

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire



Domaine : Sciences de la nature et de la vie
Filière : Sciences vétérinaires

Mémoire de fin d'études

Pour l'obtention du diplôme de Docteur
en
Médecine vétérinaire

THEME

**Etude bibliographique sur l'antibiorésistance et
ses outils de diagnostique**

Présenté par :

**Mr. DERRADJI Ilyes
Mr. CHILALI Hichem**

Soutenu publiquement, le 24 Novembre 2020

Devant le jury :

Mme MIMOUNE Nora	Maître de conférences A (ENSV)	Présidente
Mme SAHRAOUI Lynda	Maître de conférences B (ENSV)	Examinateur
Mme HACHEMI Amina	Maître de conférences B (ENSV)	Promotrice

2019-2020

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le Tout Puissant et Miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

La première personne que nous tenons à remercier est notre encadrante Mme Hachemi Amina pour l'orientation, la confiance et surtout sa patience qui ont constitué un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être mené au bon port. Qu'elle trouve dans ce travail un hommage vivant à sa haute personnalité.

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à tous les professeurs qui nous ont enseigné et qui par leurs compétences nous ont soutenu dans la poursuite de nos études.

Nous tenons également à remercier tous le personnel du laboratoire d'HIDAOA pour leurs aides.

Un remerciement spécial aux membres de jury, Mme Mimoune et Mme Sahraoui, pour le temps et la patience qu'ils ont consacrés à examiner notre document ainsi que Pour l'honneur qu'ils nous ont fait en acceptant de faire partie de ce jury.

En fin à tout personne qui à participer de loin ou de près à l'élaboration de ce projet.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail ;

A mes chers parents. Aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour dont ils ne cessent de me combler. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance pour leurs sacrifices et leurs précieux conseils. Et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours. Que dieu leur procure bonne santé et longue vie.

A mes frères *Allaa Eddine, Chahine* et mes sœurs *Djihad et Rania*, pour l'amour, l'attention et l'aide qu'ils m'ont apportés.

A tous les membres de ma famille, petits et grands.

A mon binôme Hichem CHILALI pour son dévouement et son aide.

A mes amis, ma deuxième famille, vous occupez une place particulière dans mon cœur, je vous souhaite que du bonheur et du succès dans votre vie.

A la mémoire de mon ami ASSIL BELALTA

ILYES

Je dédie ce modeste travail à tous qui m'ont soutenu, m'ont encouragé durant toute ma vie. A ceux qui ont toujours voulu que je sois là où je suis aujourd'hui : A mes chers parents. Aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de L'amour dont ils ne cessent de me combler. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance pour leurs sacrifices et leurs précieux conseils. Et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours. Que dieu leur procure bonne santé et longue vie.

A Mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, à mon frère unique. Que dieu le protège

A tous les membres de ma famille, petits et grands.

A mon binôme Ilyes DERRADJI pour son dévouement et son aide.

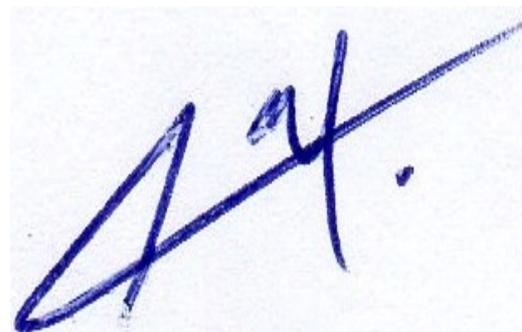
A mes amis, ma deuxième famille, vous occupez une place particulière dans mon cœur, je vous souhaite que du bonheur et du succès dans votre vie.

HICHEM

Déclaration sur l'honneur

Je soussigné **Mr. DERRADJI Ilyes**, déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

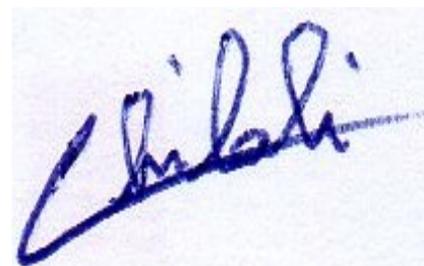
Signature

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'D. J.', written on a light-colored background.

Déclaration sur l'honneur

Je soussigné **Mr CHILALI Hichem**, déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Chilali', is written on a white background. The signature is cursive and includes a horizontal line extending to the right.

Résumé:

Les antibiotiques sont considérés comme une révolution de la médecine humaine du 20^{ème} siècle, et dès leur introduction dans le traitement des maladies infectieuses, on a assisté à une émergence, de la part des bactéries, des moyens de résister à ces traitements. Cette résistance est un phénomène naturel, mais qui est accéléré par l'usage intempestif des antibiotiques chez l'homme et en agroalimentaire.

La situation actuelle est que la résistance bactérienne est un problème de santé publique dans tous les pays. Des situations d'impasse thérapeutique ne sont pas exceptionnelles notamment dans les établissements de santé ou des bactéries comme *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aëroginosa*, entérobactéries productrices des bêtalactamases et *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline, sont à l'origine de l'excès de la morbi-mortalité.

L'Algérie doit encore faire des efforts en matière de connaissance et des mesures à prendre au quotidien pour juguler ce phénomène et préserver l'activité des antibiotiques.

Par conséquent, nous avons jugé qu'il est important de rappeler cette problématique par une revue sur les antibiotiques, leurs modes d'action et les mécanismes de résistance ainsi que les moyens déployés par les microbiologistes pour les mettre en évidence. Le but essentiel est une bonne prise en charge des patients et la participation de tous les acteurs de santé à la lutte contre les bactéries multi résistants dans notre pays.

Mots clés :

Antibiotique- Résistance bactérienne - Mécanismes –Méthodes de détection-Antibiogramme.

Abstract:

Antibiotics are considered as the revolution of medicine in the 20th century, and as soon as they were introduced to the treatment of infectious diseases, bacteria have developed means of resistance to these treatments. This resistance is a natural phenomenon, but it is accelerated by anarchic use of antibiotics.

The current situation is that bacterial resistance is a public health problem in all countries. Therapeutic stalemate situations are not exceptional, especially in health care institutions, or bacteria such as *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, β -lactamases-producing enteric bacteria and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* are at the origin of excess morbidity, mortality.

Algeria still has to make efforts in terms of knowledge and daily measures to curb this phenomenon and preserve the activity of antibiotics.

Therefore, we saw that it is important to recall this issue through a review of antibiotics, their modes of action, resistance mechanisms and the means deployed by microbiologists to detect them. The main goal is a good care of patients and the participation of all health actors in the fight against multi-resistant bacteria in our country.

Keywords:

Antibiotic - Bacterial resistance - Mechanisms – Detection methods-antibiogramm.

ملخص:

تعتبر المضادات الحيوية ثورة في الطب البشري في القرن العشرين، ومنذ إدخالها في علاج الأمراض المعدية، رأينا ظهور وسائل مقاومة هذه العلاجات من جانب البكتيريا. هذه المقاومة هي ظاهرة طبيعية، لكنها تتسارع بسبب الاستخدام غير المناسب للمضادات الحيوية في البشر وفي صناعة الأغذية.

الوضع الحالي هو أن المقاومة البكتيرية هي مشكلة صحية عامة في جميع البلدان. حالات المأزق العلاجي ليست استثنائية، لا سيما في المؤسسات الصحية حيث البكتيريا مثل *Acinetobacter baumannii* و *Pseudomonas aeruginosa* والمكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين، هي سبب زيادة المرض. -معدل الوفيات.

لا يزال يتعين على الجزائر بذل جهود من حيث المعرفة والتدابير التي يتعين اتخاذها بشكل يومي للحد من هذه الظاهرة والحفاظ على نشاط المضادات الحيوية.

لذلك، اعتبرنا أنه من المهم التذكير بهذه المسألة من خلال مراجعة المضادات الحيوية، وطرق عملها وآليات مقاومتها وكذلك الوسائل التي يستخدمها علماء الأحياء الدقيقة لإبرازها. الهدف الرئيسي هو رعاية جيدة للمرضى ومشاركة جميع الجهات الصحية الفاعلة في مكافحة البكتيريا متعددة المقاومة في بلدنا

الكلمات المفتاحية:

مضاد حيوي -مقاومة جرثومية -آليات -طرق كشف -مضاد حيوي

TABLE DES MATIERES

Remerciements et Dédicaces

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Résumé

Introduction1

PARTIE I : Etude bibliographique

Chapitre I. Les antibiotiques.....3

I. Définition des antibiotiques : 3

II. Historique :..... 3

III. L'usage des antibiotiques en médecine vétérinaires : 4

III.1. L'usage curatif : 4

III.2. L'usage métaphylactique : 4

III.3. L'usage prophylactique : 5

III.4. Facteurs de croissance : 6

IV. Critères de classification des antibiotiques : 6

IV.1. L'origine : 6

IV.2. structure chimique : 6

IV.3. Le Spectre d'activité : 6

IV.4. Mode d'action : 7

IV.5. Modalités d'action : 7

IV.5.1. Bactéricides : 7

IV.5.2. Bactériostatiques : 8

V. Familles des antibiotiques les plus utilisées : 8

V.1. Bêta-lactamines : 8

V.1.1. Sous famille : « pénicillines » 8

V.1.2. Sous famille : « céphalosporines » 9

V.2. Aminosides :	9
V.3. Polypeptides :	9
V.3.1. Polymyxines :	9
V.3.2. Antibiotiques polypeptidiques non tensio-actifs :	9
V.4. Macrolides :	9
V.5. Phenicoles :	10
V.5. cyclines :	10
V.6. Quinolones :	10
V.7. Sulfamides :	10
V.8. Diaminopyrimidines :	11
VI. Mécanisme d'action des antibiotiques :	11
VI.1. Inhibiteurs de la synthèse de la paroi bactérienne :	11
IV.2. Inhibiteur de la synthèse de l'acide tétrahydrofolique :	11
IV.3. Inhibiteur de la fonction de l'ADN :	12
VII. Phénomène d'antibiorésistance :	12
VII.1. Définition :	12
VII.2. Modes d'émergence de la résistance bactérienne :	12
VII.2.1. Résistance naturelle :	12
VII.2.2. Résistance acquise :	13
VII.3. Méthode de mesure de la résistance bactérienne :	13
VII.4. Voies de transmission et évolution de la résistance bactérienne :	15
VII.4.1. La transmission verticale :	15
VII.4.2. La transmission horizontale :	15
VII.4.3. Transmission Animal-Homme :	17
VII.4.4. L'évolution des résistances :	19
VIII. les mécanismes de la résistance bactérienne :	20
VIII.1. Mécanismes génétiques de la résistance :	20
VIII.1.1. Résistance chromosomique :	20

VIII.1.2. Résistance extra-chromosomique :	21
VIII.2. Mécanismes biochimiques de la résistance :	21
VIII.2.1. Modification de la cible :	21
VIII.2.2. Modification de la perméabilité :	22
VIII.2.3. Action des pompes d'efflux :	22
IX. L'exemple de la résistance des staphylocoques :	23
Chapitre II. Les méthodes de diagnostic de l'antibiorésistance des souches bactériennes	24
I. METHODES PHENOTYPIQUES :	24
I.1 L'antibiogramme :	24
I.1.1 Bactériostase et bactéricidie :	24
A. Bactériostase et Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) :	24
B. Bactéricidie et Concentrations Minimales Bactéricides (CMB) :	27
I.1.2 L'antibiogramme standard :	27
A. Conditions techniques :	28
B. Lecture interprétative :	32
C. Compte rendu ou rapport d'analyse :	33
D. Avenir de l'antibiogramme :	34
II. METHODES DE BIOLOGIE MOLECULAIRE :	35
II.1 Introduction :	35
II.2 Amplification génique par polymérase chain réaction (PCR) :	35
II.2.1 Exemple : Détection génotypique des résistances chez Staphylococcus aureus :	37
II.3 Hybridation sur puces :	38
II.4 Séquençage partiel ou total des gènes :	39
II.5 La confrontation génotypique et phénotypique : une adaptation nécessaire à l'interprétation des résultats :	39
Conclusion	41

Références

Liste des tableaux

<i>Tableau 01 :</i>	Milieux requis pour antibiogramme de diffusion sur gélose.	29
<i>Tableau 02 :</i>	Critères de catégorisation de la sensibilité de <i>Staphylococcus spp</i> selon les valeurs critiques des CMI et des diamètres de zones d'inhibition de l'EUCAST 2017.	30

Liste des figures

- Figure 01 :** Images de Détermination de la CMI par dilution en milieu liquide (En haut) : macro-méthode en tubes (En bas) : micro-méthode en plaque de micro titration (jaune : croissance +, rouge : absence de croissance). **25**
- Figure 02 :** Détermination de la CMI par dilution en milieu solide **26**
- Figure 03 :** Différentes étapes et cycles de la technique PCR **36**

Liste des abréviations

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ARGs: Antibiotic Resistance Genes

ARN : Acide ribonucléique

ATB : antibiotique

BLSE : Les β -lactamases à spectre étendu

C3G : céphalosporine de troisième génération

CARD : base de données complète sur la résistance aux antibiotiques

CASFM : Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie

CMB : Concentration Minimale Bactéricide

CMI : Concentration minimale inhibitrice

HGT : Transfert horizontal de gènes de résistance aux antibiotiques

MGRAST: Metagenomics Rapid Annotation using Subsystem Technology

OIE : Organisation mondiale de la santé animale

OMS : Organisation mondiale de la santé

PCR: Polymerase Chain Reaction.

S. aureus : Staphylococcus aureus

β -lactamines: bêta-lactamines

Introduction

Les antibiotiques sont considérés comme la révolution médicale de la deuxième moitié du 20^{ème} siècle car ils ont permis de faire considérablement reculer la mortalité associée aux infections bactérienne apportant ainsi un immense bénéfice à l'humanité. Le début de l'ère moderne des antibiotiques a été intimement associé à deux sommités : Sir Alexander Fleming et Paul Ehrlich (**AMINOV ,2010**)

Malheureusement, les bactéries ont pu développer des moyens de résister à ces traitements. La gravité réside dans le risque de placer les médecins dans des situations d'impasse thérapeutique et mettre en jeu le pronostic vital du patient. Ce phénomène a été déjà prévu en 1945 par Alexander Fleming, pendant la conférence qu'il donna lors de la cérémonie de remise du Prix Nobel, où il mettait en garde la communauté scientifique contre le danger encouru en cas d'usage inapproprié des pénicillines ; tel qu'un sous-dosage ou une durée trop courte ; et contre les conséquences d'un tel acte *in vitro* et *in vivo* (**ABRAHAM , 1940**) (**AMINOV ;2010**) (**ZAMAN ET AL, 2017**).

Ainsi, depuis l'introduction des sulfamides en 1937, le développement de mécanismes spécifiques de résistance a réduit leur utilisation thérapeutique. Cependant, la résistance aux sulfamides a été signalée dans les années 1930, ce qui révèle le même mécanisme de résistance qui fonctionne encore aujourd'hui (**CHOPRA et al 2002**). Six ans après la production des aminoglycosides, des souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à ces molécules ont été développées (**GOOTZ, 1990**).

L'impact économique de la résistance bactérienne aux antibiotiques (RBAB) est considérable. Rien que dans l'Union européenne (UE), on estime qu'elle est responsable de plus de 25000 décès par an et entraîne des coûts de santé et une perte de productivité de plus de 1,5 milliard d'euros par an. En tant que défi mondial, économique et sociétal, s'attaquer à l'émergence de la résistance aux antimicrobiens nécessite l'adoption d'une approche multisectorielle dans le cadre d'«Une seule santé» (**ECDC, 2017**) Aux États-Unis, le CDC estime que les bactéries résistantes aux antibiotiques causent 2 millions de maladies et environ 23 000 décès chaque année (**SLAYTON et al, 2015**)

Ainsi, l'on peut dire aujourd'hui que la diminution de l'efficacité des antibiotiques

représente l'une des plus grandes menaces pour la santé humaine. Les décès annuels dus aux infections résistantes aux antibiotiques passeraient de 700 000 à 10 millions d'ici 2050, pour un coût cumulé de 100 000 milliards de dollars américains. **(DAVIES et al ,2013) (STEVEN et al, 2015)**

Au terme de six décennies d'utilisation des antibiotiques (antimicrobiens en général), la majorité des bactéries pathogènes pour l'humain et/ou pour l'animal a atteint des niveaux alarmants de résistance vis-à-vis de nombreux antibiotiques. De telles infections entraînent souvent une augmentation du nombre d'hospitalisations, une augmentation des échecs thérapeutiques et la persistance de pathogènes pharmaco-résistants. Des organismes tels que *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline, *Clostridium difficile*, *Mycobacterium tuberculosis* multirésistant et ultrarésistant, *Neisseria gonorrhoeae*, *Enterobacteriaceae* résistant au carbapénème et des bactéries produisant des β -lactamases à spectre étendu, comme *Escherichia coli*, sont particulièrement préoccupants. **(MARTENS, DEMAÏN, 2017)**

Le présent travail a pour but de décrire les résistances bactériennes d'intérêt médical et actuelles et faire l'inventaire des méthodes de leur détection au laboratoire, ainsi que les récents progrès importants en la matière. Un aperçu sur les antibiotiques, leurs modes d'actions et les mécanismes de la résistance bactérienne aux antibiotiques sera rapporté.

Chapitre I. Les antibiotiques.

I. Définition des antibiotiques :

L'antibiotique : **anti** : du préfixe anti- indiquant l'hostilité, l'opposition ou la défense (contre) ; **bio, biotique** : du grec bios [bio], vie. (**DICTIONNAIRE MEDICALE, 2012**).

Les antibiotiques sont des agents strictement antibactériens dont la toxicité sélective, résulte d'un mode d'action spécifique. Ils exercent un effet relativement lent (de l'ordre de l'heure) mais à faible concentration (de l'ordre de mg/L). Leur forte efficacité permet une utilisation in vivo par voie générale (**BOSGIRAUD, 2003**). Les antibiotiques ont une origine naturelle s'ils sont extraits d'organismes vivants. Ils peuvent aussi être obtenus par synthèse chimique totale ou partielle. Chaque antibiotique possède un mode d'action spécifique et une cible bien déterminée. En fonction de leur concentration et du temps de contact avec les bactéries, ils peuvent être bactéricides ou bactériostatiques (**ROBERT, 2000**).

II. Historique :

Alors même que la notion d'agent infectieux était inconnue, certains peuples tels que les Chinois ou les Egyptiens utilisaient déjà des préparations à base de moisissures du genre *Penicillium* pour traiter certaines infections de la peau.

Ce n'est qu'au cours du 18^{ème} siècle que l'invention du microscope permet de mettre en évidence le développement des bactéries et, de ce fait, de mettre en doute la théorie de la maladie comme phénomène spontané (**CHATELLET, 2007**).

La première pierre à l'édifice de la lutte antimicrobienne est apportée en 1877 par Pasteur et Joubert qui montrèrent que l'injection, à un animal, de bactéries responsables de la maladie du charbon, *Bacillus anthracis*, en même temps que des bactéries communes, ces dernières empêchaient les premières de se développer. Cette découverte fait naître la notion d'antibiose par opposition à celle de symbiose. C'est en 1928 que Fleming permet d'élucider cette notion en contaminant involontairement des cultures de staphylocoques par des souches de *Penicillium notatum* (**PHILIPPON, 2010**).

La difficulté à isoler et purifier la substance chimique – ici, la pénicilline – complique l'avancée des recherches de Fleming. Ce n'est que 10 ans plus tard que ses travaux sont récupérés par Florey et Chain permettant ainsi l'isolement d'un sel sodique de pénicilline. La réalisation de tests sur diverses espèces animales afin de vérifier l'innocuité du traitement, permet l'investissement d'un industriel Américain, Pfizer, et la production à grande échelle de la pénicilline dès 1943 (**CHATELLET, 2007 ; PHILIPPON, 2010**).

Parallèlement, de nombreuses autres recherches sont réalisées pour trouver d'autres substances antimicrobiennes provenant de champignons ou de micro-organismes.

Au bilan, les antibiotiques peuvent aujourd'hui être d'origine naturelle, semi-synthétique ou produits totalement par génie chimique. Les antibiotiques actuellement utilisés en médecine vétérinaire sont généralement issus de bactéries actinomycétales du genre *Streptomyces*, de bacilles ou de champignons (**CHATELLET, 2007**).

III. L'usage des antibiotiques en médecine vétérinaires :

En médecine vétérinaire, il existe quatre usages possibles des antibiotiques, chacun ayant un objectif précis (**Schwarz, S., and E. Chaslus-Dancla. 2001**).

III.1. L'usage curatif :

L'usage curatif ou thérapeutique, consiste à traiter individuellement les animaux qui présentent des signes cliniques d'infection, c'est-à-dire à traiter une infection bactérienne existante. L'objectif majeur est d'obtenir la guérison de ces animaux cliniquement malades et d'éviter la mortalité. En général le traitement est individuel et il est mis en œuvre chez les animaux domestiques, et les grands animaux de rentes (vaches laitières, ...). Le plus souvent, le traitement antibiotique est donné par voie orale ou par voie parentérale.

Dans le cas d'une antibiothérapie de type curative, à l'initiation du traitement, il est généralement admis que la charge bactérienne est importante (**KONIG et al, 1998**) étant donné que les animaux ont déjà développé des symptômes cliniques.

III.2. L'usage métaphylactique :

Les traitements individuels sont souvent impossibles pour les grands élevages d'animaux tels que les bandes de porcs, de volailles ou de veaux.

Lorsqu'une infection contagieuse se déclare chez quelques animaux dans un élevage à grand effectif, l'ensemble du groupe (la case pour les porcelets, le lot, ...) est traité, c'est ce qu'on appelle la métaphylaxie ou prévention en milieu infecté. Cet usage permet de traiter les animaux soumis à la pression infectieuse alors qu'ils sont encore en phase d'incubation ou lorsque les manifestations cliniques sont très discrètes. La métaphylaxie est généralement mise en œuvre à partir d'un seuil d'atteinte des animaux au sein du lot de 10-15% de l'effectif.

Une antibiothérapie précoce sur la totalité des animaux du groupe (lot, parquet, ...) peut permettre de réduire le nombre d'animaux malades et/ou la mortalité et peut diminuer la quantité d'antibiotique qui aurait été nécessaire pour traiter un grand nombre d'animaux malades présentant des signes cliniques d'infection.

Généralement, les traitements métaphylactiques se font par administration dans l'eau de boisson ou dans l'aliment. Ce type d'administration comporte certains risques tels que : une non homogénéité de la préparation antibiotique-nourriture, une incompatibilité de la substance avec les composés de la nourriture ou une insolubilité dans l'eau de boisson. De plus, une prise insuffisante de l'antibiotique, résultant de la diminution de la prise alimentaire et hydrique due au syndrome fébrile, ou à la modification du goût de l'aliment ou de la boisson peut conduire à une mauvaise exposition des animaux car la dose individuelle n'est pas contrôlée.

Lors d'une antibiothérapie de type métaphylactique, les animaux traités ne sont probablement porteurs que d'une **faible charge bactérienne** étant donné qu'ils ont peu ou pas encore développé de signes cliniques d'infection. Pour les traitements métaphylactiques, le germe impliqué est connu *a priori* ainsi que ce que sera le devenir de la pathologie si rien n'est fait.

III.3. L'usage prophylactique :

Les antibiothérapies prophylactiques sont mises en place lors de situations critiques C'est-à-dire lors de présence d'un facteur de risque très souvent associées au développement d'infections. Il s'agit notamment de périodes associées à un stress comme lors de transports, de regroupement d'animaux provenant d'élevages divers ou du sevrage, mais aussi lors de traitements chirurgicaux.

Elles peuvent être appliquées de façon individuelle ou sur un groupe d'animaux. Les animaux traités ne présentent alors aucun signe clinique d'infection mais la connaissance a priori des infections se développant dans ces situations permet de choisir une classe d'antibiotique adaptée à la prévention des infections dues aux bactéries les plus fréquemment rencontrées.

La principale différence entre la métaphylaxie et la prophylaxie est que lors d'une prophylaxie il n'y a pas encore de germe impliqué mais seulement un facteur de risque.

III.4. Facteurs de croissance :

Les antibiotiques peuvent être utilisés dans l'aliment au titre d'additifs en vue d'améliorer la croissance et les performances des animaux, sans que les mécanismes à l'origine de l'amélioration de ces performances aient été clairement élucidés (**DIBNER et al ; 2005**). Cet usage fait l'objet de nombreuses critiques et il est totalement interdit au sein de l'union Européenne depuis 2006 (**SOULSBY, 2007**).

IV. Critères de classification des antibiotiques :

On classe les antibiotiques car le nombre de molécules est élevé, pour faciliter le choix thérapeutique, on les classe selon :

IV.1. L'origine :

Les antibiotiques peuvent être obtenus de sources divers, (**MOULIN & COQUEREL, 1998**), jusqu'à la fin de siècle dernière, les antibiotiques utilisés pour le traitement des infections étaient des produits naturels (**LULLANN & MOHR, 2003**) c'est-à-dire des substances extraites d'organismes vivant, supposant aux bactéries ; elles sont donc initialement d'origine extractive à partir de cultures de micro-organismes tels que les moisissures et les bactéries (**MOULIN & COQUEREL, 1998**), il peut être fabriqué par héli synthèse. Il s'agit de la constitution d'une molécule d'antibiotique par modification chimique d'une molécule de base, afin d'améliorer les capacités pharmacologique ou physique de celle-ci (**STORA, 2010**), et la plupart des médicaments antibactériens actuellement commercialisés sont d'origine synthétique obtenus, par la synthèse totale.

IV.2. structure chimique :

Très variable, souvent une structure de base comme le cycle β -lactame (famille des Bêta-lactamines) sur laquelle il y a héli-synthèse. Elle donne souvent le nom à la famille (**GOGNY et al , 2001**).

IV.3. Le Spectre d'activité :

Le spectre d'activité d'un antibiotique est la collection des micro-organismes dont les infections associées peuvent être traitées d'une manière efficace au dosage habituel. 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.

Selon (**CHEYMOL et al, 1999**), un antibiotique peut avoir un spectre d'activité large ou étroit. Les antibiotiques à large spectre peuvent agir sur un grand nombre de bactéries différentes, à gram+ et à gram-, alors que ceux à spectre étroit n'agiront que sur les bactéries à gram+ ou à gram-.

Pour déterminer l'activité d'un antibiotique il faut déterminer sa Concentration Minimale Inhibitrice ou CMI en interprétant un antibiogramme. Cette méthode consiste à mettre en culture une souche bactérienne (en milieu gélosé ou liquide) en présence d'antibiotiques dont la concentration varie dans le milieu. Pour de faibles teneurs en antibiotique, la croissance bactérienne reste normale tandis qu'elle est inhibée pour des concentrations plus élevées. La CMI est alors la plus petite concentration permettant de visualiser l'inhibition de cette croissance bactérienne.

IV.4. Mode d'action :

L'activité thérapeutique se manifeste à très faible dose d'une manière spécifique, par l'inhibition de certains processus vitaux, à l'égard des virus, des micro-organismes ou même de certains êtres pluricellulaires. Donc sur la paroi, membrane cytoplasmique, synthèse des protéines ou sur la synthèse des acides nucléiques (**PHILIPPON , 2010**).

IV.5. Modalités d'action :

On distingue deux types d'antibiotiques : les bactéricides, qui tuent les bactéries, et les bactériostatiques, qui empêchent les bactéries de se multiplier (**ANTIBIOTIQUE.EU, 2014**).

IV.5.1. Bactéricides :

Certains antibiotiques provoquent, à partir d'un seuil, l'apparition d'une mortalité bactérienne. On appelle cela la bactéricidie.

IV.5.2. Bactériostatiques :

La bactériostase correspond au ralentissement de la croissance de la bactérie pouvant aller jusqu'à l'arrêt de sa croissance.

L'activité antibactérienne est caractérisée *in vitro* par :

- la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) : concentration minimale d'antibiotique pour laquelle aucune croissance bactérienne n'est visible après 18 à 24 heures d'incubation à 35°C.
- la Concentration Minimale Bactéricide (CMB) : concentration minimale d'antibiotique qui élimine 99,9% des bactéries d'un inoculum standardisé à 10⁵- 10⁶ bactéries/mL.
- Le rapport CMB/CMI permet de caractériser le type d'activité d'un antibiotique donné :
- CMB/CMI \leq 2 : antibiotique bactéricide.
- CMB/CMI 4 à 16 : antibiotique bactériostatique.
- CMB/CMI > 16 : bactérie dite « tolérante » à l'antibiotique.

V. Familles des antibiotiques les plus utilisées :

V.1. Bêta-lactamines :

Les bêtalactamines constituent la famille d'antibiotique la plus importante, aussi bien par leur indication en thérapeutique et en prophylaxie des infections bactériennes (**CARAVALLO et al, 2004**), Ce sont des antibiotiques bactéricides, actifs par voie orale (à l'exception de la Benzylpénicilline ou Pénicilline G), de distribution extracellulaire, caractérisés par une forte élimination urinaire (**PUYT, 2006**).

V.1.1. Sous famille : « pénicillines »

Ce sont les antibiotiques les plus anciens. Les pénicillines se divisent en plusieurs catégories en fonction de leur spectre d'activité : les pénicillines de type G sont actives sur une moins grande variété de germes que les pénicillines de type A (amoxicilline, ampicilline) et M (methicilline, oxacilline).

- ✓ Spectre : étroit (gram positif).
- ✓ Pharmacocinétique : Sa résorption parentérale est complète. Sa distribution est extracellulaire et à élimination rénale.

V.1.2. Sous famille : « céphalosporines »

Ce sont des antibiotiques proches des pénicillines (elles ont un mécanisme d'action semblable).

Elles sont divisées en trois groupes dits de 1ère, 2ème ou 3ème génération.

- ✓ Spectre : Large pour les 1ères générations et étroit (gram positif) pour les 2ème et 3ème générations.
- ✓ Pharmacocinétique : Résorption est tissulaire, distribution extracellulaire et son élimination est rénale.

V.2. Aminosides :

Ces antibiotiques sont actifs sur les bactéries gram positif, notamment les staphylocoques. Ils ne passent pratiquement pas à travers la paroi de l'intestin et sont donc administrés par voie injectable la plus connu est la Streptomycine qui est extraits des souches de Streptomyces (moisissures) (PUYE et al. 2006).

- ✓ Spectre : Etroit sauf pour la Gentamycine.
- ✓ Pharmacocinétique : Résorption parentérale, distribution extracellulaire, élimination rénale.

V.3. Polypeptides :

V.3.1. Polymyxines :

Antibiotiques bactéricides à spectre étroit dirigé contre les bactéries à Gram négatif, non résorbés par voie digestive, à distribution extracellulaire et élimination urinaire : Colistine (Polymyxine E) et Polymyxine B (usage local exclusivement) (YALA et al, 2001).

V.3.2. Antibiotiques polypeptidiques non tensio-actifs :

Antibiotiques bactériostatiques à spectre étroit dirigé contre les bactéries à Gram positif, non résorbés par voie digestive : Bacitracine (additif également sous forme de sel de zinc), Tyrothricine et Thiostrepton (antibiotique polypeptidique soufré) (YALA et al, 2001).

V.4. Macrolides :

Ce sont des antibiotiques capables d'arrêter la croissance des bactéries en les empêchant de synthétiser leurs protéines. Ils sont aussi efficaces sur de nombreuses espèces bactériennes, notamment les entérocoques, les Gonocoques, et quelques bacilles à gram positif.

- ✓ Spectre : Etroit gram négatif.
- ✓ Pharmacocinétique : Résorption tissulaire, métabolisme hépatique, élimination biliaire.

V.5. Phenicoles :

Ce sont des antibiotiques qui agissent sur l'inhibition de la synthèse des protéines. Mais il existe des résistances élevées dans le monde, ils sont interdits en usage interne, de même qu'en usage vétérinaire.

- ✓ Spectre : Large.
- ✓ Pharmacocinétique : La résorption est orale et parentérale la distribution intra et extra cellulaire, l'élimination rénale et biliaire.

V.5. cyclines :

Antibiotiques bactériostatiques, à spectre large, résorbés par voie digestive : Tétracycline, Chlortétracycline, Oxytétracycline, Doxycycline (**GOGNY, 2001**).

V.6. Quinolones :

Ce sont des antibiotiques bactéricides synthétiques qui inhibent la synthèse de l'ADN de la bactérie en empêchant sa réplication et transcription.

- ✓ Spectre : Etroit gram négatif.
- ✓ Pharmacocinétique : Résorption majoritairement digestive, diffusion intracellulaire
- ✓ Élimination : Biliaire et urinaire.

V.7. Sulfamides :

Antibactériens dérivés de l'acide para-amino-benzoïque, bactériostatiques, à large spectre d'activité antibactérienne (bactéries à Gram positif et négatif), ainsi que parfois anticoccidienne, en majorité résorbés par voie digestive (**BOURIN et al, 1993**). On en distingue donc : des Sulfamides d'action générale, des Sulfamides d'action digestive et des Sulfamides coccidiostatiques.

V.8. Diaminopyrimidines :

Antibactériens bactériostatiques à large spectre d'activité, possédant une synergie d'action (effet bactéricide) en association avec des Sulfamides, bien résorbés par voie orale et présentant une distribution intracellulaire : Triméthoprime et Baquiloprime (YALA et al, 2001).

VI. Mécanisme d'action des antibiotiques :

L'action sélective des antibiotiques repose d'une part sur les structures cibles, qui n'existent pas dans les cellules humaines (paroi cellulaire, ADN gyrase...etc), et d'autre part sur les enzymes bactériennes qui sont plus sensibles que les enzymes analogues des cellules des mammifères (KAYSER et al, 2008).

Les antibiotiques ont plusieurs mécanismes d'action qui leur permettent d'être opératifs sur la gamme entière des bactéries (STORA, 2010).

VI.1. Inhibiteurs de la synthèse de la paroi bactérienne :

Dans la plupart des cas, une paroi cellulaire entoure les bactéries comme une écorce rigide ; elle les protège des agressions extérieures et empêche une rupture de la membrane cellulaire sous l'influence d'une pression interne (osmotique) (LÜLLAMANN & MOHR, 2003). La paroi est constituée d'un ensemble de chaînes à des bases aminées sucrées, le N-acétylglucosamine et l'acide N-acetylmuramique qui sont reliées entre elles par des unités tétrapéptidiques. La fixation des tétrapéptidiques au niveau de la paroi est assurée par les enzymes la transpéptidases et la carboxypeptidase (PIERI & KIRKIACHARIAN, 1986).

Les antibiotiques inhibiteurs de la synthèse de la paroi interviennent à la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane (CARBON, 1995) en inhibant les transpéptidases et empêchant les liaisons interpéptidiques. Il en résulte la formation de zones fragiles ayant comme conséquence la lyse de la bactérie (LÜLLAMANN & MOHR, 2003).

IV.2. Inhibiteur de la synthèse de l'acide tétrahydrofolique :

L'acide tétrahydrofolique (THF) est un coenzyme d'une étape de synthèse des bases puriques et pyrimidiques. Celles-ci sont des éléments constitutifs de l'ADN et l'ARN. THF est synthétisé à partir de l'acide **dihydrofolique** sous l'action de l'enzyme **dihydrofolate réductase** (DHF).

Les antibiotiques inhibant la synthèse de l'acide tétrahydrofolique tels que les sulfamides, ont une structure qui ressemble à celle de l'acide para-aminobenzoïque (PAB) un élément de base dans la synthèse de DHF par les bactéries. Les antibiotiques en tant que faux substrats, bloquent de façon compétitive la transformation du PAB et inhibent la synthèse de DHF (**CALOP, LIMAT et al, 2008**).

IV.3. Inhibiteur de la fonction de l'ADN :

L'acide désoxyribonucléique (ADN) sert de matrice pour la synthèse des acides nucléiques. Les ARN gouvernent la synthèse de protéines et permettent ainsi la croissance cellulaire. Les antibiotiques inhibiteurs de la fonction de l'ADN empêchent la fermeture du brin d'ADN en agissant sur la gyrase, cette dernière est une enzyme responsable de la fermeture et l'ouverture du brin d'ADN (**LÜLLAMANN & MOHR, 2003**).

VII. Phénomène d'antibiorésistance :

VII.1. Définition :

Pour un traitement, quel qu'il soit, son efficacité à soigner une pathologie est fortement menacée par l'apparition potentielle d'une résistance. Pour un antibiotique, c'est son efficacité à lutter contre un germe qui est concerné. En effet ce dernier peut développer une résistance vis-à-vis de l'antibiotique.

La résistance bactérienne est définie comme la capacité des bactéries à résister aux effets des antibiotiques ou des biocides censés les contrôler ou les tuer (**ANSM, 2012**).

Le phénomène d'antibio-résistance n'est pas nouveau, mais le nombre de micro-organismes résistants, et multi-résistants, ainsi que les localisations géographiques affectées ne cessent de croître dans des proportions inquiétantes, dans certains cas, le phénomène de résistance est réversible (**PERRIN, 2012**).

La résistance aux antibiotiques peut être naturelle ou acquise (**MUYLAERT et al, 2012**).

VII.2. Modes d'émergence de la résistance bactérienne :

VII.2.1. Résistance naturelle :

Certaines bactéries sont naturellement résistantes à des antibiotiques. On dit que cette résistance est innée ou naturelle. Leur patrimoine génétique leur permet de se défendre grâce à plusieurs techniques. La résistance peut être due à la structure de la bactérie (par exemple, les mycoplasmes par leur absence de paroi sont insensibles aux bêtalactamines) ou à l'impossibilité pour l'antibiotique de pénétrer dans la cellule (les bactéries gram négatives grâce à leur membrane externe sont insensibles à la vancomycine).

Ces résistances sont retrouvées dans l'ensemble des souches d'une même famille d'antibiotiques et représentent donc le spectre d'activité naturel des familles et sous-familles d'antibiotiques (SCOTT, 2009 ; GUERIN-FAUBLEE, 2010).

VII.2.2. Résistance acquise : (cf. VII.4)

Plus inquiétante, la résistance acquise entraîne la résistance à un ou plusieurs antibiotiques auxquels la bactérie était sensible auparavant. Cette résistance peut survenir *via* une mutation (directement sur le chromosome bactérien) ou plus fréquemment par acquisition de matériel génétique mobile (plasmide, transposon, intégron ...) permettant dans les deux cas de contourner l'effet délétère de l'antibiotique (SCOTT, 2009 ; GUERINFAUBLEE, 2010).

En général, les mutations permettent aux bactéries de se doter d'une résistance à un antibiotique ou une famille d'antibiotique, alors que, *via* un plasmide, elles peuvent acquérir simultanément une résistance pour plusieurs antibiotiques ou plusieurs familles d'antibiotiques.

VII.3. Méthode de mesure de la résistance bactérienne :

La cible pharmacologique d'un antibiotique est la bactérie pathogène. Pour qu'un antibiotique soit actif, il faut donc que cette dernière soit présente et accessible. L'effet de l'antibiotique est variable selon la concentration : ralentissement de la croissance bactérienne (effet sub-inhibiteur), inhibition de la croissance (effet bactériostatique) jusqu'à la mort de la bactérie (effet bactéricide). Plusieurs tests, statiques ou dynamiques, permettent d'étudier *in vitro* la pharmacodynamie des antibiotiques sur une population bactérienne (AFSSA, 2006).

Pour mesurer microbiologiquement la résistance d'une bactérie, la notion communément utilisée dans le monde scientifique est la concentration minimale inhibitrice (CMI). C'est un test statique. La CMI représente la première concentration en antibiotique pour laquelle aucune croissance bactérienne n'est observée. La mesure de la CMI est souvent accompagnée de la mesure de la concentration minimale bactéricide (CMB).

Elle correspond à la concentration permettant de réduire la population bactérienne d'un facteur 1000 (AFSSA, 2006 ; SCOTT, 2009 ; PERRIN, 2012). Les mesures des CMI et des CMB sont dépendantes des conditions de cultures de la bactérie. Les conditions de détermination de ces indicateurs ont donc été calibrées et standardisées (AFSSA, 2006).

Ensuite, des antibiogrammes peuvent être réalisés. Leur interprétation repose sur l'évaluation de la CMI en fonction du diamètre d'inhibition. Ces outils permettent de prédire la sensibilité des bactéries aux antibiotiques en matière d'efficacité clinique. Ainsi, une souche pathogène peut être catégorisée cliniquement de sensible (S), intermédiaire (I) ou résistante (R). L'antibiogramme sert également à la surveillance épidémiologique de la résistance bactérienne, et peut orienter l'identification bactérienne par la mise en évidence de résistances naturelles (AFSSA, 2006 ; PERRIN, 2012).

Les tests dynamiques déterminent l'évolution de la population bactérienne au cours du temps. Ils nécessitent la mise en place de techniques de dénombrement. L'indicateur le plus utilisé est l'aire sous la courbe (AUC) 1. Cette approche permet d'étudier la cinétique de bactéricide ou l'effet post-antibiotique. Ce dernier représente le temps de maintien de la suppression de la croissance bactérienne après avoir enlevé l'antibiotique du milieu (*in vitro*) ou après que les concentrations soient devenues inférieures à la CMI (*in vivo*) (AFSSA, 2006 ; PERRIN, 2012).

Depuis une vingtaine d'années, les experts ont développé une approche pharmacocinétique-pharmacodynamique (PK/PD) pour décrire, prédire et comprendre les relations entre le déroulement d'un traitement et son efficacité clinique et bactériologique. Les principaux paramètres utilisés sont le maintien d'une concentration supérieure à la CMI, le rapport de la concentration maximale par rapport à la CMI, le rapport de l'AUC par la CMI et l'AUC supérieure à la CMI (AFSSA, 2006 ; BOUSQUET-MELOU et al., 2012).

Différents outils moléculaires sont actuellement utilisés pour la détection et la caractérisation des gènes et des mutations impliqués dans la résistance aux antibiotiques. Ces gènes de résistance aux antibiotiques sont situés soit sur des structures auto-répliquatives autonomes (de type plasmides), soit sur le chromosome. La méthode de choix, utilisée à la fois pour la détection des gènes de résistance et pour la mise en évidence de mutations, est la PCR (Polymérase Chain Réaction) (AFSSA, 2006).

VII.4. Voies de transmission et évolution de la résistance bactérienne :

Une fois une résistance acquise, elle peut diffuser dans la population bactérienne. Différentes voies peuvent être mises en œuvre.

VII.4.1. La transmission verticale :

La diffusion de résistances peut se faire par la voie verticale. En effet, le génome bactérien est soumis à des mutations chromosomiques. Ce phénomène est rare et spontané.

Dans le cas d'une mutation codant une résistance à un antibiotique, ce dernier joue le rôle de révélateur. Si cette mutation est viable, elle est transmise aux cellules filles lors de la reproduction bactérienne. La transmission de ce type de résistance est purement héréditaire et ne concerne généralement qu'un antibiotique à la fois. Par exemple, c'est une mutation de la protéine S 12 du ribosome qui confère à *Escherichia coli* sa résistance à la Streptomycine (**PERROT, 1998 ; AFSSA, 2006 ; SCOTT, 2009**). Une fois la résistance transmise, elle devient un avantage en présence d'antibiotique : les bactéries normales sont inhibées et les bactéries mutées se développent.

Néanmoins, cette résistance est réversible. En effet, les mutants sont généralement plus fragiles et moins pathogènes que les souches sauvages. Les experts parlent de « coût biologique » associé à l'acquisition de la résistance avec une perte de « fitness ». Ainsi, en l'absence d'antibiotiques ces populations de bactéries mutantes se reproduisent moins vite et disparaissent, avec une cinétique toutefois assez lente. Par exemple, pour l'*Escherichia coli* résistante à la Streptomycine évoquée ci-dessus, la mutation ribosomiale ralentit la synthèse des protéines, diminuant le taux de croissance de 15 à 20 % par génération (**PERROT, 1998 ; GIGUERE et al., 2007 ; COLLECTIF, 2008**).

Cette résistance représente 10 à 20 % de la résistance clinique rencontrée. Son apparition est indépendante de la présence ou non d'antibiotique. Néanmoins, elle est favorisée par un usage inadéquat des antibiotiques (**FERRON, 1994 ; COLLECTIF 2008**).

VII.4.2. La transmission horizontale :

Les bactéries ont aussi la possibilité d'effectuer un transfert de résistance horizontal, y compris entre des espèces éloignées phylogéniquement.

Cette transmission peut donc se faire des bactéries pathogènes vers des bactéries commensales ou inversement. Ce type de transfert de résistance concerne souvent plusieurs familles d'antibiotiques simultanément (**DAVISON et al, 2000 ; COLLECTIF, 2008**). Pour illustrer nos propos, considérons l'exemple suivant : au Japon, en 1955, un malade atteint d'une dysenterie bacillaire à *Shigella flexneri* était traité avec des Tétracyclines. La bactérie isolée au début du traitement était sensible à tous les antibiotiques. A la fin du traitement, les médecins ont isolé chez ce patient une *Shigella* résistante à quatre familles d'antibiotiques différentes (Streptomycine, Tétracyclines, Chloramphénicol et Sulfamides). Sur ce malade, une *Escherichia coli* présentant les mêmes caractéristiques de résistance que la *Shigella* a aussi été trouvée (**MARTEL, 1996**).

Dans cette transmission, le transfert des gènes porteurs de résistance est rendu plus efficace après leur intégration sur des petits éléments mobiles : les plasmides. Ce sont des petites molécules d'ADN circulaires indépendantes du chromosome bactérien et autonomes.

Elles sont présentes dans le cytoplasme bactérien de manière facultative (**FERRON, 1994 ; AFSSA, 2006 ; COLLECTIF, 2008 ; SCOTT, 2009**).

Ce moyen de transmission des gènes de résistance est le plus inquiétant car il a un fort pouvoir de dissémination (**ANDREMONT, 2000**). Les plasmides peuvent être incorporés dans des éléments génétiques mobiles : les transposons et les intégrons. Les transposons sont des petites séquences d'ADN et peuvent se transposer, c'est-à-dire se déplacer d'un endroit à l'autre sur le brin d'ADN. Les intégrons constituent un système de capture et d'expression de gènes sous forme de cassettes. Ces dernières sont des éléments mobiles capables d'être intégrés ou excisés par un mécanisme de recombinaison spécifique (**AFSSA, 2006 ; FERRON, 1994 ; COLLECTIF, 2008 ; SCOTT, 2009**).

Ensuite, ces éléments sont transférés d'une bactérie à l'autre selon trois voies. La transformation permet le passage d'ADN nu du donneur au receveur.

Dans la transduction, le transfert est assuré par un virus bactériophage qui utilise son équipement moléculaire spécialisé pour insérer de l'ADN bactérien dans les bactéries receveuses.

La conjugaison est la méthode de transmission la plus fréquente. Ce transfert nécessite un contact physique entre deux bactéries. Un pont cytoplasmique se met alors en place et les

bactéries peuvent échanger leur plasmide porteur de résistance (**FERRON, 1994 ; COLLECTIF, 2008**).

Comme pour la transmission verticale, un transfert horizontal peut entraîner des difficultés de croissance chez les bactéries modifiées. De plus, certains plasmides codent en même temps l'antibiorésistance et la pathogénicité des bactéries. Ainsi, outre la sélection des bactéries résistantes à l'usage d'antibiotique, des souches plus virulentes peuvent aussi être favorisées (**RICHARD *et al*, 1982 ; SMITH ET LEWIN, 1993**).

Une réversibilité est possible car les bactéries peuvent perdre spontanément leurs plasmides. De plus, le nombre de copies d'un plasmide pouvant exister dans chaque cellule bactérienne est soumis à une régulation bactérie-dépendante. Ce mécanisme permet un contrôle de la dissémination des résistances (**SMITH ET LEWIN, 1993**).

Cette voie de transmission est responsable de 80 à 90 % des résistances rencontrées chez les bactéries isolées en clinique (**FERRON, 1994**).

VII.4.3. Transmission Animal-Homme :

Les cas de transmission des résistances des animaux vers les hommes existent mais ils sont encore rares (**ANDREMONT, 2000 ; MADEC, 2012**).

Le premier mode de transmission, le plus fréquent, se fait via les denrées alimentaires. Prenons l'exemple le plus courant : à l'abattoir, des bactéries pathogènes issues du tube digestif des animaux viennent contaminer la viande. Cette transmission via l'alimentation est notamment responsable de toxi-infections alimentaires collectives (TIAC). De nombreuses publications portent sur la contamination des viandes par *Campylobacter* et *Salmonella* et leur rôle dans les TIAC. Ces études démontrent que ces bactéries ingérées par les hommes via l'alimentation peuvent transmettre leurs résistances via l'échange de plasmides (**TEUBER, 2001 ; MADEC, 2012**).

Pour illustrer nos propos, considérons l'exemple de la diffusion de la résistance de *Salmonella newport* au travers d'un cas clinique se déroulant dans les années 80 aux Etats-Unis (**MARTEL *et al*, 1982**). Plusieurs cas de salmonellose à *Salmonella newport* sont signalés. Certains patients nécessitent une hospitalisation et l'un d'eux décède. Les autorités déclenchent une étude épidémiologique approfondie qui met en évidence plusieurs points communs troublants.

La majorité de ces malades étaient concomitamment atteints d'une pathologie respiratoire banale (type pharyngite, bronchite) pour laquelle ils étaient traités avec de l'Amoxicilline (prise de l'antibiotique dans les 24 h ou 48 h avant le début de la salmonellose).

Tous les malades avaient consommé des hamburgers provenant de deux supermarchés. Ces supermarchés étaient notamment approvisionnés par un élevage où *Salmonella newport* avait été isolée sur les bovins et les membres de la famille de l'éleveur. D'ailleurs, cet élevage avait livré un lot d'animaux peu de temps avant la maladie. La viande des bovins avait servi à la fabrication de 18 tonnes d'hamburgers livrées dans les deux supermarchés.

Les salmonelles incriminées dans cet élevage et celles des malades étaient résistantes à l'Amoxicilline et la Tétracycline. Ces résistances étaient dues à la présence d'un même plasmide.

Les bovins de l'élevage recevaient de la Chlorotétracycline comme additif depuis 1982. Cet additif aurait sélectionné la souche résistante. Cette enquête met en évidence du transfert de salmonelles antibiorésistantes de l'animal à l'homme via les denrées alimentaires (**MARTEL *et al.*, 1982**).

Les contacts rapprochés entre animaux et hommes peuvent aussi être source de transmission de bactéries et donc de leurs résistances. Cette transmission doit être prise en compte mais elle représente un très faible flux de bactéries résistantes (**MADEC, 2012**).

Ce mode de transmission a été notamment démontré en 2004 dans une étude sur un clone de *Staphylococcus aureus* résistant à la Méricilline (SARM). Le SARM mis en cause est le SARM CC398. Il est initialement isolé chez les animaux. Dans l'étude de 2004, ce clone a été identifié chez des éleveurs de porcs néerlandais. Depuis, le nombre de publications rapportant des cas d'infections humaines, parfois très sévères, n'a cessé de croître. Les souches appartenant à ce clone représentent aujourd'hui plus de 20 % des cas de SARM en pathologie humaine aux Pays-Bas et près de 30 % au Danemark. Ces chiffres témoignent de la capacité de ce clone à diffuser rapidement et largement dans la population humaine. De plus, la fréquence de portage est supérieure dans les populations professionnellement exposées : elle est 760 fois plus élevée chez les producteurs de porcs hollandais que dans la population hollandaise.

Néanmoins, la prévalence de ce clone est très différente selon le pays sans qu'une explication n'ait été trouvée. Par exemple, en France seulement 3 % des élevages de porcs sont positifs contre plus de 40 % pour l'Allemagne et l'Espagne (**HAENNI *et al.*, 2012**).

Les bactéries humaines et animales partageant les mêmes mécanismes de résistances, il est aussi possible d'imaginer une transmission des résistances de l'homme vers l'animal.

L'exemple décrit dans les publications est celui de mammites bovines résistantes à de nombreux antibiotiques. L'isolement de la souche a mis en évidence un SARM d'origine humaine dont l'éleveur était porteur (MADEC, 2012 ; HAENNI *et al.*, 2012).

En conclusion, la diffusion de bactéries résistantes aux antibiotiques de l'animal à l'homme est possible et de nombreux arguments attestent de sa réalité. Les bactéries qui inquiètent le plus les experts dans le cadre de la transmission de résistances animal-homme sont les bactéries zoonotiques (type *Campylobacter*, *Salmonella*) et les bactéries de la flore commensale (TOUTAIN, 2007 ; KESTEMAN, 2009). Néanmoins, cette voie de transmission des résistances ne représente qu'une très faible part de l'antibiorésistance humaine. En effet, le nombre de cas dans la littérature de résistances bactériennes humaines d'origine animale est bien inférieur à celui dû à la surconsommation ou à la mauvaise utilisation des antibiotiques en médecine humaine (TOUTAIN, 2007 ; KESTEMAN, 2009).

VII.4.4. L'évolution des résistances :

Le développement des résistances est progressif. En dehors du transfert génétique direct qui peut donner rapidement un haut niveau de résistance, le développement de la résistance passe par un remodellement des bactéries qui s'effectue de manière étalée dans le temps (NEELY ET HOLDER, 1999).

Une bactérie résistante à un antibiotique devient souvent résistante à plusieurs molécules. Deux phénomènes contribuent à la multi-résistance aux antibiotiques : la résistance croisée et la co-résistance. Les auteurs définissent la résistance croisée comme un phénomène par lequel une bactérie qui a développé une résistance à l'un des antibiotiques d'une classe devient aussi résistante aux autres membres de la même classe. Cela même si elle n'a jamais été exposée à ces molécules. C'est cette résistance croisée qui permet aux β -lactamases à spectre étendu (BLSE) présentes chez les bactéries à Gram négatif d'avoir une résistance si étendue (β - lactamines et Céphalosporines) à tel point qu'elles deviennent un véritable enjeu en santé humaine (NEELY ET HOLDER, 1999).

La co-résistance est liée au fait que les gènes de résistance à différentes classes d'antibiotiques sont souvent portés par le même plasmide. Par exemple, pour *Escherichia coli*, un seul plasmide régle la sensibilité aux Céphalosporines, Pénicillines, Chloramphénicol,

Tétracycline et Fluoroquinolones. Ainsi, l'acquisition d'une résistance à l'une de ces molécules, entraîne une résistance aux autres familles (**NEELY ET HOLDER, 1999 ; GIGUERE *et al.*, 2007**).

Cette multi-résistance plasmidique complique la thérapeutique. En effet, l'utilisation d'un antibiotique auquel la bactérie résiste va se traduire par une co-sélection de toutes les résistances portées par le même plasmide. Ce phénomène va pouvoir entraîner l'apparition de souches multi-résistantes (telles les BLSE évoquées ci-dessus). De plus, la diffusion des résistances peut se faire même en l'absence d'antibiotiques dans le milieu (**GUILLOT *et al.*, 1983 ; AFSSA, 2006**).

Comme nous l'avons déjà évoqué, le phénomène de résistance est réversible. Néanmoins, une fois la résistance apparue, il est difficile de s'en débarrasser car le pouvoir de diffusion est important. En effet, les gènes de résistance sont conservés et évoluent dans la population bactérienne leur permettant une adaptation rapide à un nouvel hôte. De plus, les mutations de ces gènes peuvent les conduire à devenir encore plus résistant (**NEELY ET HOLDER, 1999 ; PERRIN, 2012**).

Illustrons cette évolution perpétuelle des résistances : dans les années 60, les β -lactamases ne conféraient une résistance qu'à l'Ampicilline. Puis, une série de substitutions enzymatiques leur a permis de résister aux Céphalosporines. Pour contrer cette résistance des β -lactamases, les scientifiques ont ajouté un antibiotique inhibiteur de ces enzymes, l'acide clavulanique. Les bactéries ont alors développé une résistance à l'inhibiteur. De nos jours, il existe plus de 5 mutants différents de β -lactamases. Cela atteste la forte capacité d'évolution du mécanisme de résistance bactérienne (**NEELY ET HOLDER, 1999**).

VIII. les mécanismes de la résistance bactérienne :

VIII.1. Mécanismes génétiques de la résistance :

Une bactérie peut acquérir une résistance aux antibiotiques par deux grands mécanismes génétiques. L'un a pour support le chromosome et définit une résistance chromosomique, l'autre a pour support les plasmides ou les éléments transposables ou les intégrons et ils définissent une résistance extra-chromosomique. (**LOZNIEWSKI *et al.*, 2010**).

VIII.1.1. Résistance chromosomique :

Elle résulte d'une mutation. C'est un phénomène rare, dû au hasard et indépendant, Cette indépendance des mutations constitue un des meilleurs arguments pour justifier l'association des antibiotiques. Elle n'est pas provoquée par la présence de l'antibiotique, ce dernier révèle la mutation de résistance en sélectionnant les bactéries mutantes résistantes.

Elle est transmissible ; et permanente et a donc un caractère héréditaire (transmission sur un mode vertical de bactérie-mère à bactéries-filles).

Toutes les mutations ont pour conséquence la perte ou la modification d'une protéine structurale ou enzymatique et une bactérie mutée est souvent contre-sélectionnée en l'absence d'antibiotique. (LOZNIEWSKI *et al.*, 2010).

VIII.1.2. Résistance extra-chromosomique :

Deux faits expliquent l'importance de la résistance plasmidique :

- ✓ la résistance plasmidique est liée à la synthèse de protéines additionnelles et non à une modification des constituants normaux de la bactérie.
- ✓ de nombreux plasmides de résistance sont conjugatifs ou mobilisables ce qui permet un transfert horizontal ; ces transferts sont à l'origine d'une dissémination très importante de la résistance au sein des populations bactériennes. Les plasmides de résistance sont susceptibles d'évoluer par acquisition ou pertes successives de déterminants de résistance portés par des éléments génétiques transposables. Les éléments génétiques transposables permettent la dissémination de gènes entre des bactéries phylogéniquement éloignées. Comme pour la résistance chromosomique, les gènes de la résistance extra-chromosomique ne sont pas induits par l'utilisation des antibiotiques qui se contentent de sélectionner les bactéries résistantes. (LOZNIEWSKI *et al.*, 2010).

VIII.2. Mécanismes biochimiques de la résistance :

VIII.2.1. Modification de la cible :

Des modifications même minimales affectant la cible d'un antibiotique peuvent modifier et diminuer l'affinité des deux (cible-antibiotique) et entraîner une résistance. La résistance aux

β -lactamines par altération des PLP a été décrite, mais ne semble pas être un mécanisme prédominant pour les entérobactéries ou d'autres espèces de bacilles Gram négatif comme *P.*

aeruginosa ou *Acinetobacter baumannii*. Ainsi, une résistance aux β -lactamines touchant essentiellement l'imipénème et le mércillinam a pu être décrite chez une souche de *Proteus mirabilis* productrice d'une PLP2 altérée (CAVALLO *et al.*, 2004).

La modification d'une des sous-unités de l'ADN gyrase (mutation des gènes *gyrA* et *gyrB*) provoque l'acquisition d'une résistance aux quinolones et aux fluoroquinolones. (DE LASTOUR ET FANTIN, 2010).

VIII.2.2. Modification de la perméabilité :

Les changements de la membrane externe des bactéries à Gram négatif peuvent gêner la pénétration de l'antibiotique en l'empêchant d'atteindre sa cible. Ce type de résistance est généralement attribué à la perte ou à la modification des porines. Celui-ci est très répandu chez *Pseudomonas aeruginosa* (MAITI *et al.*, 2006).

La sensibilité aux β -lactamines dépend du nombre de porines fonctionnelles. L'altération des porines par mutation est à l'origine de résistance acquises aux β -lactamines, soit par une modification structurale d'une des porines essentielles, ce qui a été décrit chez *E. coli*, soit par une diminution quantitative des porines, qui est la situation la plus fréquente (Cavallo *et al.*, 2004)

La résistance acquise est d'autant plus forte vis-à-vis des β -lactamines que la molécule est plus volumineuse, plus hydrophobe et chargée négativement (CAVALLO *et al.*, 2004).

VIII.2.3. Action des pompes d'efflux :

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

Chez les bactéries à Gram négatif, les systèmes d'efflux sont souvent des complexes protéiques ternaires avec une pompe transmembranaire, une protéine périplasmique de jonction et une porine de la membrane externe. Les pompes les plus fréquemment rencontrées sont de type RND (Resistance-Nodulation cell Division) comme AcrB chez *E. coli*, MexB chez *Pseudomonas aeruginosa* et EmrE chez *E. coli*. Les protéines TetA, TetB, TetC, TetD et TetE sont très largement distribuées chez les *Enterobacteriaceae* et les *Pseudomonadaceae* (CATTOIR, 2004).

IX. Exemple de la résistance des staphylocoques :

S. aureus a la capacité unique d'acquérir rapidement une résistance aux antibiotiques à pratiquement n'importe quelle molécule antimicrobienne qui a été développée. La HGT acquiert souvent de la résistance à partir d'autres espèces ou genres, bien que les mutations chromosomiques contribuent également à la résistance à certains antibiotiques. HGT permet l'acquisition de grappes de gènes préconstitués qui concourent à un trait de résistance (par exemple, le complexe *mec* ou le complexe *vanA* pour la résistance à la méthicilline ou à la vancomycine, respectivement), tandis que les mutations peuvent fournir une résistance à des antibiotiques nouveaux ou synthétiques qui n'ont pas d'analogues naturels et pour lesquels les déterminants de la résistance ne sont pas disponibles dans la nature (par exemple, pour le linézolide). LA-MRSA est généralement résistant à la tétracycline, l'antibiotique le plus couramment utilisé dans l'industrie agricole (**PANTOSTI 2012**).

Les lignées HA-MRSA ont tendance à être résistantes à une large gamme d'agents antibiotiques, y compris les clones émergents les plus récents sont résistants au spectre plus étroit des antibiotiques. ST22 (EMRSA-15) est généralement résistant aux fluoroquinolones et aux macrolides mais est sensible à la gentamycine (**JOHNSON et al. 2005 ; ELLINGTON et al. 2010**).

Aujourd'hui, il existe un certain nombre d'antibiotiques nouvellement développés qui présentent une bonne activité anti-SARM, tels que les lipoglycopeptides (dérivés de la vancomycine ou de la téicoplanine) tels que la telavancine et la dalbavancine, et de nouvelles céphalosporines antistaphylococciques telles que le ceftobiprole et la ceftaroline (**MORATA et al.2015**). Ces deux dernières molécules, comme tous les antibiotiques bêta-lactamines, sont des analogues de substrat des PBP apparaissant dans leur bloc, altèrent la synthèse de la paroi cellulaire et la mort cellulaire.

Cependant, contrairement aux autres bêta-lactamines, le ceftobiprole et la ceftaroline ont une affinité élevée pour le PBP2a, qui intervient dans la résistance à la méthicilline chez *S.aureus* (**DAVIES et al.2007 ; MOISAN et al.2010**).

Chapitre II. Les différentes méthodes de diagnostic de l'antibiorésistance des souches bactériennes

I. METHODES PHENOTYPIQUES :

I.1 L'antibiogramme :

L'antibiogramme consiste à déterminer la sensibilité et la résistance aux antibiotiques d'une bactérie isolée dans un prélèvement, et supposée être à l'origine d'un processus infectieux. Il s'agit d'une aide au choix du traitement d'une infection qui ne doit être réalisé qu'à bon escient, c'est-à-dire lorsqu'il existe une forte probabilité que la bactérie isolée soit impliquée dans le processus infectieux. Sa réalisation pour une bactérie non pathogène engage la responsabilité du biologiste car elle peut inciter le clinicien à un traitement inutile, voire dangereux pour le patient, et s'il est relativement aisé d'identifier les situations où l'antibiogramme est utile, voire obligatoire, il est parfois beaucoup plus délicat d'identifier celles où il est inutile. Enfin, le traitement d'une infection par un antibiotique décréto actif par un antibiogramme ne garantit pas le succès thérapeutique, alors qu'utiliser un antibiotique auquel la bactérie est résistante est synonyme d'échec (JEHL , CHABAUD , 2015).

Le but de réalisation d'un antibiogramme est de prédire la sensibilité d'un germe à un ou plusieurs antibiotiques dans une optique essentiellement thérapeutique. Il sert également à la surveillance épidémiologique de la résistance bactérienne et à l'identification bactérienne par la mise en évidence de résistances naturelles (SEYDINA , 2016).

I.1.1 Bactériostase et bactéricidie :

A. Bactériostase et Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) :

Il existe de bonnes corrélations biologico-cliniques de l'emploi de la CMI, qui, après plusieurs dizaines d'années d'expérience s'avère être un bon prédicateur de l'efficacité de la thérapeutique antibiotique : Quand elle excède une certaine valeur l'échec thérapeutique est habituel : quand elle est inférieure à une valeur seuil, le succès est pratiquement assuré. Entre les deux valeurs précédentes, la prédiction est périlleuse (JEHL, CHABAUD, 2015).

Sa détermination fait appel aux méthodes de dilutions successives en milieu liquide ou solide.

- **En milieu liquide :**

L'inoculum bactérien est distribué dans une série de tubes contenant l'antibiotique, après incubation la CMI est indiquée par le tube ou la cupule qui contient la plus faible concentration d'antibiotique et où aucune croissance n'est visible. Cette méthode peut être réalisée en microplaque, donc automatisable (JEHL , CHABAUD , 2015).

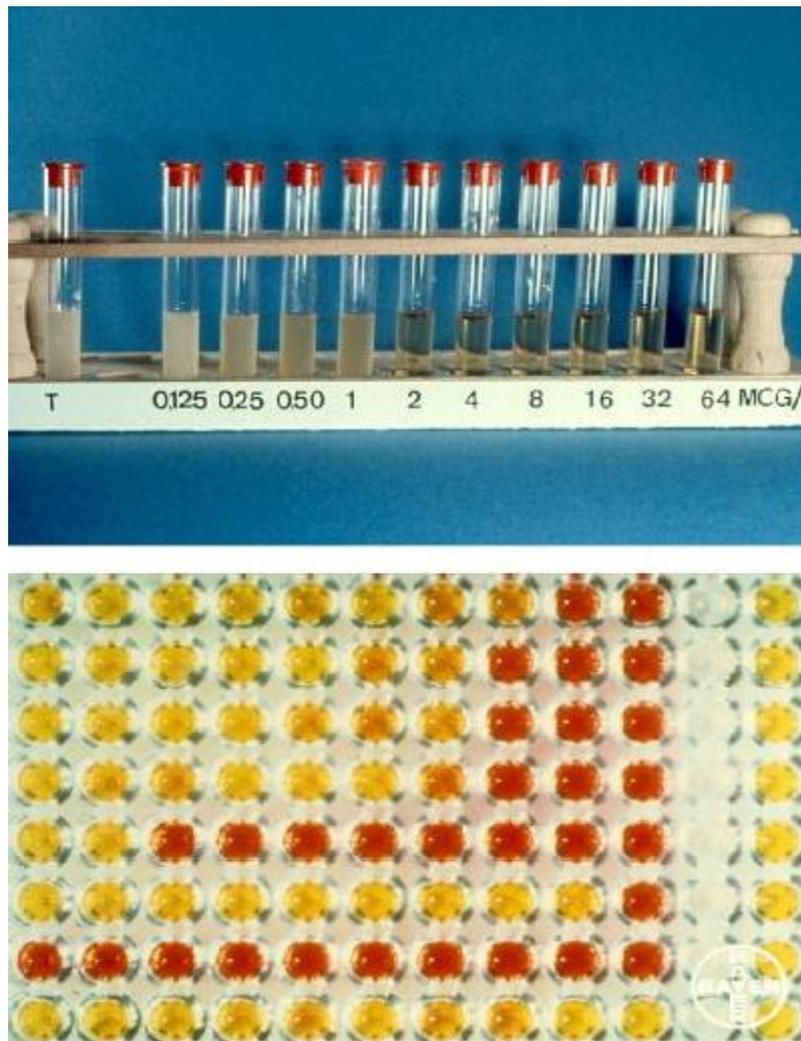


Figure 01: Détermination de la CMI par dilution en milieu liquide : (En haut) : macro-méthode en tubes (En bas) : micro-méthode en plaque de micro titration (jaune : croissance +, rouge : absence de croissance) (JEHL et al. ,2015).

- **En milieu solide :**

Des dilutions de l'antibiotique à tester sont incorporées dans un milieu gélosé coulé en boîtes de pétri. La surface de la gélose estensemencée avec un inoculum des souches dont on veut mesurer la CMI. Après incubation, la CMI de chaque souche est déterminée par la concentration d'antibiotique présente dans la première boîte dont la culture est stérile pour la souche donnée (JEHL, CHABAUD, 2015).

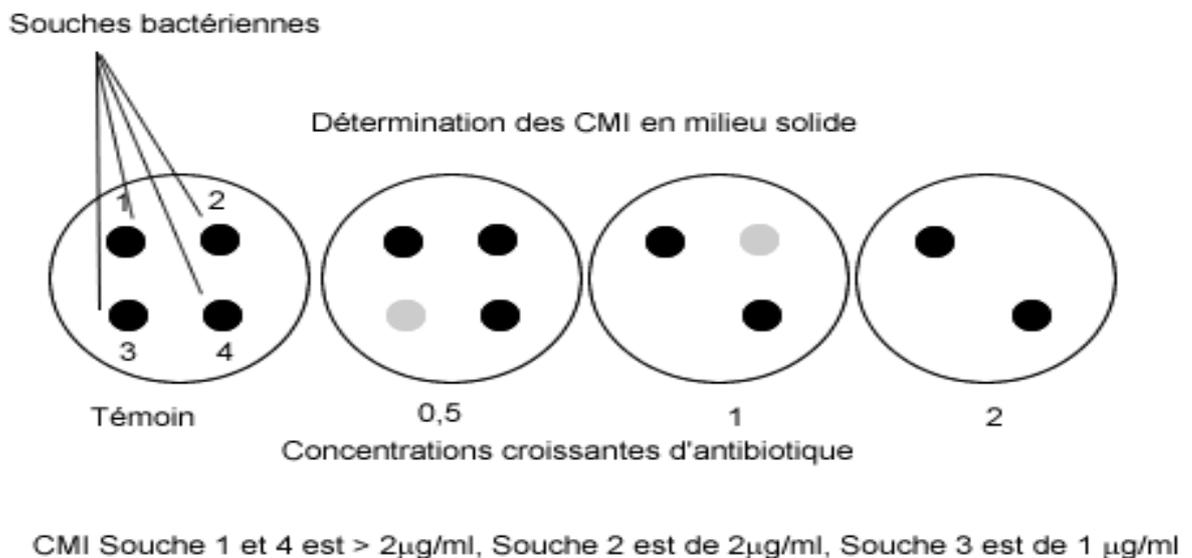


Figure 02 : Détermination de la CMI par dilution en milieu solide

(Web-source n° 1)

- **E-test = l'epsilomètre :**

Une technique rapide et simple qui permet de déterminer la CMI, grâce à des bandelettes imprégnées d'un gradient exponentiel continu d'ATB à tester. La bandelette est appliquée sur la surface d'un milieu gélosé (celui recommandé pour les antibiogrammes par diffusion) préalablementensemencé avec inoculum de la souche à étudier. Après 18 heures d'incubation, une ellipse d'inhibition symétrique centrée le long de la bandelette se forme.

La CMI correspond alors à la concentration d'ATB lisible au point où l'ellipse croise la bandelette (BURNICHON, TEXIER, 2003).

B. Bactéricidie et Concentrations Minimales Bactéricides (CMB) :

La CMB est définie par la plus petite concentration d'antibiotique ne laissant subsister que 0,01% (1/104) ou moins de survivants de l'inoculum initial après 18 heures de culture à 37°C. Cette valeur caractérise l'effet bactéricide d'un antibiotique. Elle est toujours supérieure à la CMI.

Selon leur activité, les antibiotiques sont classés en bactériostatiques ou bactéricides : **(QUENTIN-NOURY, 2016)**.

✓ Antibiotiques bactériostatiques : CMB éloignée des CMI : le rapport CMB/CMI étant > 32 . Exemple d'antibiotiques bactériostatiques : macrolides, tétracyclines, rifamycines, sulfamides.

✓ Antibiotiques bactéricides : CMB proches des CMI : CMB/CMI < 32 . Les aminosides, les β -lactamines, les quinolones et les glycopeptides sont des antibiotiques bactéricides.

I.1.2 L'antibiogramme standard :

L'antibiogramme est un test particulier en biologie clinique car il s'adresse à des êtres vivants infectieux. Il constitue l'outil de mesure de la résistance bactérienne. Sa pratique et son interprétation font appel à de nombreuses connaissances cliniques, pharmaceutiques, bactériologiques, biochimiques et génétiques.

L'antibiogramme est un test de prédiction, totalement artificiel, complexe, à interprétation obligatoire, à impact variable et dont le résultat intéresse plusieurs destinataires.

L'interprétation se fait aujourd'hui avec des systèmes experts qui suivent les recommandations de comités d'antibiogramme. Le choix des antibiotiques testés a beaucoup évolué en fonction des connaissances. L'impact médical est de plusieurs ordres : impact immédiat (traitement du malade concerné et alerte à la résistance), impact différé (traitements empiriques), collectif (surveillance de la résistance) et impact didactique **(MARCEL, 2005)**.

Les méthodes de diffusion ou antibiogrammes standards sont les plus utilisées par les laboratoires de diagnostic en raison de leurs avantages techniques et économiques.

Cette méthode porte le nom de technique de Kirby et Bauer. Des disques de papier buvard, imprégnés des antibiotiques à tester, sont déposés à la surface d'un milieu gélosé, préalablement ensemencé avec une culture pure de la souche à étudier. Après incubation, les disques s'entourent de zones d'inhibition circulaires correspondant à une absence de culture. Lorsque la technique est parfaitement standardisée, les diamètres des zones d'inhibition dépendent uniquement de la sensibilité du germe. Dès l'application des disques, les antibiotiques diffusent de manière uniforme (à 360°) selon les lois de Fick. La relation diamètre d'inhibition et concentration d'antibiotique sont mathématiquement corrélées, si bien qu'il existe une droite dégressive entre les logarithmes de base 2 des concentrations et les diamètres des zones d'inhibition (en mm) (**KULAH et al., 2009**).

À la limite des zones d'inhibition, il existe dans la gélose des concentrations d'antibiotiques égales aux CMI. Les méthodes de diffusion ne permettent pas de chiffrer directement ces valeurs. Toutefois, si les droites de concordance (ou de régression) entre diamètres d'inhibition et \log_2 CMI (établies par des laboratoires spécialisés travaillant dans des conditions standardisées) sont disponibles, elles permettront de déterminer la CMI de l'antibiotique considéré vis-à-vis de la souche testée (**JEHL, CHABAUD, 2015**).

A. Conditions techniques :

Suite aux recommandations du Comité d'Experts de Standardisation biologique de l'OMS (1979), la Société Française de Microbiologie a créé un Comité de l'Antibiogramme (CA-SFM) chargé de déterminer les valeurs critiques qui délimitent les catégories cliniques ; et proposer un guide pour la détermination de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques. Ainsi, les valeurs critiques définies pour les concentrations et les diamètres des zones d'inhibition, ainsi que les recommandations spécifiques à certaines espèces ou à certains groupes d'antibiotiques sont publiées dans un communiqué annuel par le CA-SFM (**JEHL et COLL , 2014**).

La réalisation de l'antibiogramme se fait par étapes :

- La préparation de l'inoculum bactérien.
- Ajustement de la turbidité (densité) de l'inoculum.
- Ensemencement et séchage des boîtes.
- Disposition des disques ATB.
- Incubation.

- Lecture et interprétation des antibiogrammes.

Tableau 01 : Milieux requis pour antibiogramme de diffusion sur gélose (EUCAST, 2013).

Tableau 1		Milieux de détermination la sensibilité des bactéries aux antibiotiques
Organisme	Milieu	
Entérobactéries	Gélose de Mueller-Hinton	
<i>Pseudomonas</i> spp.	Gélose de Mueller-Hinton	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Gélose de Mueller-Hinton	
<i>Acinetobacter</i> spp.	Gélose de Mueller-Hinton	
<i>Staphylococcus</i> spp.	Gélose de Mueller-Hinton	
<i>Enterococcus</i> spp.	Gélose de Mueller-Hinton	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Gélose MH-F ¹	
Streptocoques des groupes A, B, C, G	Gélose MH-F ¹	
Streptocoques du groupe viridans	Gélose MH-F ¹	
<i>Haemophilus</i> spp.	Gélose MH-F ¹	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Gélose MH-F ¹	
<i>Listeria monocytogenes</i>	Gélose MH-F ¹	
<i>Pasteurella multocida</i>	Gélose MH-F ¹	
<i>Campylobacter jejuni</i> et <i>C. coli</i>	Gélose MH-F ¹ (voir Annexe A)	
Autres bactéries à croissance lente	Selon	

¹ MH + 5% sang de cheval défibriné mécaniquement + 20 mg/L β-NAD

Tableau 02 : Critères de catégorisation de la sensibilité de *Staphylococcus spp* selon les valeurs Critiques des CMI et des diamètres de zones d'inhibition (EUCAST, 2017).

<i>Staphylococcus spp.</i>					
Fluoroquinolones ¹	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)	
	S ≤	R >		S ≥	R <
Ciprofloxacin ² , <i>S. aureus</i>	1	1	5	21 ^A	21 ^A
Ciprofloxacin ² , Coagulase-negative staphylococci	1	1	5	24 ^A	24 ^A
Levofloxacin, <i>S. aureus</i>	1	1	5	22 ^A	22 ^A
Levofloxacin, Coagulase-negative staphylococci	1	1	5	24 ^A	24 ^A
Moxifloxacin, <i>S. aureus</i>	0.25	0.25	5	25 ^A	25 ^A
Moxifloxacin, Coagulase-negative staphylococci	0.25	0.25	5	28 ^A	28 ^A
Nalidixic acid (screen)	NA	NA		NA	NA
Norfloxacin (screen)	NA	NA	10	17 ^B	Note ^B
Ofloxacin ³ , <i>S. aureus</i>	1	1	5	20 ^A	20 ^A
Ofloxacin ³ , Coagulase-negative staphylococci	1	1	5	24 ^A	24 ^A
Aminoglycosides ¹					
	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)	
	S ≤	R >		S ≥	R <
Amikacin ² , <i>S. aureus</i>	8	16	30	18	16
Amikacin ² , Coagulase-negative staphylococci	8	16	30	22	19
Gentamicin, <i>S. aureus</i>	1	1	10	18	18
Gentamicin, Coagulase-negative staphylococci	1	1	10	22	22
Netilmicin, <i>S. aureus</i>	1	1	10	18	18
Netilmicin, Coagulase-negative staphylococci	1	1	10	22	22
Tobramycin, <i>S. aureus</i>	1	1	10	18	18
Tobramycin, Coagulase-negative staphylococci	1	1	10	22	22

Aux regards des concentrations et des diamètres critiques sont considérées comme :

- **sensibles (S)**, les souches pour lesquelles la CMI de l'antibiotique testé est inférieure ou égale à la concentration critique basse (c), ce qui équivaut à un **diamètre supérieur ou égal au diamètre critique D**.

- **résistantes (R)**, les souches vis-à-vis desquelles la CMI de l'antibiotique testé est supérieure à la concentration critique haute (C), correspondant à un **diamètre strictement inférieur au diamètre critique D**.

- **de sensibilité intermédiaire (I)**, les souches vis-à-vis desquelles la CMI de l'antibiotique testé et le diamètre correspondant sont compris **entre les deux concentrations critiques** et les deux diamètres critiques.

À chaque antibiotique est associée une liste d'espèces bactériennes qui constitue le "spectre d'activité" de la molécule. Le spectre naturel, établi dans les premières études avant tout emploi en thérapeutique, reste stable par définition puisqu'il ne prend pas en compte la proportion de bactéries ayant acquis une résistance à l'antibiotique après son utilisation. Cette proportion augmente au cours du temps parce que l'emploi de l'antibiotique exerce la pression de sélection nécessaire à l'émergence de mutants ou de souches porteuses de facteurs extra-chromosomiques de résistance. Cette notion doit être connue du clinicien car elle explique des situations d'apparence paradoxale. Par exemple, le spectre naturel de la pénicilline G comprend *Staphylococcus aureus* alors que 90% des souches sont actuellement résistantes par production de pénicillinase.

Pour faciliter le choix d'un traitement antibiotique, les espèces bactériennes ont été réparties en 3 classes :

- Espèces habituellement sensibles ;
 - Espèces modérément sensibles ;
 - Espèces résistantes.
- **Les espèces habituellement sensibles** : il s'agit d'espèces répondant à la répartition suivante : 90% ou plus des souches sont caractérisées par des CMI < c. Moins de 10 % des souches sont résistantes ou de sensibilité diminuée. Ex : pénicilline G et streptocoque A.
 - **Les espèces modérément sensibles** : il s'agit d'espèces dont la sensibilité naturelle n'a pas été modifiée par la résistance mais qui sont habituellement classées résistantes par l'antibiogramme : 90% et plus des souches se situent dans la catégorie I. Le classement ne dépend pas d'un mécanisme de résistance acquis (dont la fréquence peut évoluer), mais d'un caractère propre à l'espèce. Ex : macrolides et *Haemophilus influenzae*.
 - **Les espèces résistantes** : il s'agit d'espèces pour lesquelles plus de 50% des souches sont résistantes. Cette résistance peut être naturelle ou acquise. L'antibiogramme ne fait que confirmer la résistance s'il s'agit d'une résistance naturelle et participe ainsi à l'identification de l'espèce bactérienne. Il permet de suivre son

évolution s'il s'agit d'un mécanisme acquis. Ex : pénicilline G et *S. aureus* / aminosides et streptocoques (SEKHSOKH et al, 2008).

B. Lecture interprétative :

L'interprétation phénotypique est devenue possible puis incontournable grâce aux progrès considérables de la connaissance des mécanismes biochimiques de la résistance des bactéries et des déterminismes génétiques impliqués (ELHANI, 2012) (EUCAST ,2017).

À titre d'exemple, la découverte de très nombreuses enzymes d'inactivation, mécanisme principal de la résistance aux antibiotiques. La résolution de leur structure et leur purification a permis d'en établir avec précision leur « spectre de substrat ». Il s'agit du panel d'antibiotiques que ces enzymes sont capables d'hydrolyser in vitro, plus ou moins fortement, selon la sensibilité de la molécule à l'enzyme. Dès lors, leur détection chez une bactérie pathogène se fera grâce à l'utilisation dans l'antibiogramme de la molécule la plus sensible du panel (marqueur de résistance : exemple de l'utilisation de la kanamycine pour tester la sensibilité de *Staphylococcus* sp à l'amikacine ou bien le nalidixate chez *Haemophilus* sp pour dépister la résistance aux fluoroquinolones). Leur mode de production, constitutive ou inductible, a permis de mettre au point des tests de facilitation de détection par le placement judicieux des disques d'antibiotiques sur la gélose (inhibiteurs de bêta-lactamases et céphalosporines de 3e et 4e génération(C3G ou C4G), érythromycine-clindamycine,...) (COURVALIN, 2006) (LECLERCQR, 2013).

L'interprétation phénotypique ou lecture interprétative de l'antibiogramme se fait habituellement en trois étapes (JEHL, 2012) :

1. Pour chaque famille d'antibiotiques, on observe le résultat brut in vitro obtenu pour un certain nombre de molécules judicieusement choisies, dont les marqueurs (il n'est bien sûr pas possible de tester toutes les bêtalactamines par exemple). On obtient ainsi un phénotype de résistance, « observé ».
2. De ce phénotype de résistance, on déduit un mécanisme biochimique de résistance (attention aux associations de mécanismes dont sont capables les bactéries et qui compliquent parfois singulièrement cette étape) ainsi que son déterminisme génétique.

3. Une fois le mécanisme élucidé, on en déduit toutes les résistances croisées pour établir le panel de l'ensemble des molécules concernées par le mécanisme de résistance incriminé.

On mesure là toute l'importance de la lecture interprétative. Elle permet également d'envisager les résistances associées qui peuvent être plus difficiles à détecter (ex : méticillino-résistance et résistance aux fluoroquinolones pour le staphylocoque). Cette interprétation phénotypique suppose, bien sûr, de bien connaître les résistances naturelles (JEHL, TWIZEYIMANA, 2015).

Souvent réalisée par le biologiste lui-même pour les antibiogrammes par diffusion, elle est, dans de nombreux automates de détermination de la sensibilité, le résultat d'un système dit « expert » Ceux-ci mesurent en général des CMI par micro-dilution en milieu liquide et les comparent à la concentration critique de l'antibiotique en question (COURVALIN, 2006).

Ce contrôle de validation vise à :

- Vérifier la cohérence germe/antibiogramme
- Détecter les phénotypes de résistance impossibles
- Détecter l'absence d'une résistance associée
- A reconnaître des phénotypes anormaux pouvant correspondre à de nouvelles modalités de résistance.
- A lancer l'alerte de présence de bactéries multirésistantes nosocomiales.

C. Compte rendu ou rapport d'analyse :

En complément du tableau de lecture interprétative, le microbiologiste doit joindre un commentaire qui précise au clinicien les points suivants :

⇒ Les résultats obtenus confirment l'identification biochimique, antigénique,..., de la bactérie considérée.

⇒ L'absence de résistance acquise pour la souche isolée dans le cadre des seuls antibiotiques testés (nécessité de se référer au profil de résistance naturelle).

⇒ En cas de résistance acquise, préciser la ou les classe(s) d'antibiotique(s) concerné(s) et si possible la nature du mécanisme de résistance acquis par la souche isolée du patient.

⇒ Proposer le cas échéant : une détermination précise de CMI pour un (des) antibiotique(s) testé(s) ; une recherche complémentaire de caractérisation du mécanisme de résistance acquis.

⇒ Avertir le clinicien sur le caractère multi résistant de la souche afin de prendre les mesures d'hygiène qui s'imposent.

D. Avenir de l'antibiogramme :

L'antibiogramme par diffusion reste incontournable dans la découverte de nouveaux mécanismes de résistance et dans la visualisation des interactions entre antibiotiques indispensables à l'interprétation phénotypique et est suffisant dans l'étude de la sensibilité des phénotypes sauvages. La mesure des CMI dans certaines situations critiques représente un complément décisif d'information à celles obtenues par l'antibiogramme réalisé par diffusion en milieu gélosé. Il importe cependant de connaître les limites et les incertitudes pesant sur chacune de ces deux approches, notamment, chaque fois qu'on est face à des bactéries exigeantes : *Neisseria*, *Haemophilus*, ... (MARCEL, 2005).

Les CMI permettent d'affiner un choix thérapeutique en choisissant des molécules à plus faible CMI et qui sont tous interprétés « s ». Elles permettent également d'inclure les notions de sélection de résistance dans ce choix si on fait un choix contraire qui risque d'échouer. Elles autorisent en plus un suivi thérapeutique indispensable aux ajustements posologiques (JEHL, TWIZEYIMANA, 2015).

L'extension de la résistance bactérienne entretient un besoin permanent d'antibiogramme et son évolution. La réponse faite au clinicien pourrait évoluer vers une réponse plus globale et plus interprétée avec identification de la résistance qui permet de résumer l'ensemble des résultats en une combinaison de phénotypes facilitant les échanges d'information dans le but d'améliorer les corrélations in vivo in vitro sans oublier le souci d'efficacité thérapeutique et d'efficience économique (MARCEL , 2005).

II. METHODES DE BIOLOGIE MOLECULAIRE :

II.1 Introduction :

En se basant sur les méthodes conventionnelles de culture bactérienne, les renseignements concernant la bactérie responsable et sa sensibilité aux antibiotiques, peuvent mettre plusieurs jours avant d'être disponibles. Dans la majorité des cas, ces tests de sensibilité phénotypiques sont suffisants et leurs performances progressent. À présent, des systèmes automatisés identifient la souche et fournissent un antibiogramme en quelques heures. Dans un proche avenir, des méthodes génétiques d'identification se basant sur l'analyse des séquences d'ADN pourront déterminer l'agent infectieux et ses résistances en moins d'une heure. Ces techniques dites de biologie moléculaire progressent et vont conduire au développement et à l'application de nouvelles stratégies perfectionnées pour l'analyse de la résistance bactérienne aux antibiotiques. En l'état actuel des connaissances, les deux méthodes d'information sur les résistances bactériennes, phénotypiques et génotypiques, sont complémentaires.

La détection des déterminants génétiques devrait permettre de contourner la nécessité d'isolement bactérien et d'éviter la dépendance vis-à-vis des conditions de culture. Par ailleurs, le risque lié à la culture de bactéries hautement virulentes s'en trouvera alors réduit. L'avantage est aussi d'obtenir plus facilement des résultats génotypiques sur des micro-organismes qui sont non cultivables, difficilement cultivables ou à croissance lente (Ex : *Mycobacterium tuberculosis*).

II.2 Amplification génique par polymérase chain réaction (PCR) :

La PCR fut inventée par K. Mullis en 1983 et brevetée en 1985. Son principe repose sur l'amplification génique en utilisant de l'ADN polymérase. Il s'agit d'une répllication in vitro de séquences spécifiques d'ADN (MULLIS, 1990).

Cette méthode permet de générer à des dizaines de milliards d'exemplaires un fragment d'ADN particulier (la séquence d'intérêt ou ADN cible) à partir d'un extrait d'ADN (ADN matriciel). La puissance de la PCR repose sur le fait que l'on peut donc amplifier des séquences nucléotidiques à partir de quantités infinitésimales d'extrait d'ADN.

La PCR est donc une technique de purification ou de clonage. A la fin de la réaction terminée, la quantité extrêmement faible d'ADN matriciel contenue dans l'échantillon n'aura pas varié. En revanche, la quantité de la ou des séquences amplifiées (l'ADN d'intérêt) sera très grande (WEIER et al , 1988).

La PCR a connu un tournant décisif avec la découverte de l'ADN polymérase thermostable chez une bactérie : *Thermophilus aquaticus*, elle a permis d'envisager des thermocycleurs ou sont programmables les différentes étapes de toute amplification génique sans perdre l'activité de l'enzyme (EOM et al, 1996).

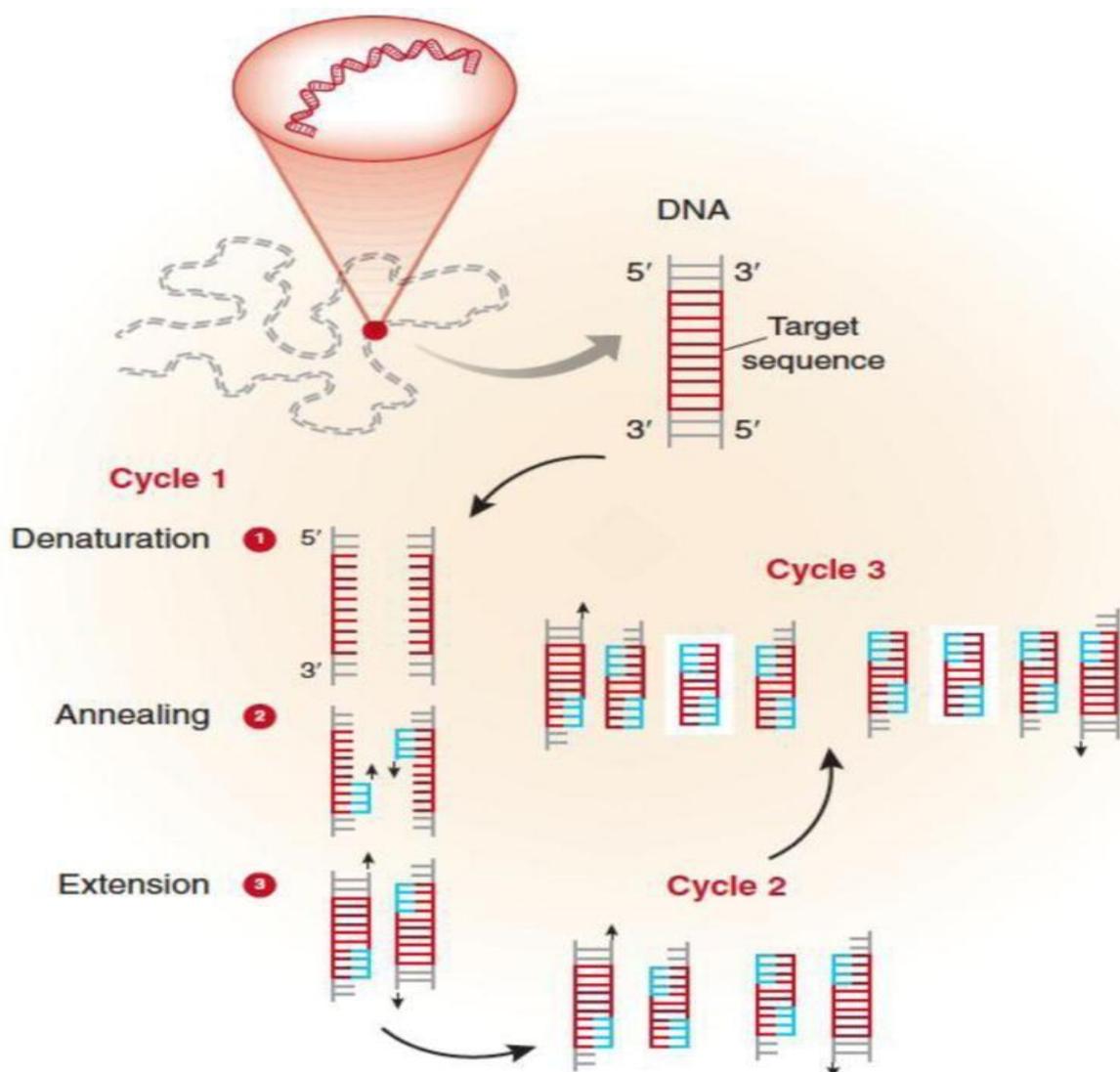


Figure 03 : Différentes étapes et cycles de la technique PCR (INVEST., 2013)

Dans la majorité des laboratoires, la technique PCR reste la plus utilisée. La plupart des tests de sensibilité génotypiques ont été développés sur des combinaisons bactérie-antibiotique pour lesquelles les bases génétiques de la résistance se limitent à une seule ou quelques anomalies génétiques bien caractérisées.

II.2.1 Exemple : Détection génotypique des résistances chez *Staphylococcus aureus* :

Un exemple d'application de la technique PCR est la détection du gène *mecA* pour les staphylocoques. Une détection rapide et fiable de la résistance à la méthicilline des staphylocoques dorés à partir des tests de sensibilité sur isolat obtenu par culture n'est pas sans poser des problèmes.

L'expression de la méthicillino résistance peut être hétérogène et dépendante des conditions de réalisation de la culture. Les techniques phénotypiques peuvent alors surestimer ou sous-estimer la fréquence ou le niveau de résistance. Or, toutes les souches de staphylocoques dorés résistants à la méthicilline produisent une protéine liant la pénicilline (PLP2a) dont le gène chromosomique est *mec* (GEHA et al, 1994).

Ce gène n'est pas présent dans les souches sensibles à la méthicilline. Par conséquent, la détection génotypique du gène *mecA* est devenue le test référence pour la détection et la confirmation de la résistance à la méthicilline (BERGERON et al, 1998) (LOUIE et al, 2000).

Plusieurs études ont montré une excellente corrélation entre la détection par PCR du gène *mecA* et les résultats obtenus par test de sensibilité en micro dilution. La méthode PCR permet aussi de mieux différencier entre *Staphylococcus aureus* de haute résistance et de résistance intermédiaire (LOUIE et al, 2000).

La PCR peut détecter des séquences de gène *mecA* à partir de prélèvements biologiques de pratique courante et directement à partir des flacons d'hémocultures (TENOVER et al, 1998) (BIGNARDI et al, 1996). Cependant, cette détection nécessite une interprétation appropriée car elle peut correspondre à un staphylocoque coagulase négatif, de plus que la présence de variantes de gène *mec* peut faussement négativer la réaction. Ces faux négatifs peuvent être le fait de mutations du gène *mecA* ou l'existence de gènes proches, mais différents, conférant la méthicillino-résistance (STEGGER et al, 2012).

Ce rapport sur *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (MRSA) codant pour un gène « *mecA* » divergent était hautement significatif. Ce gène homologue, désigné par *mecC*, pose des problèmes diagnostiques avec la possibilité d'être diagnostiqué à tort comme *S. aureus* sensible à la méthicilline, avec des conséquences potentielles importantes pour les patients individuels et pour la surveillance du SARM (PATERSON et al, 2014). Inversement, il existe des souches porteuses du gène *mecA* mais phénotypiquement sensibles sur antibiogramme (souches OS-MRSA). La décision dans ces cas est en faveur des tests génétiques (HOSOSAKA et al, 2007) (ANDRADE-FIGUEIREDO et al, 2016).

Actuellement, les recommandations en matière de détection moléculaire de résistances importantes chez les Staphylocoques sont établies par l'EUCAST 2017, qui note que la détection génotypique des gènes *mecA* et *mecC* par PCR doit être entreprise (PICHON et al, 2012) (EUCAST, 2017).

II.3 Hybridation sur puces :

Dans cette étude, nous évaluons pour la première fois le test *Sepsis Flow Chip (SFC)*, qui est un nouveau test diagnostique pour la détection rapide simultanée de la grande majorité des pathogènes sanguins, y compris les bactéries Gram-positives et Gram-négatives et les champignons, dans le même dosage, et pour la détection des gènes de résistance aux antibiotiques les plus courants.

Le test SFC est basé sur une amplification PCR multiplex utilisant des amorces biotinylées suivie d'une hybridation inverse automatique dans des membranes contenant des sondes spécifiques pour détecter les pathogènes les plus importants associés aux infections sanguines et les déterminants de résistance génétique les plus importants dans ces microorganismes. Les signaux positifs sont visualisés via une réaction immuno-enzymatique colorimétrique dans une membrane à puce par la plateforme d'hybridation HS24. La plate-forme d'hybridation HS24 possède une caméra intégrée qui capture l'image de la puce puis est analysée dans la plate-forme par le logiciel *hybrisoft* qui identifie le motif de points qui apparaît sur la membrane. Chaque motif de points est associé à un micro-organisme et les déterminants de la résistance génétique et le logiciel *hybrisoft* fournit à l'utilisateur un résultat. Le test SFC détecte les principaux déterminants de la résistance génétique impliqués dans la résistance à la méthicilline et à la vancomycine chez les pathogènes à Gram positif et les déterminants liés aux mécanismes de

résistance aux β -lactamines tels que les BLSE et la production de carbapénémases chez les bactéries Gram négatif (GALIANA et al, 2017).

Le test est réalisé directement à partir d'une hémoculture positive en utilisant un volume minimum (10 μ l). Cette nouvelle méthode semble très prometteuse en combinant le nombre élevé de pathogènes distincts et de déterminants de la résistance génétique identifiés dans un seul essai. Des recherches supplémentaires devraient être menées pour évaluer l'utilité de ce test en association avec des groupes cliniques multidisciplinaires (intendance), afin que les résultats soient appliqués de manière appropriée à la gestion des processus infectieux des patients (GALIANA et al, 2017).

II.4 Séquençage partiel ou total des gènes :

L'avènement des méthodes de séquençage d'ADN de nouvelle génération a déclenché une nouvelle ère dans la caractérisation moléculaire des écosystèmes environnementaux. Le principal avantage de ces méthodes est qu'elles contournent la PCR et donc, a priori, le besoin de sélectionner des cibles génétiques, telles que des ARGs (Antibiotic Resistance Genes) spécifiques et des éléments génétiques mobiles. Les génomes mélangés dans un échantillon donné (métagénomes) peuvent être séquencés en une seule étape (par exemple, en donnant 10 à 1000 Gb de séquences d'ADN dans une seule voie au séquenceur HiSeq 2500 Illumina™). Les gènes de résistance aux antibiotiques ou autres cibles d'intérêt (Plasmides, transposons, facteurs de virulence...) peuvent ensuite être détectés et quantifiés en cherchant dans des bases de données en ligne à l'aide d'outils publics tels que MGRAST (*Metagenomics Rapid Annotation using Subsystem Technology*) (MEYERF et al, 2008), la base de données intégrée sur le génome microbien (IMG) (MARKOWITZ et al, 2012) ou la base de données complète sur la résistance aux antibiotiques (CARD) (McARTHUR et al, 2013) (LUBY et al, 2016).

II.5 La confrontation génotypique et phénotypique : une adaptation nécessaire à l'interprétation des résultats :

Les techniques de biologie moléculaire ont démontré leur utilité pour confirmer des résistances bactériennes sur des germes isolés en laboratoire et pour détecter des résistances sur divers prélèvements en contexte clinique (FRANKLIN et al, 1999) Ainsi que dans l'environnement (LUBY et al. 2016) ou chez l'animal (SCHMIDT et al 2014)

Le premier avantage des tests de sensibilité par analyse génétique est de pouvoir être réalisé directement sur les prélèvements biologiques, en évitant l'isolement préalable du germe en culture (**CHROMA et al, 2010**).

Cette stratégie opérationnelle est particulièrement importante si on considère le pronostic vital des infections sévères telles que les méningites, les bactériémies ou toute infection nécessitant des traitements antibiotiques prolongés comme les endocardites ou les ostéites ; dans d'autres cas, lorsque les bactéries ont une croissance lente, les génotypes peuvent permettre une identification dans des délais plus courts que les déterminations de phénotype ; et pour certains microbes non cultivables ou difficilement cultivables, seuls les génotypes peuvent être discriminants.

Cependant, dans certaines circonstances, les tests génotypiques sont moins utiles que les tests de sensibilité phénotypique conventionnels. Ils peuvent manquer de sensibilité lorsque plusieurs germes sont présents dans le prélèvement et l'on ne peut chercher que « les cibles » qu'on connaît et dont on dispose de réactifs correspondant. Toute nouveauté chez les bactéries restera mystérieuse le temps qu'elle pose problème, qu'on la cherche et qu'on l'identifie. Ce n'est qu'après tout ce travail de recherche fondamentale que des réactifs adaptés peuvent être élaborés. Différentes analyses sont nécessaires pour chaque antibiotique testé car les divers antibiotiques peuvent être associés à une multitude de gènes cibles ou à un large panel de mutations. En outre, certains antibiotiques ne disposent pas de tests génétiques de résistance correspondants.

Conclusion

Les antibiotiques sont cruciaux dans les soins de santé humains. Ils sont utilisés dans le traitement des maladies infectieuses bactériennes et en prophylaxie des interventions chirurgicales. Les antibiotiques sont également largement utilisés dans les traitements vétérinaires du bétail et des animaux domestiques et comme stimulateurs de croissance en aquaculture. La production et consommation mondiales d'antibiotiques à usage humain est évaluée à 40 milliards de dollars par an et est en augmentation.

Toutefois La résistance bactérienne aux antibiotiques (RBAB) est un sujet préoccupant sur le plan de la prise en charge des infections bactériennes en ville, mais surtout à l'hôpital dans tous les pays du monde. Etudier cette résistance sur antibiogrammes ou à l'échelle physicochimique ou moléculaire est très vaste et difficile, nécessitant un effort multidisciplinaire : sciences fondamentales, centres de références, unités de recherche, laboratoires fabricants de réactifs et d'appareils de diagnostic, secteurs de l'agroalimentaire, domaine vétérinaire, ..., pour donner au microbiologiste médical un protocole opératoire de mise en évidence des résistances, dont il mettra les résultats à la disposition des médecins traitants pour une meilleur prise en charge des patients.

Les techniques phénotypiques de mise en évidence de la RBAB sont recommandées par toutes les sociétés savantes, mais elles ne sont pas toujours faciles à réaliser ni à interpréter. Le fait qu'elles soient basées sur la culture garantissent la disponibilité de la souche pour de plus amples tests, mais retarde la réponse à donner au clinicien, d'autant plus vrai que la bactérie est fastidieuse (*Mycobacterium tuberculosis complex*), ou anaérobies, *Neisseria* pathogènes, ... Dans d'autres cas, la culture est impossible ou difficile (*Treponèmes*, *Mycobacterium leprae*, *Chlamydiae*, *Rickettsies*, *Mycoplasmes*, ...) empêchant l'application de ces méthodes classiques. C'est là tout l'intérêt des méthodes s'affranchissant de la culture : biologie moléculaires (mise en évidence d'acides nucléiques).

Ces nouvelles approches ont révolutionné le diagnostic bactériologique (identification rapide de bactéries dans les prélèvements cliniques et mise en évidence des résistances bactériennes). Elles associent une rapidité tellement utile et une fiabilité assurées par l'automatisme et l'analyse basée sur des systèmes « expert » informatiques garantissant la rapidité, la précision et l'objectivité.

Le vrai challenge pour nous est de disposer d'un budget permettant d'investir dans l'achat du matériel, des équipements et des réactifs nécessaires à leur mise en œuvre, d'une part ; avoir du personnel suffisant et qualifié pour réaliser au quotidien ces nouvelles techniques, d'autre part. Enfin, s'inscrire dans un cadre national et international de d'assurance qualité pérenne.

La communauté mondiale dispose de suffisamment d'outils et de connaissances pour gérer efficacement la résistance aux antimicrobiens et ainsi parvenir à un monde plus sûr et plus sain pour tous. Dans cette optique s'inscrit le rôle du laboratoire de bactériologie qui intervient dans ce domaine à différents niveaux :

- **Niveau 1** : Diagnostic des infections : (Examen direct (ED) et/ou sérologie). Cela permet une prise en charge thérapeutique probablement efficace ; mais cette approche est insuffisante.
- **Niveau 2** : Diagnostic complet des infections bactériennes (ED, culture, tests de sensibilité ou antibiogramme). Dans ce cas, le traitement probabiliste des 2 ou 3 premiers jours, sera adapté en fonction du profil de résistance de la souche impliquée, sauf dans des situations d'impasse
- **Niveau 3** : Associer à ces méthodes classiques, les techniques nouvelles dites de biologie moléculaires : Hybridation, Amplification génique (ADN ou ARN), séquençage, ... Leur intérêt est évident : rapidité, spécificité, sensibilité, ... cependant, elles exigent un investissement colossal (matériel, savoir-faire, locaux, réactifs, contrôles de qualité, mises à jour ...) et ne permettent pas de disposer de la souche responsable de l'infection.

L'idéal est de disposer des moyens classiques et de certains équipements modernes et s'inscrire dans un cadre national, voire international, de collaboration, de pôles d'excellence et d'assurance qualité.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

A

AFSSA., 2006. Usages vétérinaires des antibiotiques. Résistance bactérienne et conséquences pour la santé humaine, Maisons-Alfort.

ANDRADE-FIGUEIREDO M, LEAL-BALBINO TC. CLONAL DIVERSITY AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF STAPHYLOCOCCUS AUREUS: HIGH PREVALENCE OF OXACILLIN- SUSCEPTIBLE MECA-POSITIVE STAPHYLOCOCCUS AUREUS (OS-MRSA) ASSOCIATED WITH CLINICAL ISOLATES IN BRAZIL. BMC MICROBIOL. 2016.

ANDREMONT A., 2000. Impact des antibiotiques sur l'écologie de la résistance bactérienne ,rôle du tube digestif.

ANONYME: EUCAST GUIDELINES FOR DETECTION OF RESISTANCE MECHANISMS AND SPECIFIC RESISTANCES OF CLINICAL AND/OR EPIDEMIOLOGICAL IMPORTANCE. VERSION 2.0. JUILLET 2017.

ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé)
antibiorésistance en pathologie animale. Recl Med Vet

B

BERGERON MG, OUELLETTE M. PREVENTING ANTIBIOTIC RESISTANCE THROUGH RAPID GENOTYPIC IDENTIFICATION OF BACTERIA AND OF THEIR ANTIBIOTIC RESISTANCE GENES IN THE CLINICAL MICROBIOLOGY LABORATORY. J CLIN MICROBIOL 1998.

BIGNARDI GE, WOODFORD N, CHAPMAN A, JOHNSON AP, SPELLER DC. DETECTION OF THE MEC-A GENE AND PHENOTYPIC DETECTION OF RESISTANCE IN STAPHYLOCOCCUS AUREUS ISOLATES WITH BORDERLINE OR LOW-LEVEL METHICILLINRESISTANCE. J ANTIMICROB. CHEMOTHER 1996.

Bignardi GE, Woodford N, Chapman A, Johnson AP, Speller DC. Detection of the mec-A gene and phenotypic detection of resistance in *Staphylococcus aureus* isolates with borderline or low-level methicillinresistance. J Antimicrob. Chemother 1996.

Bosgiraud C. (2003). Microbiologie générale et santé. Association des enseignants de
BOURIN, M., LIEVRE, M., ALLAIN, H., 1993 . Médicaments Antibiotiques. Traité de Chimie Thérapeutique» Vol2. Cours de Pharmacologie 3^{ème} Edition.

BOUSQUET M., TOUTAIN P., 2012. Impact du schéma posologique sur la résistance. *Bulletin des GTV*

BURNICHON N, TEXIER A. L'ANTIBIOGRAMME : LA DETERMINATION DES SENSIBILITES AUX ANTIBIOTIQUES ; DES DE BACTERIOLOGIE. 2003.

[HTTP://MICROCSB.NET/IMG/PDF/ANTIBIOGRAMME_CSB.PDF](http://microcsb.net/img/pdf/antibiogramme_csb.pdf)

C

CALLOP.J, S.LIMAT 2008, Pharmacie clinique et thérapeutique, 2008, 3eme éditions, édition MASSON .

Cattoir V. 2004. Pompe d'efflux et résistance aux antibiotiques chez les bactéries.

Cavallo J D, Fabre R, Jehl F, Rapp C et Garrabé E. (2004). Bêta-lactamines. *EMC-Maladies Infectieuses.*

CHATELLET M-C., (2007). Modalités d'utilisation des antibiotiques en élevage bovin. Th.Méd. Vét. Maisons-Alfort.

Cheymol. G et Duteil. J. (1999). «Pharmacologie intégrée». Paris: De Boeck Université S.A,

CHROMA M, KOLAR M. GENETIC METHODS FOR DETECTION OF ANTIBIOTIC RESISTANCE: FOCUS ON EXTENDED-SPECTRUM B-LACTAMASES. BIOMED PAP MED FAC UNIV PALACKY OLOMOUC CZECH REPUB. 2010 DEC; 154(4):289–296

COLLECTIF, 2008. Résistance des micro-organismes aux agents antibactériens. *In Le Manuel Vétérinaire Merck. 3eme Ed, Paris*

COURVALIN P, LECLERCQ R, BINGEN E. ANTIBIOGRAMME. PARIS. ÉDITION ESKA, 2006.
JEHL F. L'INTERPRETATION PHENOTYPIQUE DE L'ANTIBIOGRAMME. REV FR LAB 2012.

De Lastours V et Fantin B. (2010). Resistance to fluoroquinolones in 2010.

Dibner, J. J., and J. D. Richards. 2005: Antibiotic growth promoters in agriculture.

Dictionnaire médicale, 2012

E

ELHANI D. LES BETA-LACTAMASES A SPECTRE ETENDU : LE DEFI S'ACCENTUE. ANN BIOL CLIN 2012.

Elhani D. Les bêta-lactamases à spectre étendu : le défi s'accentue. *Ann Biol Clin 2012.*

EOM SH, WANG J, STEITZ TA., « STRUCTURE OF TAQ POLYMERASE WITH DNA AT THE POLYMERASE ACTIVE SITE », NATURE, VOL. 382, NO 6588, 18 JUILLET 1996.

Eom SH, Wang J, Steitz TA., « *Structure of Taq polymerase with DNA at the polymerase active site* », *Nature*, vol. 382, n° 6588, 18 juillet 1996.

F

FERRON A. 1994. La résistance des bactéries aux antibiotiques. *In Bactériologie médicale*. 15eme Ed., Paris

FRANKLIN R. COCKERILL III. GENETIC METHODS FOR ASSESSING ANTIMICROBIAL RESISTANCE ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, 1999, VOL. 43, No. 2:

G

GALIANA A, COY J, GIMENO A, GUZMAN NM, ROSALES F, MERINO E, ET AL. (2017) EVALUATION OF THE SEPSIS FLOW CHIP ASSAY FOR THE DIAGNOSIS OF BLOOD INFECTIONS. *PLoS ONE* 12(5): e0177627.

GEHA DJ, UHL JR, GUSTAFERRO CA, PERSING DH. MULTIPLEX PCR FOR IDENTIFICATION OF METHICILLIN RESISTANT STAPHYLOCOCCI IN THE CLINICAL LABORATORY. *J CLIN MICROBIOL* 1994.

GIGUERE S., PRESCOTT JF. BAGGOT JD., et al. (2007). *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*, 4th ed, Blackwell Scientific Publications, Wiley-Blackwell, USA.

Gogny et Puyt, 2001 : Classification des principes actifs. L'arsenal thérapeutique vétérinaire Editions le point vétérinaire 2001.

GUERIN-FAUBLEE V., (2010). Les mécanismes de résistance des bactéries aux antibiotiques. *in: Journées Nationales GTV*, Lille,

GUILLOT J., LAFONT J., CHASLUS E., 1983. Antibiothérapie en médecine vétérinaire .

H

HAENNI M., JOUY E., MADEC J.-Y., LAURENT F. (2012). *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) : un passage entre l'homme et l'animal? *Bulletin épidémiologique, santé animale et alimentation*,

HOSOSAKA Y, HANAKI H, ENDO H, ET AL. CHARACTERIZATION OF OXACILLIN-SUSCEPTIBLE MECA-POSITIVE STAPHYLOCOCCUS AUREUS: A NEW TYPE OF MRSA. *J INFECT CHEMOTHER* 2007.

Hososaka Y, Hanaki H, Endo H, et al. Characterization of oxacillin-susceptible *mecA*-

positive *Staphylococcus aureus*: a new type of MRSA. J Infect Chemother 2007.

<https://resistancebacteriesantibiotiques.wordpress.com/2016/02/02/lecture-dun>

antibiogramme/

J

JEHL F ET COLL. COMMUNIQUE DU CA-SFM / EUCAST. MAI 2014] [WWW.SMAMM.MA](http://www.smamm.ma)

Jehl F et Coll. Communiqué du CA-SFM / EUCAST. Mai 2014] www.smamm.ma

JEHL F, CHABAUD A, GRILLON A. L'ANTIBIOGRAMME : DIAMETRES OU CMI ? JOURNAL DES ANTI-INFECTIEUX 2015.

Jehl F, Chabaud A, Grillon A. L'antibiogramme : diamètres ou CMI ? Journal des Anti-infectieux 2015.

JEHL F, TWIZEYIMANA E. SENSIBILITE DES BACTERIES AUX ANTIBIOTIQUES : LES CMI SONT COMPLEMENTAIRES DE L'ANTIBIOGRAMME. REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - NOVEMBRE 2015 .

Jehl F, Twizeyimana E. Sensibilité des bactéries aux antibiotiques : les CMI sont complémentaires de l'antibiogramme. Revue Francophone des Laboratoires - Novembre 2015 .

K

Kayser, F H; Böttger, E C; Zinkernagel, R M; Haller, O; Eckert, J; Deplazes, P (2008). Manuel de poche de microbiologie médicale. Paris: Flammarion Médecine-Sciences

KESTEMAN AS.,2009. Influence des facteurs associés à une antibiothérapie de type métaglycémique sur les relations pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) de antibiotiques – Conséquences sur les schémas posologiques et sur l'émergence de résistance. Thèse de doctorat en Pharmacologie, Université de Toulouse III.

Konig, C., H. P. Simmen, and J. Blaser. 1998. Bacterial concentrations in pus and infected peritoneal fluid--implications for bactericidal activity of antibiotics. J Antimicrob Chemother

KULAH C, AKTAS E, COMERT F, OZLU N AKYAR I, ANKARALI H. DETECTING IMPENEM RESISTANCE IN ACINETOBACTER BAUMANNII BY AUTOMATED SYSTEMS (BD PHOENIX, MICROSCAN WALKAWAY, VITEK 2); HIGH ERROR RATES WITH MICROSCAN WALKAWAY. BMC INFECT DIS (2009).

Kulah C, Aktas E, Comert F, Ozlu N Akyar I, Ankarali H. Detecting imipenem

resistance in *Acinetobacter baumannii* by automated systems (BD Phoenix, Microscan WalkAway, Vitek 2); high error rates with Microscan WalkAway. *BMC Infect Dis* (2009).

L

LECLERCQR, CANTON R, BROWN DFJ, ET AL. EUCAST EXPERT RULES IN ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING. *CLINMICROBIOL INFECT* 2013.

LOUIE L, MATSUMURA SO, CHOI E, LOUIE M, SIMOR AE. EVALUATION OF 3 RAPID METHODS FOR DETECTION OF METHICILLIN-RESISTANCE IN *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*. *J CLIN. MICROBIOL.* 2000.

Lozniewski A, Rabaud C et Nancy. (2010). Résistance bactérienne aux antibiotiques.

LUBY E, IBEKWE AM, ZILLES J, PRUDEN A. ANTIBIOTICS IN AGROECOSYSTEMS: MOLECULAR METHODS FOR ASSESSMENT OF ANTIBIOTIC RESISTANCE IN AGRICULTURAL ECOSYSTEMS: PROSPECTS AND CHALLENGES. STATE OF THE SCIENCE. *JOURNAL OF ENVIRONMENTAL QUALITY, SPECIAL SECTION*, 2016; pp 441-453.

Luby E, Ibekwe AM, Zilles J, Pruden A. Antibiotics in Agroecosystems: Molecular Methods for Assessment of Antibiotic Resistance in Agricultural Ecosystems: Prospects and Challenges. *State of the Science. Journal of Environmental Quality, Special Section*, 2016; pp 441-453.

Lullann & Mohr, 2003: Atlas de poche de pharmacologie, 2003, 3eme éditions, édition MEDICINE-SCIENCE FLAMMARION

M

MADEC J.-Y., 2012. Antibiorésistance : le passage Animal-Homme, mythe ou réalité? *Bulletin épidémiologique, santé animale et alimentation*

Maiti SN, Kamalesh Babu RP et Shan R. (2006). Overcoming Bacterial Resistance: Role of β -Lactamase Inhibitors. *Topics in Heterocyclic Chemistry*.

MARCEL JP. L'ANTIBIOGRAMME ET SON IMPACT MEDICAL. *ANTIBIOTIQUES ; VOL 7, N° 1 - FÉVRIER 2005*.

MARKOWITZVM, CHEN IMA, PALANIAPPAN K, CHU K, SZETO E. 2012. *IMG: THE INTEGRATED MICROBIAL GENOMES DATABASE AND COMPARATIVE ANALYSIS SYSTEM*. *NUCLEIC ACIDS RES.* 2012 ; 40:D115–D122.

MARTEL J., 1996. *La résistance aux antimicrobiens - Antibiothérapie vétérinaire, Quel avenir?* Editions Virbac, Paris,

MCARTHUR AG, WAGLECHNER N, NIZAM F, YAN A, AZAD MA, BAYLAY AJ ET AL. THE COMPREHENSIVE ANTIBIOTIC RESISTANCE DATABASE. *ANTIMICROB. AGENTS CHEMOTHER.* 2013;57:3348–3357.

MEYERF, PAARMANN D, D'SOUZA M, OLSON R, GLASS EM, KUBAL M ET AL. THE METAGENOMICS RAST SERVER: A PUBLIC RESOURCE FOR THE AUTOMATIC PHYLOGENETIC AND FUNCTIONAL ANALYSIS OF METAGENOMES. *BMC BIOINF.* 2008.

MeyerF, Paarmann D, D'Souza M, Olson R, Glass EM, Kubal M et al. The metagenomics RAST server: A public resource for the automatic phylogenetic and functional analysis of metagenomes. BMC.

Moulin & Coquerel, 1998: Pharmacologie connaissance et pratique, 2002, 2ème éditions, édition MASSON,

MULLIS KB. THE UNUSUAL ORIGIN OF THE POLYMERASE CHAIN REACTION. *SCIENTIFIC AMERICAN.* 1990.

MUYLAERT A., MAINIL J.G. 2012 Résistances bactériennes aux antibiotiques : les mécanismes et leur « contagiosité »

NEELY AN., HOLDER IA., 1999. Antimicrobial resistance. *Burns,*

P

PATERSON G. K., HARRISON E. M ET HOLMES M. A. (2014). THE EMERGENCE OF MECC METHICILLIN-RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS. *TRENDS. MICROBIOL.*

Paterson G. K., Harrison E. M et Holmes M. A. (2014). The emergence of mecC methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Trends. Microbiol.*

PERRIN P., 2012. *Suivi de l'antibiorésistance au niveau d'un laboratoire en Europe.*

PERROT V. 1998. Une évolution sans doute réversible.

PHILIPPON A. (2010). *Résistance des bactéries aux antibiotiques.* Cours de la Faculté Philippon, A., Espace étudiant, in cours de bactériologie générale, [http : //www.microbesedu.org/etudiant/antibio1.html](http://www.microbesedu.org/etudiant/antibio1.html), Editor 2016.

PICHON B, HILL R, LAURENT F, LARSEN AR, SKOV RL, HOLMES M, EDWARDS GF, TEALE C, KEARNS AM. DEVELOPMENT OF A REAL-TIME QUADRUPLEX PCR ASSAY FOR SIMULTANEOUS DETECTION OF NUC, PANTON-VALENTINE LEUCOCIDIN (PVL), MECA AND HOMOLOGUE MECALGA251. *J ANTIMICROB CHEMOTHER.* 2012; 67:2338-41

Pieri François et Serge Kirkiacharia 1986. Pharmacologie et thérapeutique

PUYT. J-D .GUERIN F .2006. Médicaments anti-infectieux en médecine vétérinaire. Bases de l'antibiothérapie.

Q

QUENTIN-NOURY C. AUTOMATISATION DE L'ANTIBIOGRAMME AU LABORATOIRE DE BACTERIOLOGIE. REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES. VOLUME 2016.

RICHARD Y., GUILLOT J., LAFONT J., 1982. Antibiothérapie, antibiorésistance et écologie microbienne. *Rev. Med. Vet*

Robert O. (2000). Résistance aux antibiotiques. Fondation pour la recherche médicale

S

SCHMIDTGV., FOLKESSON SA, ANGEN-OLSEN JE. (2014). DEVELOPMENT OF METHODS FOR GENETIC ASSESSMENT OF ANTIBIOTIC RESISTANCE IN ANIMAL HERDS. KGS. LYNGBY: TECHNICAL UNIVERSITY OF DENMARK (DTU).

SchwarzS et Chaslus-DanclaE(2001): «Use of antimicrobials in veterinary medicine and mechanism of resistance».

SEKHSOKH Y., CHADLI M., EL HAMZAOUI S.A. FREQUENCE ET SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES DES BACTERIES ISOLEES DANS LES URINES. MEDECINE ET MALADIES INFECTIEUSES. 2008.

SEYDINA M. DIENE. DETERMINATION DE LA SENSIBILITE ET DE LA RESISTANCE DES BACTERIES AUX AGENTS ANTIMICROBIENS. ASSOCIATION DES ENSEIGNANTS DE MICROBIOLOGIE ET D'IMMUNOLOGIE DES FACULTES DE PHARMACIE (WWW.AEMIP.FR). 2016.

SMITH J., LEWIN C.1993. Mechanisms of antimicrobial resistance and implication for epidemiology. *Vet.*

Soulsby, L. 2007: Antimicrobials and animal health: a fascinating nexus. *J Antimicrob Chemother*

STEGGER M, ANDERSEN PS, KEARNS A, PICHON B, HOLMES MA, EDWARDS G, LAURENT F, TEALE C, SKOV R, LARSEN AR. RAPID DETECTION, DIFFERENTIATION AND TYPING OF METHICILLIN-RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS HARBOURING EITHER MECA OR THE NEW MECA HOMOLOGUE MECALGA251. *CLIN MICROBIOL INFECT.* 2012.

Stora, 2010: pharmacologie B.P, 2010,4eme éditions, édition PORPHYTE,

T

TENOVER FC, LANCASTER MV, HILL BC, STEWARD CD, STOCKER SA, HANCOCK GA, ET AL. CHARACTERIZATION OF STAPHYLOCOCCI WITH REDUCED SUSCEPTIBILITIES TO VANCOMYCIN AND OTHER GLYCOPEPTIDES. *J CLIN. MICROBIOL.* 1998.

TEUBER M., 2001. Veterinary use and antibiotic resistance. *Curr Opin Microbiol*

THE EUROPEAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING. BREAKPOINT TABLES FOR INTERPRETATION OF MICs AND ZONE DIAMETERS. VERSION 7.1, 2017. [HTTP://WWW.EUCAST.ORG](http://www.eucast.org).

TOUTAIN PL., 2007. Le médicament vétérinaire et le médicament humain : similitudes, différences et enjeux de santé publique. *In Congrès de physiologie, pharmacologie et thérapeutique.* Toulouse

W

WEIER HU, GRAY JW. A PROGRAMMABLE SYSTEM TO PERFORM THE POLYMERASE CHAIN REACTION. *DNA.* 1988.

Y

YALA. D., MERAD A.S., MOHAMEDI. D.,(2001) .Classification et mode d'action des antibiotiques, Médecine du Maghreb

Webliographie :

Burnichon N, Texier A. L'antibiogramme : la détermination des sensibilités aux antibiotiques ; **DES de bactériologie.** 2003.

http://microcsb.net/IMG/pdf/Antibiogramme_csb.pdf

LES ANTIBIOTIQUES, UN MEDICAMENT PAS COMME LES AUTRES IN : DOSSIER THEMATIQUE « BIEN UTILISER LES ANTIBIOTIQUES » [EN LIGNE], CONSULTE LE **08 JUIN 2012.** URL: <http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Antibiotiques/Bien-utiliserles->

PHILIPPON, A., ESPACE ETUDIANT, IN COURS DE BACTERIOLOGIE GENERALE, [HTTP : //WWW.MICROBESEDU.ORG/ETUDIANT/ANTIBIO1.HTML](http://www.microbesedu.org/etudiant/antibio1.html), EDITOR 2016

Jehl F et Coll. Communiqué du CA-SFM / EUCAST. Mai 2014] www.smamm.ma
<https://resistancebacteriesantibiotiques.wordpress.com/2016/02/02/lecture-dun-antibiogramme/>

J Invest Dermatol. 2013 [EN LIGNE], CONSULTE LE 20 NOVEMBRE 2020.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4102308/figure/F1/>

Web-source n° 1 :[EN LIGNE], CONSULTE LE 20 NOVEMBRE 2020. lesantibiotiques.e-
monsite.com/pages/action-des-antibiotiques/ii-2-cmi-definition-et-calcul.html

Résumé:

Les antibiotiques sont considérés comme une révolution de la médecine humaine du 20^{ème} siècle, et dès leur introduction dans le traitement des maladies infectieuses, on a assisté à une émergence, de la part des bactéries, des moyens de résister à ces traitements. Cette résistance est un phénomène naturel, mais qui est accéléré par l'usage intempestif des antibiotiques chez l'homme et en agroalimentaire.

La situation actuelle est que la résistance bactérienne est un problème de santé publique dans tous les pays. Des situations d'impasse thérapeutique ne sont pas exceptionnelles notamment dans les établissements de santé ou des bactéries comme *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, entérobactéries productrices des bêta-lactamases et *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline, sont à l'origine de l'excès de la morbi-mortalité.

L'Algérie doit encore faire des efforts en matière de connaissance et des mesures à prendre au quotidien pour juguler ce phénomène et préserver l'activité des antibiotiques.

Par conséquent, nous avons jugé qu'il est important de rappeler cette problématique par une revue sur les antibiotiques, leurs modes d'action et les mécanismes de résistance ainsi que les moyens déployés par les microbiologistes pour les mettre en évidence. Le but essentiel est une bonne prise en charge des patients et la participation de tous les acteurs de santé à la lutte contre les bactéries multi-résistants dans notre pays.

Mots clés :

Antibiotique- Résistance bactérienne - Mécanismes –Méthodes de détection-Antibiogramme.

Abstract:

Antibiotics are considered as the revolution of medicine in the 20th century, and as soon as they were introduced to the treatment of infectious diseases, bacteria have developed means of resistance to these treatments. This resistance is a natural phenomenon, but it is accelerated by anarchic use of antibiotics.

The current situation is that bacterial resistance is a public health problem in all countries. Therapeutic stalemate situations are not exceptional, especially in health care institutions, or bacteria such as *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, beta-lactamases-producing enteric bacteria and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* are at the origin of excess morbidity, mortality.

Algeria still has to make efforts in terms of knowledge and daily measures to curb this phenomenon and preserve the activity of antibiotics.

Therefore, we saw that it is important to recall this issue through a review of antibiotics, their modes of action, resistance mechanisms and the means deployed by microbiologists to detect them. The main goal is a good care of patients and the participation of all health actors in the fight against multi-resistant bacteria in our country.

Keywords:

Antibiotic - Bacterial resistance - Mechanisms – Detection methods-antibiogramm.

ملخص:

تعتبر المضادات الحيوية ثورة في الطب البشري في القرن العشرين، ومنذ إدخالها في علاج الأمراض المعدية، رأينا ظهور وسائل مقاومة هذه العلاجات من جانب البكتيريا. هذه المقاومة هي ظاهرة طبيعية، لكنها تتسارع بسبب الاستخدام غير المناسب للمضادات الحيوية في البشر وفي صناعة الأغذية.

Pseudomonas aeruginosa الوضع الحالي هو أن المقاومة البكتيرية هي مشكلة صحية عامة في جميع البلدان. حالات المأزق العلاجي ليست استثنائية، لا سيما في المؤسسات الصحية حيث البكتيريا مثل والمكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين، *Acinetobacter baumannii* و *aeruginosa* هي سبب زيادة المرض. -معدل الوفيات.

لا يزال يتعين على الجزائر بذل جهود من حيث المعرفة والتدابير التي يتعين اتخاذها بشكل يومي للحد من هذه الظاهرة والحفاظ على نشاط المضادات الحيوية.

لذلك، اعتبرنا أنه من المهم التذكير بهذه المسألة من خلال مراجعة المضادات الحيوية، وطرق عملها وآليات مقاومتها وكذلك الوسائل التي يستخدمها علماء الأحياء الدقيقة لإبرازها. الهدف الرئيسي هو رعاية جيدة للمرضى ومشاركة جميع الجهات الصحية الفاعلة في مكافحة البكتيريا متعددة المقاومة في بلدنا

الكلمات المفتاحية: مضاد حيوي -مقاومة جرثومية -آليات طرق كشف -مضاد حيوي