylamidase	Maltose	
Thermonucléase	β -galactosidase	Saccharose	
β -Glucosidase	β -Glucuronisase		

d. Caractères génétiques

La variété d'environnements que peut coloniser *S. aureus* découle de sa remarquable adaptabilité, qui est étroitement liée à une grande plasticité génomique (Costa et al., 2020). Le génome de *S. aureus* se compose généralement d'un seul chromosome d'environ 2,9 millions de paires de bases et comprend environ 2700 gènes en moyenne (Park et al., 2019). La première description du génome de *S. aureus* a été décrite en 2001. (Kuroda et al., 2001)

1.3.5.5. Facteurs de virulences

La pathogénie de *S. aureus* et l'aspect multifactoriel des infections sont liés à la synthèse de nombreux facteurs de virulence (200 à 300) (Figure 16). Ces facteurs sont impliqués dans les différentes étapes nécessaires à l'infection par cette espèce : l'adhésion, l'échappement aux défenses de l'hôte, la pénétration et la diffusion dans les tissus. Les facteurs de virulence les plus impliqués dans le pouvoir pathogène de *S. aureus* sont : les composants de la paroi, les protéines de surface et les protéines sécrétées, notamment les exotoxines et les enzymes extracellulaires. (Virginie, 2019)

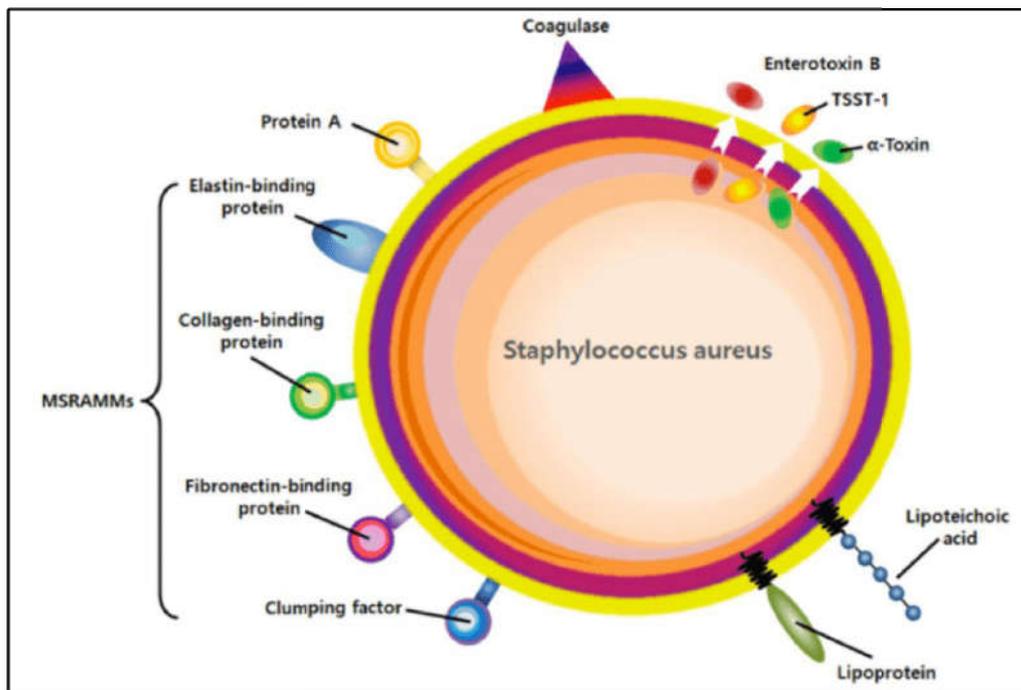


Figure 17 : Facteurs de virulence de *Staphylococcus aureus*. (Choi et al., 2014)

a. Les composants de la paroi

➤ Peptidoglycane

Le peptidoglycane est constitué d'une alternance de sous-unités polysaccharidiques de N-acétylgulcosamine et d'acide N-acétylmuramique. Les chaînes de peptidoglycane sont liées entre elles par des chaînes térapeptidiques et un pont pentaglycine spécifique de *S. aureus*. Le peptidoglycane peut avoir une activité de type endotoxine et stimuler la production de médiateurs pro-inflammatoires par les macrophages (Josse, 2016), ainsi que l'agrégation des plaquettes. (Lowy, 1998)

➤ Les acides téichoïques (TA)

L'acide téichoïque de *S. aureus* est constitué de 40 à 50 unités répétitives de ribitolphosphate substitué par α - ou β -ON-acétyle-D-glucosamine (GlcNAc) et D-alanine. Ce polymère confère à *S. aureus* la capacité d'adhérer de manière spécifique aux membranes des muqueuses comme la muqueuse nasale. De plus, l'acide téichoïque est responsable de la résistance aux lysosomes et aux peptides antimicrobiens, ainsi que de l'évasion de la réponse immunitaire de l'hôte. (Biljana et al., 2015)

➤ Les protéines de surfaces

Capsule, il est important de noter que la plupart des isolats cliniques de *S. aureus* expriment une capsule (Figure 17) souvent polysaccharidique qui entraîne la formation d'un biofilm engluant les bactéries et leurs permettent d'adhérer aux surfaces extérieures (Morate, 2005) ce qui les protège contre l'action des cellules immunitaires telles que les polynucléaires neutrophiles. (Thakker et al., 1998)

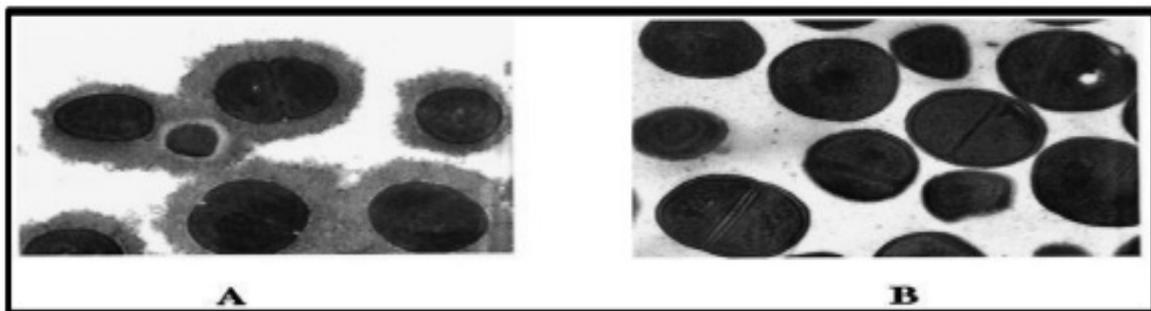


Figure 18: Image au microscope électronique à transmission de *Staphylococcus aureus*. (x100000) (O'Riordan et Lee, 2004)

(A) : souche avec capsule

(B) : souche sans capsule

➤ **Les adhésines**

L'adhésion est une étape importante pour *S. aureus* dans la formation de biofilms et dans l'induction d'infections. Chez *S. aureus*, on identifie deux catégories de protéines impliquées dans l'adhésion : les MSCRAMMs (Microbial Surface Component Recognizing Adhesive Matrix Molecules), qui sont attachées d'une manière covalente au peptidoglycane (**Patti et Höök, 1994**), D'autres protéines, appelées SERAMs (Secretable Expanded Repertoire Adhesive Molecules), sont sécrétées dans le milieu extracellulaire. (**Chavakis et al., 2005**)

➤ **La Protéine A (Spa pour staphylococcal protein A)**

La protéine A, codée par le gène spa et liée au peptidoglycane, a la capacité de se fixer au fragment Fc de la plupart des sous-classes d'immunoglobulines de type IgG. Cette fixation cause une interférence avec la phagocytose et avec l'opsonisation, rendant moins efficace l'action du système immunitaire. (**Pascale, 2013**)

➤ **Les protéines sécrétées**

a) **Enzymes**

La plupart des enzymes produites par *S. aureus* sont des protéases qui soit dégradent les molécules de l'hôte, soit interfèrent avec les voies métaboliques.

- **Staphylokinase (Fibrinolysine);** La staphylokinase encore appelée fibrinolysine, protéine de 136 acides aminés capable de métaboliser le plasminogène en plasmine active. C'est une enzyme protéolytique à large spectre, responsable de la fragmentation des caillots et possède la capacité de se lier aux α défensines, peptides bactéricides sécrétés par les polynucléaires neutrophiles, en provoquant leurs inhibitions et donc une résistance à la réponse innée de l'hôte. (**Dubas, 2008**)
- **Hyaluronidase;** Cette enzyme extracellulaire thermolabile décompose l'acide hyaluronique, une substance clé de la matrice du tissu conjonctif, facilitant ainsi la diffusion des *S. aureus* dans les tissus. Sa production se limite à la phase de croissance exponentielle. (**Rebiahi, 2011**)
- **Coagulase;** Permet de différencier les souches potentiellement pathogènes, et confère aux *S. aureus* une résistance aux anticorps et à la phagocytose lorsqu'ils sont localisés dans un caillot et favorisant ainsi la formation d'abcès. (**Robert, 2013**)

De plus, *S. aureus* produit des lipases qui détruisent les acides et causent des dommages au niveau de la membrane bactérienne (**Tally, 1999**) et une DNase thermostable nommé aussi thermonucléase qui est une enzyme produite par toutes les souches de *S. aureus* capable de

couper les acides désoxyribonucléiques (ADN) en nucléotides ou polynucléotides en hydrolysant les liaisons phosphodiester (**Robert, 2013**). L'effet cumulatif de ces protéines sécrétées semble jouer un rôle crucial dans la toxicité de la bactérie (**Ivain, 2017**)

b) Toxines

Les toxines de *S. aureus* peuvent être regroupées en trois principales catégories (Tableau 6) : les toxines porogènes (PFT), les toxines exfoliatives (ET) et les superantigènes (SAGs). Ces toxines ont la capacité d'endommager les membranes cellulaires de l'hôte en dégradant les connexions intercellulaires ou en modulant les réponses immunitaires. (**Oliveira et al., 2018**)

Tableau 06: Toxines impliquées dans la virulence de *Staphylococcus aureus*. (Clotilde, 2015)

Familles	Principales toxines	Mécanismes d'action
Toxines super-antigéniques	-Toxines du choc toxique staphylococcique. - Entérotoxines A à E, G,I à U	- Choc toxique staphylococcique par activation du système immunitaire et libération de cytokines de l'inflammation . - Réaction auto-immune (maladie de Kawasaki, dermatite atopique, psoriasis arthrites rhumatismales) - Intoxication alimentaire
Toxines Formant des pores	- Hémolysines -Leucocidine de Pantou- Valentine	-Destruction des cellules de défense de l'hôte par -Formation de pores au niveau des membranes cellulaires
Toxines à activité protéolytique	- Exfoliatines	- Syndrome d'exfoliation généralisé (ou syndrome staphylococcique de la peau ébouillantée) - Impétigo bulleux staphylococcique

1.3.5.6. *Staphylococcus aureus* et les antibiotiques

a. Antibiotiques actifs contre *Staphylococcus aureus*

Tableau 07: Antibiotiques actifs contre *Staphylococcus aureus*. (SFM. 2024)

Anti staphylococciques majeurs : de référence sont les pénicillines M	Anti staphylococciques mineurs :sont utilisés pour leur administration orale et/ou leur bonne diffusion tissulaire
<p>✓ β-lactamines anti-staphylococciques</p> <p>Oxacilline, Cloxacilline ,Céfazoline</p> <p>✓ Glycopeptides</p> <p>Vancomycine, Teicoplanine</p>	<p>✓ Quinolones « fluoroquinolones »</p> <p>✓ Oxazolidinones, Lincosamines</p> <p>✓ Fosfomycine</p> <p>✓ Rifampicine , Daptomycine</p> <p>✓ Acide fusidique</p> <p>✓ Streptogramines</p> <p>✓ Aminosides (gentamicine)</p>

b. La résistance de *Staphylococcus aureus* aux antibiotiques

S. aureus, manifeste une grande capacité d'adaptation, due à la plasticité de son génome qui lui a permis de développer des mécanismes variés de résistance aux antibiotiques résultant de mutations ou de l'acquisition de gènes par transfert horizontal. En effet, ce pathogène redoutable a réussi à développer des résistances à tous les antibiotiques introduits en thérapie. (Desgranges, 2020)

b.1. Résistance aux β-lactamines

Deux mécanismes de résistance à la pénicilline, et aux β-lactames en générale sont identifiés (Desgranges, 2020).

b.1.1. Résistance par production de β--lactamases

Plusieurs types de β-lactamases existent. Cependant, chez *S. aureus* les seuls βlactamases acquise décrite à leur actuelle sont les pénicillinases (Daurel et Leclercq, 2008). Le cycle β-lactame des pénicillines est hydrolysé par une β-lactamase, une enzyme qui les rend inactives.

L'existence d'une pénicillinase entraîne une résistance à la pénicilline G et aux pénicillines A (ampicilline, amoxicilline, etc.), aux carboxypénicillines (ticarcilline), et aux uréido-pénicillines (pipéracilline). Ce mode de résistance est présent chez 90 % des isolats cliniques de *S. aureus*. Le gène blaZ codant pour les pénicillinases de staphylocoque peut être porté soit par un transposon soit être chromosomique. La production de β -lactamases peut être constitutive ou, le plus souvent, inductible. **(Quincampoix et Mainardi, 2001)**

b.1.2. Résistance due à la modification des PLP (Méticillino-résistance)

Dès les débuts des années 1960 la méticilline, l'oxacilline et d'autres pénicillines résistantes à l'action de la pénicillinase ont été introduites pour traiter les infections causées par les *S. aureus* résistants à la pénicilline. Cependant, au fil du temps des souches de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) commencent à apparaître et à se répandre au sein du milieu hospitalier et plus récemment au sein de la communauté. **(Pesavento et al., 2007)**

La cause génétique de la résistance des SARM est la synthèse d'une cinquième PLP additionnelle, la PLP2a (ou 2') **(Hamdad et al., 2006)**. Les PLP2a est une peptidoglycane-transpeptidase qui n'a qu'une faible affinité pour les bêta-lactamines et permet la poursuite de la synthèse de la paroi bactérienne, même lorsque les quatre PLP classiques (1, 2, 3 et 4) sont désactivées par les bêtalactamines. La synthèse de cette PLP2a est sous le contrôle du gène mec, situé sur un élément génétique mobile chromosomique, appelé staphylococcal cassette chromosome mec, ou SCCmec. **(Tattevin, 2011)**

b.2. La résistance à la vancomycine

Les souches de *S. aureus* sont classées en trois catégories en fonction de leur sensibilité à la vancomycine, reflétée par la détermination de la CMI. Ainsi, on distingue les *S. aureus* sensibles à la vancomycine (VSSA) avec une CMI < 2 mg/L, les staphylocoques présentant une résistance intermédiaire à la vancomycine (VISA) avec une CMI comprise entre 4 et 8 mg/L et les souches résistantes à la vancomycine (VRSA) avec une CMI \geq 16 mg/L **(Riffaud, 2019)**. Chez les souches GISA ou VISA, le mécanisme serait lié à une hyperproduction de cible, la D-alanyl-D-alanine. Elle se trouve ainsi en abondance au niveau de la paroi qui devient épaisse, et une partie servira à piéger et immobiliser les molécules d'antibiotique.

Selon **Bakary(2016)**, la résistance de *Staphylococcus aureus* 29 Chez les souches VRSA, qui sont hautement résistantes à la vancomycine, leur mécanisme est lié à l'expression du

gène van A. *S. aureus* aurait acquis ce gène suite à un transfert à partir d'*Enterococcus faecalis*. L'expression de ce gène entraîne une modification du précurseur D-alanine-D-alanine en D-alanine-D-lactate pour lequel la vancomycine a une affinité 1000 fois inférieure. Ce changement est provoqué par l'expression coopérative d'au moins quatre gènes, vanA, vanH, vanX et vanY trouvés sur le transposon plasmidique Tn1546. (Crossley et al., 2009)

b.3. Résistance aux MLS

La résistance aux MLS est due principalement à trois mécanismes

- **Modification de la cible:** Le changement de la cible est médié par les érythromycines méthylase (Erm) codées par les gènes erm. Les enzymes Erm sont responsables de la méthylation de l'adénine de l'ARNr 23S qui empêche les macrolides de se lier à leur site cible sur le ribosome bactérien. Quarante gènes erm divisés en 14 classes ont été enregistrés à ce jour, mais seules les classes ermA, ermB et ermC sont importantes dans le développement de la résistance aux MLS chez *S. aureus*. (Miklasinska, 2021)
- **Efflux:** Les mécanismes d'efflux actif ne touchent que les antibiotiques de structure apparentée. Une érythromycine ainsi que les autres macrolides à noyau 14 et 15 atomes peuvent subir un efflux actif par un mécanisme ATP-dépendant codé par le gène msrA. Ce gène code pour une protéine homologue aux ABC-transporteurs (ABC pour ATPbinding cassette) qui sont des protéines d'efflux actif ATP-dépendantes très répandues chez les eucaryotes et les procaryotes. La protéine MsrA agirait en coopération avec des gènes chromosomiques des *Staphylocoques* codant pour des protéines transmembranaires. La résistance est inductible par les macrolides à noyau à 14 et 15 atomes. Les autres MLS ne sont pas inducteurs (Rebiahi, 2011). Les autres pompes à efflux de type ABC qui interviennent dans la résistance aux MLS chez *S. aureus* sont les protéines VgaA et VgaB codées par des gènes plasmidiques, conférant la résistance aux streptogramines de type A et à la clindamycine (lincosamide), mais pas aux macrolides. (Robert et al., 1999)
- **La modification enzymatique:** L'inactivation enzymatique des macrolides est associée à la présence d'estérases codées par les gènes empC, ereA et ereB (Leclercq, 2002) et les phosphotransférases qui entraînent des modifications dans la structure des cycles lactones à 14, 15 et 16 chaînons des antibiotiques macrolides. Selon Miklasinska (2021), il existe sept phosphotransférases macrolides actives connues et seul MphB joue un rôle dans le développement de la résistance aux

macrolides chez *S. aureus*, où il phosphoryle les macrolides à 14 et 16 carbones dans le cycle lactone D'autres enzymes les lincosamides nucléotidyl transférases qui sont codées par les gènes *lnuA* (anciennement *linA*) et *lnuB* (anciennement *linB*) inactivent uniquement les lincosamides et se traduit par une diminution franche de l'activité de la lincomycine, alors que la diminution de l'activité de la clindamycine reste modérée. (Daurel et Leclercq, 2008)

b.4. Résistance aux quinolones

Staphylococcus aureus est naturellement résistante aux quinolones de première génération telles que l'acide nalidixique, l'acide oxolinique et la fluméquine. (Daurel et Leclercq, 2008)

Chez cette espèce, aucun gène de résistance acquise aux quinolones porté par les plasmides n'a été identifié. La résistance aux fluoroquinolones chez *S. aureus* est principalement chromosomiques causée soit par des mutations dans les gènes codant les topoisomérases II et IV (*gyrA*, *gyrB* et *grlA*, *grlB*), soit par une diminution de la concentration intracellulaire des quinolones, pouvant empêcher l'atteinte de la cible. Ce dernier mécanisme peut résulter soit d'une imperméabilité due à des mutations dans les gènes régulateurs de la synthèse des porines, soit d'une hyperexpression de pompes d'efflux actives comme la pompe *NorA*, appartenant à la famille des pompes MFS (major facilitator superfamily). (Fetsch, 2017)

b.5. Résistance aux macrolides

Trois mécanismes sont impliqués :

- **Modification de la cible de l'antibiotique**; qui repose sur l'action d'une enzyme méthylase.
- **Mécanisme d'efflux**; trois gènes codant pour des systèmes d'efflux ont été décrit chez les Cocci à Gram positif (*msrA*, *msrB*, *msrF*).
- **Résistance par enzymes inactivatrices**; trois mécanismes sont impliqués ;
la modification de la cible, l'altération des sous unités A ou B de la gyrase ou l'efflux de la drogue grâce à une protéine transmembranaire.

b.6. La résistance aux aminosides

La résistance aux aminosides est rarement due à des mutations affectant les cibles ribosomales des antibiotiques. Le mécanisme principal de cette résistance réside plutôt dans la

production par les staphylocoques d'enzymes modificatrices des aminosides appartenant à trois classes, acétyltransférases (AAC), nucleotidyl-transférases (ANT) et phosphotransférases (APH) codées par des gènes plasmidiques ou transposables. (Tankovic et al., 1997)

Les trois phénotypes engendrés sont : (Quincampoix et Mainardi, 2001)

- ✓ **Phénotype K**; se caractérise par une résistance de haut niveau à la kanamycine et à l'amikacine due à une phosphorylase (APH-3').
- ✓ **Phénotype KT**; présente une résistance de haut niveau à la kanamycine, l'amikacine, et à la tobramycine, due à une adénylase (ANT-4').
- ✓ **Phénotype KTG**; résistance de haut niveau à kanamycine, amikacin, tobramycine, nétilmicine et gentamicine, induit par la présence d'une enzyme bifonctionnelle possédant à la fois des activités de phosphorylation et d'acétylation (APH-2''-AAC-6')

b.7. Résistance aux tétracyclines

Il existe deux types de résistance aux tétracyclines. La première est liée à un plasmide (le plus connu est pT181), elle provoque un efflux actif des tétracyclines grâce à des protéines Tet situées dans la membrane interne. La seconde résistance entraîne une protection des sites actifs du ribosome par d'autres protéines Tet. La protéine Tet (K) est une des protéines qui entraîne l'expulsion des tétracyclines, tandis que les protéines Tet(O) ou Tet(M) assurent la protection des sites actifs ribosomiaux. (Alioua, 2015)

b.8. Résistance aux rifamycine

La résistance résulte de la modification du site de liaison de la rifampicine à l'ARN polymérase. Cette diminution de l'affinité de la rifampicine pour l'ARN polymérase est principalement causée par des mutations du gène rpoB qui code pour la sous unité bêta provoquant un changement de conformation de la sous unité β de ARN polymérase (Cédric, 2017). Les souches résistantes à la rifampicine sont également souvent résistantes aux autres membres de la famille des rifamycines. (Baptiste, 2012)

b.9. Résistance aux glycopeptides

Les deux antibiotiques présents dans la famille des glycopeptides sont la vancomycine et la teicoplanine, Ces deux molécules agissent sur le peptidoglycane des bactéries. (Belhaddad et Khelifi, 2019)

La résistance du *S. aureus* est liée à une diminution de la pénétration des glycopeptides dans la bactérie. Le D-alanyl-D-alanine se retrouve en abondance dans la paroi du staphylocoque et est capable de piéger et d'immobiliser les molécules d'antibiotiques lors de la phase de pénétration. (**Belhaddad et Khelifi, 2019**)

Cette résistance est due à une anomalie de la biosynthèse du peptidoglycane et est connue chez les souches glycopeptide-intermediate *S. aureus* (GISA) ou vancomycine-intermediate *S. aureus* (VISA). En 2002, la première souche pleinement résistante à la vancomycine a été décrite, caractérisée par une CMI élevée (> 32mg/L) et associée au gène *vanA*, résultant probablement d'un transfert horizontal d'*Enterococcus spp.* (**Crossley et al., 2010**)

c. Taux de résistance à l'échelle mondiale et en Algérie

À l'échelle mondiale, *S. aureus* présente des taux de résistance variables selon les régions et les classes d'antibiotiques. Les souches résistantes à la méthicilline (*MRSA*) demeurent préoccupantes, avec des taux de résistance élevés dans de nombreuses régions. Les résistances aux pénicillines, aux céphalosporines et aux macrolides sont également courantes. La résistance à la vancomycine, bien que moins fréquente, émerge dans certaines zones, notamment en Asie et en Europe de l'Est.

Tableau 08: Pourcentage de résistance de *Staphylococcus aureus* aux antibiotiques (Rebiahi et al., 2011)

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

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

En Algérie, plusieurs études ont évalué la prévalence de *S. aureus* résistant à la méthicilline. Selon **Mairi (2019)**, Sur 312 isolats de *S. aureus* provenant de 12 wilayas, 6,4 % étaient des souches résistantes à la méthicilline (MRSA) porteuses du gène *mecA*.

Entre 2014 et 2017, une étude a été conduite à l'hôpital d'Alger et a révélé que 51,25 % des isolats étaient résistants à l'oxacilline, ce qui indique la présence de MRSA. (**Dendi, 2024**)

Une enquête effectuée sur des volailles en Algérie a montré que 100 % des souches de *S. aureus* étaient résistantes à la méthicilline, avec des profils de résistance multirésistants (**Benrabia, 2020**)

Chapitre 4

"Staphylococcus aureus et la vancomycine"

1. L'antibiorésistance des *S. aureus* à la vancomycine

La vancomycine est un antibiotique glycopeptidique, qui a pour cible principale les sous-unités D-ala-D-ala de la paroi cellulaire à Gram positif, qui provoque la mort cellulaire en inhibant la réticulation de la paroi cellulaire, il a été le traitement recommandé pour les infections graves à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) (Walsh et Howe, 2002). Cependant, l'incidence accrue de ces infections, a conduit à une utilisation accrue de la vancomycine et a entraîné l'émergence de diverses formes de SARM résistants aux glycopeptides, notamment une résistance de haut niveau (VRSA), qui fait référence à une concentration minimale inhibitrice (CMI) de *Staphylococcus aureus* cliniquement isolé par rapport à la vancomycine < 32mg/L, une résistance intermédiaire homogène (VISA), qui signifie que la CMI de *Staphylococcus aureus* par rapport à la vancomycine est de 8 à 16 mg/L et une résistance hétérogène (hVISA), ayant des CMI de la vancomycine égales à 2-4mg/l (sensibles), mais présentant des sous populations non sensibles à la vancomycine (CMI=68mg/L). (Courvalin et Leclercq, 2011; Guo et al., 2020)

Les souches de *S. aureus* résistantes, à la vancomycine tirent leur résistance de la modification structurelle de la cible. La modification du dipeptide terminal des chaînes de peptidoglycane de la paroi cellulaire de la d-alanyl-d-alanine (d-Ala-d-Ala) en d-alanyl-d-lactate (d-Ala-d-Lac), réduit l'affinité du dipeptide pour la vancomycine, empêchant ainsi la perturbation de la réticulation du peptidoglycane (Craft et al., 2019).

2. Structure de la Vancomycine

La vancomycine (C₆₆H₇₅Cl₂N₉O₂₄) est un antibiotique de la famille des glycopeptides. Les antibiotiques glycopeptidiques sont des molécules complexes qui possèdent une structure unique synthétisée par une variété d'espèces, y compris Actinoplanes et Streptomyces.

La structure est basée sur un domaine hepta-peptide central relativement conservé, dans lequel cinq des sept résidus d'acides aminés sont communs à tous les glycopeptides (2, 4, 5, 6 et 7). Les glycopeptides sont différentes dans les acides aminés en positions 1 et 3 et dans les substituants des résidus d'acides aminés aromatiques.

En particulier, certains des atomes de carbone des résidus aromatiques portant des groupes chlores, méthyle ou hydroxyle, et une partie des groupes hydroxyles sont substitués par des sucres ou des sucres aminés, dont certaines se trouvent exclusivement dans un glycopeptide spécifique. La structure de base contenant les résidus d'acides aminés de sept est appelé

«aglycone» et est biologiquement actif. Les sucres et les sucres aminés trouvés comme substituants se trouvent principalement à l'extérieur de la molécule et ne modifient pas notablement l'activité antibiotique *in vitro*. Cependant, ils sont importants pour conférer différentes propriétés pharmacocinétiques aux différents glycopeptides. **(Reynolds, 1989)** caractérisée par la présence de sept acides aminés liés ensemble par des liaisons peptidiques et maintenus dans une conformation rigide par des liaisons transversales à travers les groupes substituants aromatiques d'au moins cinq des résidus d'acides aminés. Dans la structure "aglycone" de la vancomycine, des chaînes latérales aromatiques d'acides aminés 2, 4, et 6 sont fusionnées ensemble par des liaisons éther. Les chaînes latérales des acides aminés 5 et 7 sont reliées par une liaison carbone-carbone. Les acides aminés 1 et 3 sont la leucine et l'asparagine, respectivement. **(Kahne, 2004)**

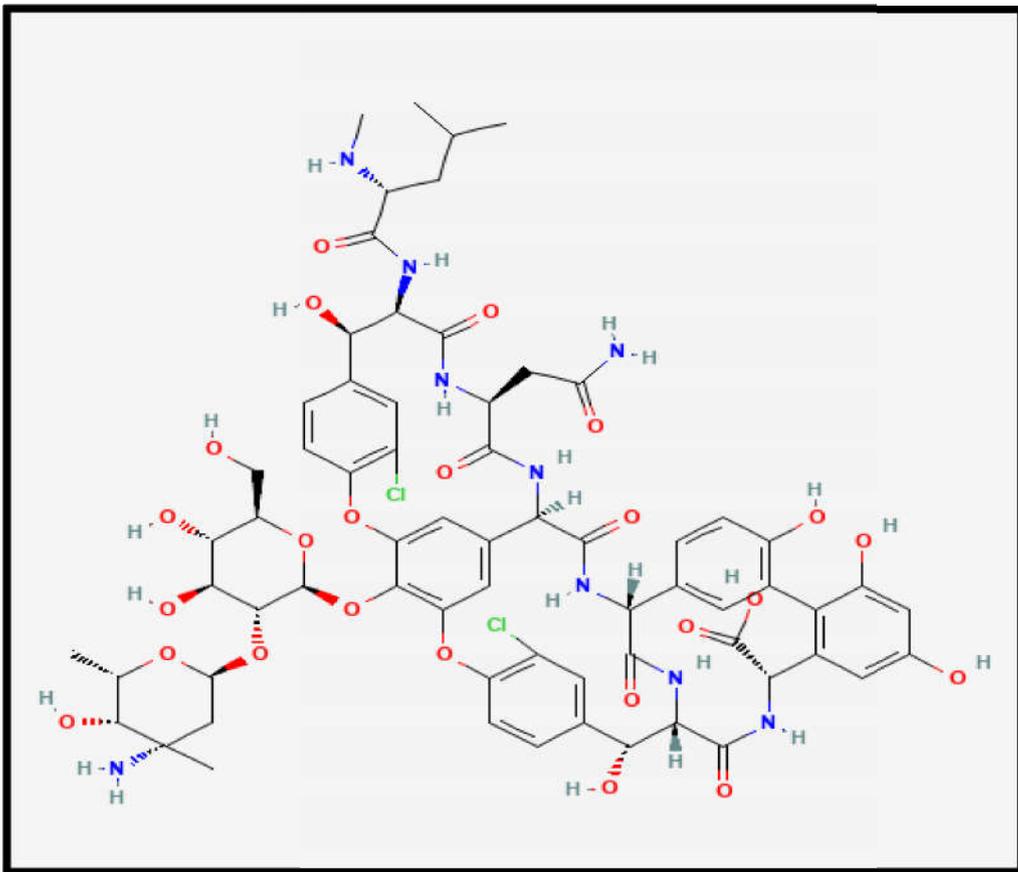


Figure 19 : Structure 2D de la vancomycine. (Moffat et *al.*, 2004)

3. Le mode d'action de la vancomycine contre *Staphylococcus aureus*

Le mode d'action de la vancomycine contre *Staphylococcus aureus* repose sur l'**inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne**. Voici les étapes clés de ce processus :

3.1. Liaison à la cible

La vancomycine, un glycopeptide de grande taille, s'attache spécifiquement à l'extrémité D-alanyl-D-alanine (D-ala-D-ala) des précurseurs du peptidoglycane. Ces précurseurs, associés à un lipide de membrane nommé lipide II, sont indispensables pour l'élaboration de la paroi cellulaire. Le lien se crée à travers un réseau complexe de cinq liaisons hydrogène entre la structure heptapeptidique aglycone de la vancomycine et le dipeptide D-ala-D-ala du précurseur du peptidoglycane. Les sucres (D-glucose et L-vancosamine) fixés à l'aglycone renforcent l'activité de la vancomycine, sans toutefois contribuer directement à la liaison du dipeptide.

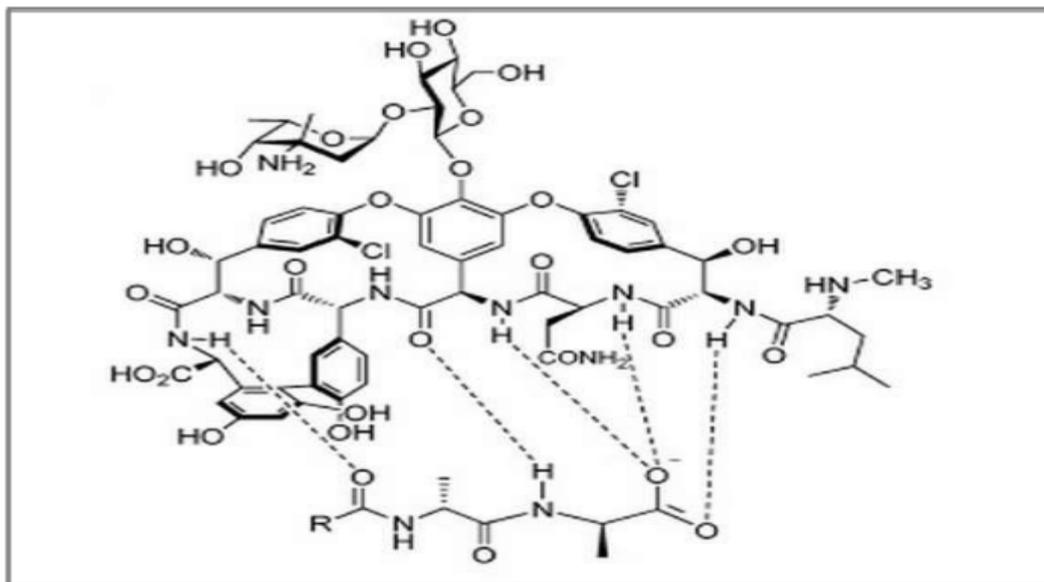


Figure 20: Liaison entre la vancomycine et l'extrémité L-Lys-D-Ala-D-Ala du précurseur du peptidoglycane. (Reynolds, 1989)

3.2. Inhibition de la Transglycosylation (Polymérisation des Chaînes de Peptidoglycanes)

L'enzyme glucosyltransférase, également appelée synthase de peptidoglycane, est chargée de la polymérisation des unités N-acétylglucosamine (NAG) et d'acide N-acétylmuramique (NAM) liées aux peptides pour créer de longues chaînes de peptidoglycanes. Quand la

vancomycine se fixe au précurseur du lipide II qui contient le D-ala-D-ala, elle bloque physiquement l'enzyme glucosyltransférase de l'inclure dans le polymère peptidoglycane en expansion. Autrement dit, elle entrave l'extension des chaînes de la paroi cellulaire.

3.3. Interférence avec la transpeptidation (réticulation)

Les transpeptidases, également connues sous le nom de protéines liant la pénicilline (PLP), sont des enzymes qui favorisent la création de liaisons peptidiques croisées entre les chaînes adjacentes du peptidoglycane. Ces liaisons croisées donnent à la paroi cellulaire sa rigidité et sa capacité de résistance. La vancomycine, en se liant aux précurseurs D-ala-D-ala, bloque stériquement l'accès des transpeptidases à leur substrat, empêchant ainsi la formation de ces liaisons croisées. En quelque sorte, la vancomycine « cache » le D-ala-D-ala, le rendant inaccessible à l'enzyme.

3.4. Accumulation des Précurseurs et Activation des Enzymes Lytiques

L'inhibition de la transglycosylation et de la transpeptidation provoque une concentration des précurseurs peptidoglycanes (lipide II) au sein de la membrane cytoplasmique. Cet amassement pourrait déclencher des enzymes autolytiques bactériennes (muramidases et amidases) qui se chargent de décomposer la paroi cellulaire déjà présente, contribuant ainsi à la fragilisation de la cellule.

3.5. Affaiblissement de la paroi cellulaire et lyse bactérienne

En bloquant ces deux étapes essentielles de la synthèse de la paroi cellulaire, la vancomycine conduit à la formation d'une paroi cellulaire incomplète et structurellement déficiente. Cette paroi affaiblie ne peut plus protéger efficacement la bactérie contre les changements de pression osmotique. L'eau pénètre alors dans la cellule, provoquant son gonflement et sa lyse (éclatement), ce qui entraîne la mort de la bactérie.

4. Les antibiotiques testés contre *Staphylococcus aureus*

Une grande variété d'antibiotiques ont été testés contre le *Staphylococcus aureus*. Le choix se base principalement sur la sensibilité de la souche notamment si elle est résistante à la méticilline - SARM et sur le genre d'infection :

4.1. Pénicillines résistantes à la pénicillinase (pour SASM)

Exemples : Oxacilline, Cloxacilline, Nafcilline.

Ces antibiotiques se fixent sur les protéines de liaison à la pénicilline (PLP), des enzymes bactériennes (transpeptidases) cruciales pour la construction de la paroi cellulaire. En s'associant aux PLP, ils bloquent la transpeptidation, la phase de création des liaisons croisées entre les chaînes de peptidoglycanes. Ceci rend la paroi cellulaire fragile, conduisant à la lyse des bactéries. Ils sont « résistants à la pénicillinase » car leur structure les défend contre la dégradation par les enzymes β -lactamases générées par certaines bactéries qui sont résistantes à la pénicilline.

4.2. Céphalosporines de première génération (pour SASM)

Exemples : Céfazoline, Céfalexine.

Tout comme les pénicillines, les céphalosporines se fixent aussi aux PLP, bloquant la transpeptidation et entravant la construction de la paroi cellulaire. En général, les céphalosporines de première génération ont un spectre d'activité plus vaste comparé aux pénicillines, mais leur efficacité contre le *S. aureus* sensible à la méticilline est solidement établie.

4.3. Glycopeptides (pour SARM et certaines infections à SASM)

Exemples : Vancomycine, Teicoplanine.

Ces antibiotiques se fixent sur l'extrémité D-alanyle-D-alanine (D-ala-D-ala) des précurseurs du peptidoglycane, entravant simultanément la transglycosylation (assemblage des chaînes) et la transpeptidation (établissement des liaisons croisées).

4.4. Lipopeptides (pour SARM)

Exemple : Daptomycine.

La daptomycine a un mécanisme unique. En présence d'ions calcium, elle s'insère dans la membrane cytoplasmique des bactéries Gram-positives et provoque une dépolarisation **rapide** du potentiel membranaire. Cette perte de potentiel membranaire perturbe les processus cellulaires essentiels tels que la synthèse de l'ADN, de l'ARN et des protéines, entraînant la mort de la bactérie.

4.5. Oxazolidinones (pour SARM)

Exemple: Linézolide et le Tédizolide

Ces antibiotiques entravent la synthèse protéique en se fixant au site A du ribosome 50S, ce qui bloque le complexe d'initiation 70S, une phase essentielle pour l'initiation de la traduction de l'ARN messager en protéines.

4.6. Tétracyclines (pour SARM et SASM)

Exemples : Doxycycline, Minocycline et Tigécycline.

Les tétracyclines entravent aussi la synthèse protéique en se fixant à la sous-unité 30S du ribosome bactérien. Cette connexion empêche l'attachement de l'ARNt aminoacyl au site A du ribosome, bloquant l'ajout de nouveaux acides aminés dans la chaîne peptidique en développement. La tigécycline appartient à la classe des glycylyclines, une nouvelle catégorie de tétracyclines, généralement efficace contre les souches résistantes aux tétracyclines traditionnelles.

4.7. Lincosamides (pour SARM et SASM)

Exemple : Clindamycine.

La clindamycine inhibe la synthèse des protéines en se liant à la sous-unité 50S du ribosome bactérien, interférant avec l'étape de translocation où l'ARNt chargé d'un peptide se déplace vers le site P du ribosome.

4.8. Fluoroquinolones (pour SARM et SASM)

Exemples : Ciprofloxacine, Lévofloxacine, Moxifloxacine.

Les fluoroquinolones inhibent les enzymes bactériennes ADN gyrase et topoisomérase IV, qui sont essentielles pour la réplication, la transcription et la réparation de l'ADN bactérien. L'inhibition de ces enzymes entraîne des cassures dans l'ADN et la mort de la bactérie.

4.9. Cotrimoxazole (Triméthoprime/sulfaméthoxazole) (pour SARM et SASM)

Ce médicament combine deux antibiotiques qui agissent en synergie pour inhiber deux étapes séquentielles de la voie de synthèse de l'acide folique, un cofacteur essentiel pour la synthèse des nucléotides et des acides aminés. Le triméthoprime inhibe la dihydrofolate réductase, tandis que le sulfaméthoxazole inhibe la dihydroptéroate synthétase.

4.10. Autres Antibiotiques

- **Rifampicine** : Inhibe l'ARN polymérase ADN-dépendante bactérienne, bloquant la transcription de l'ARN. Elle est souvent utilisée en association avec d'autres antibiotiques pour traiter les infections graves.
- **Acide fusidique** : Inhibe la synthèse des protéines en interférant avec le facteur d'élongation G (EF-G).
- **Fosfomycine** : Inhibe une enzyme précoce dans la voie de synthèse de la paroi cellulaire, l'UDP-N-acétylglucosamine énoypyruvyl transférase (MurA).
- **Ceftaroline et Ceftobiprole** : Ce sont des céphalosporines de cinquième génération qui ont une activité contre le SARM en se liant à une PLP spécifique (PLP2a) responsable de la résistance à la méticilline.

5. Les souches *Staphylococcus aureus* résistantes aux vancomycine

Les souches de *S. aureus* sont classées en trois catégories en fonction de leur sensibilité à la vancomycine, reflétée par la détermination de la CMI. Ainsi, on distingue les *S. aureus* sensibles à la vancomycine (VSSA) avec une CMI < 2 mg/L, les staphylocoques présentant une résistance intermédiaire à la vancomycine (VISA) avec une CMI comprise entre 4 et 8 mg/L et les souches résistantes à la vancomycine (VRSA) avec une CMI \geq 16 mg/L (Riffaud, 2019).

5.1. Les staphylocoques présentant une résistance intermédiaire à la vancomycine (VISA) :

La souche VISA, également connu sous le nom de *Staphylococcus aureus* à sensibilité intermédiaire à la vancomycine, est une forme de la bactérie *S. aureus*. Ces souches montrent une sensibilité diminuée à la vancomycine, avec une concentration minimale inhibitrice (CMI) variant de 4 à 8 $\mu\text{g/mL}$. Le processus de résistance chez VISA est sophistiqué et comprend des changements dans la paroi cellulaire des bactéries, qui s'épaissit et diminue l'aptitude de la vancomycine à infiltrer et se rattacher à sa cible.

La Résistance dans les souches dite VISA est supposée se produire à la suite de changements dans la synthèse du peptidoglycane. Les souches VISA synthétisent un peptidoglycane avec augmentation des quantités de résidus D-alanyl-D-alanine. Ces résidus se lient les molécules de vancomycine et les séquestrent efficacement entre eux, les empêchant ainsi d'atteindre leur cible bactérienne. L'épaississement des parois cellulaires en corrélation avec le piégeage de la vancomycine dans les couches externes et a été considéré comme le mécanisme de la résistance.

➤ **Mécanisme de résistance de VISA**

La résistance de VISA à la vancomycine est due à des changements de sa paroi cellulaire. Ces changements comprennent:

- ❖ **Épaississement significatif de la paroi cellulaire:** c'est la caractéristique la plus stable et minutieusement analysée de la résistance VISA. Ces souches possèdent une paroi cellulaire nettement plus épaisse que celle des souches sensibles.
- ❖ **Augmentation des sites de liaison D-Ala-D-Ala;** la paroi cellulaire épaissie contient une concentration plus élevée de précurseurs peptidoglycanes finissant par la séquence D-alanyl-D-alanine (D-Ala-D-Ala), qui est la cible de l'action de la vancomycine.
- ❖ **Piégeage de la vancomycine;** la vancomycine se fixe à divers emplacements D-Ala-D-Ala qui se trouvent dans les couches extérieures de la paroi cellulaire épaissie. Ce processus capture les molécules de vancomycine, entravant leur propagation à travers la paroi pour atteindre les lieux d'activité de la synthèse du nouveau peptidoglycane à la membrane cytoplasmique. Moins de vancomycine parvient à sa cible véritable, ce qui conduit à une inhibition partielle de la multiplication bactérienne.
- ❖ **Réduction de la réticulation du peptidoglycane;** les souches VISA pourraient montrer une réduction de la réticulation du peptidoglycane, ce qui pourrait rendre la membrane cellulaire plus plastique et moins perméable à la vancomycine.

5.2. Les staphylocoques présentant une résistance à la vancomycine (VRSA)

La souche VRSA, ou *Staphylococcus aureus* résistant à la vancomycine démontre une forte résistance à l'antibiotique vancomycine avec une CMI $\geq 16 \mu\text{g/mL}$. Cette résistance provient surtout de l'acquisition du groupe de gènes *vanA*, qui est habituellement transmis par des entérocoques résistants à la vancomycine (VRE), où *S. aureus* obtient le groupe de gènes *vanA*, ce processus de transfert génétique s'effectue à travers des éléments génétiques mobiles comme les plasmides ou les transposons. Ce cluster de gènes permet à la bactérie de modifier sa paroi cellulaire, empêchant la vancomycine de se lier efficacement.

➤ **Mécanismes de résistance de VRSA**

La souche VRSA (*Staphylococcus aureus* résistant à la vancomycine) manifeste principalement sa résistance par une altération de la cible de l'antibiotique. Cette altération est attribuée à l'obtention du groupement de gènes *vanA*.

- ❖ **Acquisition du gène *vanA***; la souche *S. aureus* reçoit le regroupement de gènes *vanA* par un transfert horizontal de matériel génétique, généralement via des plasmides ou des transposons issus de VRE.
- ❖ **Modification de la voie de synthèse du peptidoglycane**; le groupe de gènes *vanA* code diverses enzymes qui modifient la voie de synthèse des précurseurs du peptidoglycane, un élément fondamental de la paroi cellulaire des bactéries.
- ❖ **Production de D-Ala-D-Lac au lieu de D-Ala-D-Ala**; l'enzyme VanA, de type ligase, permet la synthèse d'un dipeptide distinct, le D-alanyl-D-lactate (D-Ala-D-Lac), qui substitue la séquence classique D-alanyl-D-alanine (D-Ala-D-Ala) à l'extrémité des précurseurs du peptidoglycane.
- ❖ **Affinité réduite de la vancomycine**; la vancomycine se fixe habituellement à la terminaison D-Ala-D-Ala des précurseurs du peptidoglycane, ce qui entrave la construction de la paroi cellulaire. Toutefois, la vancomycine présente une affinité nettement moindre pour la nouvelle terminaison D-Ala-D-Lac.

5.3. Les staphylocoques présentant une résistance élevée à la vancomycine:

Due à ce changement de la cible, la vancomycine n'est plus capable de se fixer efficacement à son site d'action. Cela confère un degré élevé de résistance à l'antibiotique à la souche VRSA (CMI ≥ 16 $\mu\text{g/mL}$).

Tableau 09: Comparaison entre les souches VISA et VRSA. (Gesund, 2021)

Caractéristique	VISA (Sensibilité Intermédiaire)	VRSA (Résistant)
Niveau de résistance	Modéré (CMI de vancomycine généralement 4-8 $\mu\text{g/mL}$)	Élevé (CMI de vancomycine ≥ 16 $\mu\text{g/mL}$)
Mécanisme principal	Épaississement de la paroi cellulaire, piégeage de la vancomycine	Acquisition du gène <i>vanA</i> qui modifie la cible (D-Ala-D-Lac au lieu de D-Ala-D-Ala)
Fréquence	Plus fréquente que VRSA	Exceptionnellement rare
Acquisition de gènes de résistance	Généralement due à des mutations progressives au sein de la souche	Acquisition de gènes de résistance (<i>vanA</i>) provenant d'entérocoques résistants.

Conclusion

La prise en charge des infections bactériennes devient plus compliquée en raison de l'émergence et de la propagation de l'antibiorésistance, ce qui réduit l'efficacité des traitements. Dans cela, La résistance de *Staphylococcus aureus*, un parasite opportuniste très répandu responsable d'une large gamme d'infections, est extrêmement préoccupante. Le développement de souches de SARM (*Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline), pour lesquelles la vancomycine est souvent la solution de prédilection, a pris une tournure significative.

Cependant, cette molécule précieuse parmi les antibiotiques testés sur les bactéries est désormais confrontée à des mécanismes de résistance, avec l'émergence de souches de VISA (*Staphylococcus aureus* à sensibilité intermédiaire à la vancomycine) et de VRSA (*Staphylococcus aureus* résistant à la vancomycine). Nos recherches ont mis en lumière la complexité des mécanismes sous-jacents à cette résistance, qu'il s'agisse de l'épaississement de la paroi cellulaire, de l'altération des cibles ou de l'acquisition de gènes de résistance spécifiques. Ces mécanismes, combinés à l'utilisation excessive ou inappropriée des antibiotiques, favorisent la persistance et la diffusion de ces souches résistantes. La surveillance continue de la prévalence de ces souches et l'identification précoce de leurs mécanismes de résistance sont impératives pour adapter les stratégies thérapeutiques et prévenir la propagation des infections.

Face à ce problème croissant, une approche multidisciplinaire est indispensable. Cela inclut le développement de nouveaux antibiotiques et de thérapies alternatives, mais aussi et surtout une gestion prudente et rationnelle des antibiotiques existants par le biais de programmes de stewardship. La prévention des infections en milieu hospitalier et communautaire, par des mesures d'hygiène rigoureuses, joue également un rôle crucial.

Enfin, la recherche fondamentale sur la génétique bactérienne et les mécanismes de virulence de *S. aureus* reste essentielle pour comprendre les dynamiques de l'antibiorésistance et ses facteurs pour élaborer de nouvelles approches pour la combattre.

Les références bibliographiques

« A »

Afssa .(2006). Usages vétérinaires des antibiotiques, résistance bactérienne et conséquences pour la santé humaine.Rapport du groupe de travail“Antibiorésistance”. Maisons-Alfort : AFSSA, 214 pages.

Alekshun, M.N. & Levy,S.B.(2007).Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance. Cell.

Alioua, M. (2015). Les Staphylocoques : sensibilité aux antibiotiques et profil moléculaire de *Staphylococcus aureus* Résistant à la Méticilline. Thèse de doctorat en microbiologie, université badjimokhtar – annaba, Algérie. 221 p

Allag, H.(2024)., Cours 4eme année Pharmacie. Fac MedPharm

Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARNet).Surveillance of antimicrobial resistance in Europe (2014/2017) .

Anonyme ,A.(2006). Antibiotiques. Cours de Bactériologie Générale. Faculté de Médecine cochinportroyal,Université PARIS.

Askari Rizvi, S.F .(2018). Tetracycline: Classification, Structure Activity Relationship, and Mechanism of Action as a Theranostic Agent for InfectiousLesions-A Mini-Review.Biomedical Journal of Scientific&TechnicalResearch.

Ayad, F.(2015). Suivi thérapeutique pharmacologique de la vancomycine.Mémoire de Master. Université d’abou bekr belkaïd ,Tlemcen.Algérie

« B »

Bakary, D .(2016). Evolution de la résistance de *Staphylococcus aureus* aux antibiotiques au centre d’infectiologie Charles Merieux de 2006 à 2015. Université des sciences, des techniques et des technologies de Bamako .

Baptiste, S.(2022). *Staphylococcus aureus* producteurs de toxines : une année d’observation au centre hospitalier universitaire de Caen. Sciences pharmaceutiques.

Baptiste,V.(2012). Conception, synthèse et développement d’inhibiteurs du répresseur transcriptionnel mycobactérien ETHR selon une approche par fragments. Une nouvelle approche dans la lutte contre la tuberculose. Médecine humaine et pathologie. Université du Droit et de la Santé - Lille II .

Beaudry-Ferland, M. (2011). Étude sur le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline chez le porc à l’abattoir au québec .Canada257.

Bedrane, R. Labaci, A. Delleci, H. & Kehloul, K .(2020). Antibiorésistance des souches d’*Escherichia coli* chez les patients hospitalisés au niveau du service de réanimation polyvalente du CHU Nedir Mohamed Tizi-Ouzou –Unité Balloua-Khalil Mémoire de doctorat en Pharmacie.Université Mouloud Mammeri faculte de Medecine , Tizi-Ouzou , Algérie.

Belbachir, A & Belkhelladi, F.O.(2024).Étude de la résistance aux antibiotiques de *Staphylococcus aureus* au CHU de Tlemcen. Mémoire de master ,Université de Tlemcen.Algérie.

- Belhaddad, A. & Khelifi, F-Z.(2019).** Des mécanismes de résistance aux antibiotiques chez des souches de bactéries isolées au niveau de l'hôpital de Mohamed Boudiaf de Ouargla».Mémoire de master,Université d'Ouargla. Algérie
- Bellini, C. & Troillet, N.(2016).** Résistance aux antibiotiques : état des lieux en Europe et en Suisse et impact pour le praticien. *Rev Med Suisse* ; 12:1699-702
- Bendennah, L. Rachid, C.H. & Madjebri, S.(2022).**Étude de la résistance des bactéries de référence aux antibiotiques cas d'Escherichia Coli, Pseudomonas aeruginosa, *Staphylococcus aureus*.Mémoire de master.Université d'Adrar,Algérie.
- Bernier, C. & Dréno, B.(2001).** Minocycline. *Ann Dermatol Venereol* ; 128(5):627-37.
- Biljana, M.S. Dinic, M. Orlovic, J. & Babic, T .(2015).**«*Staphylococcus aureus* immunopathogenesis and humanimmunity ». *Acta Facultatis Medicae Naissensis*, 32(4), 243-
- Bonnetblanc, J.M.(2002).** Doxycycline. *Ann Dermatol Venereol*; 29(6-7):874-82 .
- Boukalmoune, C.H., Hocine B., Khelaifia M. & Mahamdi D.(2022).** Les Mécanismes De La Résistance Bactérienne Aux Antibiotiques.Mémoire de master .Université 8 Mai 1945 Guelma .Algérie.
- Brian, J. (2024).** Rifamycines.Werth,PharmD, University of Washington School of Pharmacy.
- Bronsard, J. (2019).** Identification et caractérisation de nouveaux ARN régulateurs chez *Staphylococcus aureus* : mise en évidence d'un regroupement de 5 transcrits. *Biochimie, Biologie Moléculaire*. Université de Rennes. Français
- Brun- Buisson, C.H.(2018),**Semaine mondiale pour le bon usage des antibiotiques P8 et9.
- Brun, Y.B.M. (2000).** *Staphylococcus*. In «*Précis de bactériologie clinique*»,FRENEY J. R.F., HANSEN W., BOLLET C. (eds)
- Bryskier, A.J. Butzler, J.P. Neu, H.C. & Tulkens, P.(1993).** Macrolides: chemistry, Pharmacology and clinical uses. ArnetteBlackwell.

« C »

- Caveriviere, V.(2014).** Les ANTIBIOTIQUES .Cours 2ème année pharmacie d'un Docteur en pharmacie . ESI 2 ème Année UE 2.11S3
- Cazaubon, Y.(2018).** Évaluation par méthode in silico du risque d'émergence de la résistance bactérienne des antibiotiques: Exemple des fluoroquinolones et des glycopeptides en gériatrie . Thèse de doctorat.
- Chabbert ,Y.A.(1982).** Sensibilité bactérienne aux antibiotiques. In : *Bactériologie Médicale* (L. Le Minor & M. Véron, eds.), Flammarion Médecine Sciences, Paris, pp. 204- 212 2.
- Chavakis, T. Wiechmann, K. Preissner, K.T. & Herrmann, M.(2005).** *Staphylococcus aureus* interactions with the endothelium. The role of bacterial 'Secretable Expanded Repertoire Adhesive Molecules' (SERAM) in disturbing host defensesystems. *Thromb Haemost*.

Courvalin, P.(2007). La résistance des bactéries aux antibiotiques : combinaisons de mécanismes biochimiques et génétiques. Paris : Acad.Vét. France.

Courvalin, P. Leclercq, R. & Bingen, E.(2011). Fiches techniques. In: Courvalin P, Leclercq R, Bingen E. editors. *Antibiogramme*. Paris : ESKA ;,p 619-52.

Courvalin, P. & Philippon, A.(1989).*Mécanismes biochimiques de la résistance bactérienne aux agents antibactériens*. Page : 332-355 Bactériologie médicale, édition : Leminor Léon et Véron Michel.

Costa, S.S. Guimarães, L.C. Silva, A. Soares, S.C. & Baraúna, RA. (2020). First Steps in the Analysis of Prokaryotic Pan-Genomes. *BioinformBiol Insights* 14, 117793222093806. <https://doi.org/10.1177/1177932220938064>.

Crossley, K.B. Jefferson, KK. Archer, G.L. & Fowler =,VG. (2009). *Staphylococci in humandisease*. 2nd, Wiley-Blackwell , editor. (Hoboken, New Jersey: John Wiley and Sons;) 10.1002/9781444308464.

« D »

Dabiré, S.C . Kiemtoré, S .Somda, MK. Nitiéma, LW. Soubeiga, S.T. Kambiré, D. Zouré, A.A. Yao, K.K.T. Compaoré,T.R. Ouedraogo, H.G. & Dicko, M.H.(2024). Prevalence and AntibioticSusceptibility of PathogenicEnterobacteriaStrainsfromThree Biotopes in the City of Ouagadougou ,Burkina Faso.

Dali, A.A.(2015). «Infection Nosocomiales a Bacteries Multiressistance ». Université D'ORAN 1 Ahmed Benbella ,Algérie.

Daurel,C. & Leclercq, R.(2008). L'antibiogramme de *Staphylococcus aureus*. *Revue Francophone Des Laboratoires*, (407), 81–90. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(08\)74870-6](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(08)74870-6).

Denis, F. Ploy, M. Martin, C.H. Bingen, E. & Quentin, R.(2007). Bactériologie médicale Techniques usuelles. Masson, Paris.

Desgranges E.(2020). Etude de l'interactome ARN-ARN chez *Staphylococcus aureus* : caractérisation, fonction et impact sur les réseaux de régulation. Bactériologie. Université de Strasbourg

Dinges, M.M. Orwin, P.M. & Schlievert, P.M.(2000). Exotoxins of *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Rev*.Jan;13(1):16-34, table of contents. doi: 10.1128/CMR.13.1.16. PMID: 10627489; PMCID: PMC88931

Djebaili, N.H. & Khebbaza K.H.(2024) .Résistance bactérienne auxantibiotiques» . Mémoire de master, Université de Constantine1 Frères Mentouri. Algérie.

Doublet B., Bousquet-Melou A. & Madec J.Y. (2012). Le concept « One Health » en antibiorésistance et flux de gènes.Innovations.

Dubas, M. (2008). virulence de *Staphylococcus aureus* et des Listeria, Association des anciens élèves de l'institut.

Duval, J. (1989). *Classification et mécanisme d'action des agents antibactériens*. Page : 273-296. Bactériologie médicale, édition : Leminor Léon et Véron Michel.

Dworkin, M. (2006). *The Prokaryotes: A Handbook on the Biology of Bacteria: Firmicutes, Cyanobacteria* 4, 4, New York, Springer-Verlag New York Inc.

Dyon-Tafari, V. (2019). Infections chroniques à staphylocoques : mécanismes de persistance intracellulaire et nouvelles approches thérapeutiques. *Sciences du Vivant [qbio]*.

« E »

Espace Vet, (2015). Les antibiotiques comment ça fonctionnent?.

Ezaitouni, F. Rhou, H. Benamar, L. Ouzeddoun, N. Bayahya, R.B. & alafrej, L. (1999). Rein et aminosides. *Médecine du Maghreb*. 77 :1.

« F »

Fetsch, A. (2017). *Staphylococcus aureus*. Academic Press

« G »

Gesund, P. (2021). Médecin spécialiste, *Staphylococcus aureus* résistant à la vancomycine VRSA (et VISA).

Gouari, S. (2021). Mécanismes d'action et de Résistance aux Antibiotiques. Mémoire de master, Université de M'sila Mohamed Boudiaf. Algérie.

Gouasmia, R. & Hechachenia, M. (2015). Usage des antibiotiques en élevage et risque sur la santé humaine. Mémoire de master, Université 8 Mai 1945 Guelma, Algérie.

Guardabassi, L. & Courvalin, P. (2019). *Modes of antimicrobial action and mechanisms of bacterial resistance*. In: Aarestrup F.M. (Ed.), *Antimicrobial resistance in bacteria of animal origin*.

Guilfoile, P.G. Edward, I.A. & Haymen, D. (2006). *Antibiotic Resistant Bacteria: Deadly Diseases & Epidemics* : 1st edition. Chelsea House Publications

Guillot, F. (1989). Apparition et évolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques. *Annales de Recherches Vétérinaires*. Page 07.

« H »

Hallouch, F.A. (2023). Coup de projecteur sur l'automédication en Algérie spotlight on self-medication in Algeria .

Hamdad, F., Donda, F., Laurans, G., Canarelli, B., Rousseau, F., Biendo, M., Thomas, D., & Eb, F. (2006). Performances des différentes méthodes de détection de la résistance à l'oxacilline de souches atypiques de *Staphylococcus aureus*. *Pathologie Biologie*; 54(8-9 SPEC.ISS.), 447-452. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2006.07.012>

« I »

Ivain, L. (2017). 'Virulence et résistance aux antibiotiques du staphylocoque doré : recherche des ARNm ciblés par deux ARN régulateurs', Université De Rennes 1

« J »

Juwita, S. Indrawati, A. Damajanti, R. Safika, S . & Mayasari, N. (2022). Geneticrelation ship of *Staphylococcus aureus* isolated from humans, animals, environment, and Dangke products in dairyfarms of South Sulawesi Province, Indonesia. *Veterinary World*.

« K »

Kahne, D.R. Kerns, S. Fukuzawa, M.G.E. & Thompson, C.(2004). Glycopeptide antibiotics, combinatorial libraries of glycopeptideantibiotics and methods of producing same.

Kaiser,G.E. (2017). TSA Plate Culture of the Chromogenic Bacterium *Staphylococcus aureus*.

Kelly, M.C. Johny, M.N. Lawrence, J.B. & Steven, D.T. (2019). *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM).

Kim Boi, H. (2021). Study of a new regulatory RNA involved in the virulence of *Staphylococcus aureus*. *Biochemistry, Molecular Biology*. Université de Rennes. English.

Kiouba, J-C.(2002).L'usage des antibiotiques en milieu hospitalier.THESE de docteur en pharmacie,Faculté de Médecine de pharmacie et d'Odontostomatologie université de BAMAKO PP (3 et 4).

Kuroda, M. Ohta, T. Uchiyama, I. Baba, T. Yuzawa, H. Kobayashi, I. Cui, L. Oguchi, A. Aoki, K. Nagai, Y. Lian, J. Ito, T. Kanamori, M. Matsumaru, H. Maruyama, A. Murakami, H. Hosoyama, A. Mizutani-Ui, Y. Takahashi, NK. Sawano, T. & Hiramatsu, K. (2001). Whole genome sequencing of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*.*Lancet* (London,England), 357(9264), 1225–1240. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)04403-](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)04403-)

« L »

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 de Laghouat, Algérie.

Lainhart, W . Yarbrough, M. & Burnham, C.(2018). The Brief Case: *Staphylococcus intermedius* Group—Look What the Dog Dragged In. *Journal of Clinical Microbiology*. 56

Laurence, F.(2023). Décryptage du mécanisme d'action de toxines issues de systèmes toxine-antitoxine de type I exprimés par *Staphylococcus aureus*. Autre. Université de Rennes .

Le Loir, Y. & Gautier, M.(2010). *Staphylococcus aureus*, édition TEC & DOC, Eminter, Lavoisier, France.

Levy ,S.B.(1982) Microbialresistance to antibiotics. An evolving and persistent problem. *Lancet* 2, 83-88.

Licitra, G.(2013).Etymologia: Staphylococcus. *Emerg. Infect. Dis.*; 19 (9), 1553.

Lindsay, K. Julie, P. Kalinka, P. & Koteva,(2013). Glycopeptide Sulfation Evades Resistance.

Lowy, F.D. (1998). *Staphylococcus aureus* infections. *N. Engl. J. Med.*; 339:520-532. . e00839-17. 10.1128/JCM.00839-17.

« M »

Makris, G. Wright, D.J. Ingham, E. & Holland, T.K.(2005). The hyaluronate lyase of *Staphylococcus aureus*- a virulence factor? *Microbiology*; 2005; 150:2013

Maugat, S. Berger- Carbonne, A. Colomb Cotinat, M. Cavalié, P. Dumartin, C . &

Maur, N. (1990). Vade-mecum des antibiotiques, 5ème édition, page 13-73

Mehiaoui, S.(2015). Intérêt du suivi thérapeutique et pharmacologique de la Vancomycine en période pédiatrique.Mémoire de master.

Menasri, K.H.(2019). Importance de laboratoire d'hygiène hospitalière dans le Dépistage de patient porteurs des BMR et BHR dans un hôpital: caractérisation et identification phénotypique des souches BMR et BHR par la méthode d'antibiotypage. Mémoire de master,Université de Biskra,Algérie.

Meunier, O. Exinger, J. & Kara ,F.(2016) . SARM, ABRI, E.BLSE ... ERG et EPC Des BMR à l'émergence des BHR. HAGUENAU, France: Centre Hospitalier de HAGUENAU.

Mevius, D.J. Rutter, J.M. Hart, C-A. Imberech, H. Kempf, G.Lafont, JP. Luthman, J . Moreno M.A. Pantosti A. Pohl P & Willadsen C.M. (1999)-Antibiotic resistance in the European Union associated with therapeutic use of veterinary medicines. Ed. Le point vétérinaires, Report and qualitative risk assessment by the committee for veterinary medicinal products, pp1-57.

Meziani, M. (2021). Analyse moléculaire et étude de la résistance aux antibiotiques des souches d'Escherichia Coli productrices de β -lactamases à spectre étendu (BLSE) isolées au CHU de Constantine. Thèse de Doctorat en Sciences. Université les frères Mentouri Constantine.

Miklašińska, M. (2013). Immune system as a new therapeutic target for antibiotics. *Advances in Bioscience and Biotechnology*. 2013. 91-101. 10.4236/abb.2013.44A013.

Mili, H-D. Benmalek,K.H. Meghzili, K.H.(2024).Etude de la résistance aux antibiotiques chez les entérobactéries isolées de différents liquides de ponctions au niveau de l'hôpital pédiatrique El Mansourah Constantine. Mémoire du diplôme de Master,Université Constantine 1 Frères Mentouri,Constantine, Algérie .

Mongin, C.(2017). médecin , Paris.

Moffat, A.C. Osselton, M.D. & Widdop, B. (2004).Clarke's Analysis of Drugs and Poisons. 3rd .s.l. : Pharmaceutical Press.

Mogenet, L. & Fedida, D .(1998). Rational antibiotherapy in poultryfarming. Edition: CEVA.

Mohammedi. K.(2021).Antibiotiques classification et mode d'action .cours destinés aux residents de microbiologie.

MohdZulkifli, S. NikMohd, N. Nik, Z. Zakuan Zaini, D. & Zeehaida, M.(2025) .Current trends in the epidemiology of multidrugresistant and beta-lactamaseproducing*Pseudomonas aeruginosa* in Asia and Africasystematicreview and metaanalysis.

Mooc l'institut de Pasteur.(2017) .Résistance to antibiotics agents. Antibiotiques, quand les bactéries résistant,2020. à l'occasion de Pasteurdon .Cinq raisons de s'inquiéter de la résistance aux antimicrobiens (RAM)- consilium europa eu.

Montalegre, R.(2016). Evaluation Du Risque d'émergence de Résistances de *Pseudomonas Aeruginosa* à Différents Antibiotiques Antipyocyaniques En Réanimation.

Moreno, M.A. Pantosti, A. Pohl, P. & Willadsen, C.M.(1999).Antibioticresistance in the European Union associatedwiththerapeutic use ofveterinarymedicines. Report and qualitative riskassessment by the committee for veterinarymedicinalproducts, page 1-57. Editions Le point vétérinaire 2001.

Morgene, M.F.(2018) .Modélisation in vitro de la colonisation à *Staphylococcus aureus* ; interactions avec l'infection à rhinovirus. Médecine humaine et pathologie. Université de Lyon.Français. ffNNT : 2018LYSES054ff.

Muylaert, A. & Mainil, J.(2013). Résistance bactériennes aux antibiotiques, les mécanismes et leur" contagiosité". In Annales de Medecine vétérinaire (Vol. 156). ULg Université de Liège, Liège, Belgium.

Muziotti, C.(2017). Pharmacocinétique de la Rifampicine dans la prise en charge des infections ostéoarticulaires. Sciences pharmaceutiques.

« N »

Nikaido, H. (2009). Multidrugresistance in bacteria. Annu. Rev. Biochem.Pub MED

« O »

Oliveira, D. Borges, A. & Simões, M.(2018). *Staphylococcus aureus*Toxins and Their Molecular Activity in Infectious Diseases. Toxins. 10. 252. 10.3390/toxins10060252.

OMS.(2024).«la Liste des agents pathogènes prioritaires pour 2024»

Opatowski, M. (2020).Résistance bactérienne aux antibiotiques, apport du système national des données de santé.Thèse de doctorat ,Université Paris-Saclay .France

Oriol, C.H. (2022). Le régulonSarA chez *Staphylococcus aureus* : analyse combinée RNA-Seq, ChIPSeq et bio-informatique. Focus sur des cibles sARN. Médecine humaine et pathologie. Université de Rennes.Français.

O'Riordan, K. & Lee, J.C.(2004). *Staphylococcus aureus*capsular polysaccharides. Clin MicrobiolRev. ;17(1):218-34. doi: 10.1128/CMR.17.1.218-234.2004.

Ouedraogo, A.S. Ierre, H.J. Banuls ,A.L. Ouédraogo, R. & Godreuil,S. (2017). Emergence and spread of antibiotic résistance in westafrica : contributingfactors and threatassessment médecine santé trop .

« P »

Park, S-C. Lee, K. Kim, YO. Won, S & Chun, J. (2019). Large-ScaleGenomicsReveals the GeneticCharacteristics of SevenSpecies and Importance of Phylogenetic Distance for Estimating Pan-Genome Size. Front. Microbiol. 10, 834. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00834>.

Pascale, P.(2013). Typage de staphylococcus aureus par MLVA : étude de faisabilité de la détection par HRM. Sciences du Vivant [q-bio]

Patrice, N. Laurent, D. & Laurent, P.(2012). Carbapenem resistance in *Enterobacteriaceae*.

Patti, J.M. & Höök, M.(1994). Microbial adhesins recognizing extracellular matrix macromolecules. *Curr.Opin. Cell. Biol*; 6, 752–758.

Paul Battraud, M .(2017). «La résistance aux antibiotiques, un mythe ou une réalité .THESE pour le diplôme d'état de docteur en PHARMACIE

Pefau, M.(2021). Antibiotiques et résistance bactérienne : pistes d'actions pour ancrer les progrès de 2020.2021.

Pesavento, G . Ducci, B. Comodo, N. & Nostro, A.L.(2007). Antimicrobial resistance profile of *Staphylococcus aureus* isolated from raw meat: A research for methicillinresistant*Staphylococcus aureus* (MRSA). Food Control, 18(3), 196–200. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2005.09.013>

Pierrot, S.(2018) . “Portage de Bactéries Multirésistantes En Structures d ’ Accueil Pour Personnes Âgées : Évaluation d ’ Une Politique de Dépistage Cible En Fonction Des Facteurs de Risque.” Université de Lorraine.

Ploy, M. Poyart, C. Cattoir, V. Denis, F. & Martin, C. (2016). Bactériologie médicale: Techniques usuelles. France: Elsevier Masson SAS Éditeur.

Puyt ,J-D. & Guérin-Faubleé ,V. (2006). Médicaments anti-infectieux en médecine vétérinaire. Bases de l'antibiothérapie. Edition 2006, page 1-27.

« Q »

Quincampoix, J.C. & Mainardi, J.L. (2001). Mécanismes de résistance des cocci à Gram positif. *Réanimation*; 10 : 267-75.

« R »

Ragab, T. Rady, A. & Mahmoud, M. (2021). The antimicrobialeffect of *Bacillus* secondarymetabolites on the humanpathogen.. 10.13140/RG.2.2.32627.04642.

Rebiahi, S.A. (2011).Caracterisation de souches de *Staphylococcus aureus* et etude de leurs antibirésistance au niveau du centre hospitalo universitaire de Tlemcen. Thèse de doctorat : Uiversité de Tlemcen, Option Microbiologie.

Rebiahi, S.A. Abdelouahi, D.E. Rahmoun, M. & Azzaoui, H.(2011). « Emergence of vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* identified in the Tlemcen University hospital » , Tlemcen (North-West Algeria) .

Reghis, S. Beghdad ,I.(2019) . Evaluation de La résistance aux antibiotiques des souches bactériennes communautaires dans la région d'Ouargla Mémoire du diplôme de Master ,Université d'Ouargla.Algérie.

Reynolds, P.(1989). Structure, biochemistry and mechanism of action of glycopeptide antibiotics, Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol.

Riffaud, C.(2019). Etude fonctionnelle et régulations croisées de systèmes toxine-antitoxine de type I exprimés par *Staphylococcus aureus*. Université de Rennes .

Robert, D.(2013). *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) généralités, antibiotiques actifs, résistances acquises, et implication en pathologie communautaire illustrée par l'exemple des infections acquises au cours de la pratique sportive ,Université Angers.

« S »

Sarfraz, M. Saifuddin. Rasham, T. Tamsal, M. & Tahir, S. (2024). *Pseudomonas aeruginosa*: Navigating the Complex Landscape of Antimicrobial Resistance.

Satoshi, O .(2002). Macrolide Antibiotics: Chemistry, Biology, and Practice, 2nd Edition, Academic Press.

Serge, K .(2010). *Guide de chimie médicinale et médicaments*.p636

Smilack, J.D.(1999). The tetracyclines. *Mayo Clin Proc*; 74(7):727-9

Steinmetz, C. (2024). Etude bibliographique concernant l'apparition de bactéries résistantes aux antibiotiques : Mesures de gestion, importance du microbiote et recherche en antibio-résistance, THESE du doctorat ,Université Claude Bernard Lyon 1 (Médecine – Pharmacie).France.

« T »

Tally, P.F.(1999). *Les staphylocoques, abcès et autres maladies.* In : *Microbiologie et pathologie infectieuse*, 2ème édition. De Boeck; pp 192-193.

Tankovic, J. Aubry-Damon, H. & Leclercq, R.(1997). Résistance aux antibiotiques autres que les bêta-lactamines chez *Staphylococcus aureus*. *Méd Mal Infect.*, 27: 207-16

Tattevin, P. (2011). Les infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) d'acquisition communautaire. In *Médecine et Maladies Infectieuses* (Vol. 41, Issue 4, pp. 167–175). <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2010.11.017>

Thakker, M. Park ,J.S. Carey, V. & Lee, J.C.(1998). *Staphylococcus aureus* serotype 5 capsular polysaccharide is antiphagocytic and enhances bacterial virulence in a murine bacteremia model. *Infect. Immun.* 66(11):5183–89.

Thomas, J. (2001). New quinolones and the impact on resistance. *Drug Discovery Today.* 6(10) : 529-536.

Timothy, R Walsh ,Robin ,A. & Howe.(2002). The prevalence and mechanisms of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*.

Tlili, I. & Zatout, A.(2024).Infections à Entérocoques : Caractéristiques Epidémiologiques et Résistances aux Antibiotiques .Mémoire du Diplôme de Master, Université Constantine I Frères Mentouri, Constantine, Algérie.

Torche, S. Bensegueni, L.(2020).Antibiotiques.cours de Pharmacologie spéciale .Institut des sciences vétérinaires.Université des Frères MentouriConstantine I , Algérie

Touaitia, R.(2016). '*Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline: Emergence et mécanismes de résistance, Université BadjiMokhtar ,ANNABA.

Trouillet, S.(2011). 'Physiopathologie des infections ostéo-articulaire à *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermidis*', École Pratique Des Hautes Études

« V »

Vidal.(2018). Eureka Santé Les critères de choix d'un antibiotique.

Vidal Médicaments.(2013). Substance active rifamycine.

Vidal Recos.(2017). La résistance aux antibiotiques.

Vidal Recos,(2022). Antibiotiques, antiviraux, Critères de décision d'un traitement antibiotique.

« W »

Wertheim, H.F. Melles, D.C. Vos, M.C. Van Leeuwen, W. Van Belkum, A. Verbrugh, H.A. & Nouwen, J.L. (2005). The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. Lancet Infect Dis ;5(12):751-62. doi: 10.1016/S1473-3099(05)70295-4.

« Y »

Yala, D. Merad, A.S. Mohamedi, D. & Ouar Korich, M.N.(2001). Classification et mode d'action des antibiotiques. Médecine du Maghreb n°91.

Yunlei, G. Guanghui, S. Meiling, S. Juan Wang. & Yi Wang.(2020). Prevalence and Therapies of Antibiotic-Resistance in *Staphylococcus aureus*.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21942/#A1314>