

Université de Jijel

Faculté des Sciences Exactes et Sciences
de la Nature et de La vie

Département de Biologie Moléculaire et
Cellulaire

جامعة محمد الصديق بن يحيى
كلية علوم الطبيعة والحياة
المسكنة
رقم الجرد : 1604



جامعة جيجل

كلية العلوم الدقيقة وعلوم الطبيعة والحياة

قسم البيولوجيا الجزيئية والخلوية

Mémoire de fin d'études pour l'obtention du diplôme des études supérieures en biologie

Option : Microbiologie

Intitulé

Etude d'effet de l'association des antibiotiques
sur la croissance bactérienne

Membres de Jury :

Examineur : M^{lle} LAGGOUNE. S

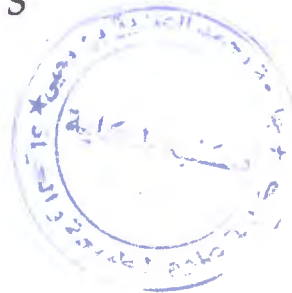
Encadreur : M^{me} ROULA. S

Présenté par :

Chebbah Houria

Yanouche Karima

Menhour Sihem



Année Universitaire : 2009- 2010

Remerciement

Tous d'abord, nous remercions, Dieu, le tout puissant de nous avoir tout donné en particulier la santé, la volonté et la patience durant ces 4 années d'étude afin d'établir ce présent mémoire.

Nous tenons à exprimer notre vif remerciement pour ceux qui ont contribué à ce travail de près ou de loin et particulièrement :

M^{me} Roula Sadjia notre encadreur pour toute son aide et conseil, ainsi que pour sa grande patience et sa gentillesse, et de son soutien durant toute la préparation de notre mémoire.

M^{lle} Laggoune Souhila examinatrice d'avoir accepté de juger le contenu de notre mémoire. Nous sommes très honorés de sa présence, qu'elle trouve ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

Nous sollicitons, les enseignants du département de Biochimie-Microbiologie de Jijel, particulièrement nos professeurs qui ont dédoublé leurs efforts pour nous transmettre le savoir, le savoir faire et le savoir-être durant notre cursus de formation, nous sollicitons encore une fois d'accepter nos humbles remerciements.

Nous n'omettons pas de remercier nos parents respectifs, de nous avoir encouragé et conseillé, aidé et soutenu moralement et matériellement, nous embrassons leurs mains et nous implorons toujours leur bénédiction.

Un immense merci à nos chers amis et collègues pour leur affectation, leur amitié et leur fidélité.

Merci, encore merci à toutes et à tous.

Houria

Karima

Sihem

Liste des abréviations

ADN: Acide désoxyribonucléique.

ARNm : Acide ribonucléique messenger.

ARNt : Acide ribonucléique de transfert.

D-Ala-D-Ala: D-alanine-D-alanine.

CI 50% : Concentration Inhibitrice 50%.

CMB: Concentration Minimale Bactéricide.

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice.

cfu : Colonies Formant Unité.

DHFA : Acide dihydrofolique.

DHPA : Dihydroptéroate.

FIC : Fraction de Concentration Inhibitrice.

Méti R : Mécilline Résistance.

P10 : Protéine 10.

PABA : Acide para-aminobenzoïque.

PLP : Protéine Liant Pénicillines.

µg : Microgramme.

ml : Millilitre.

% : Pourcentage.

Listes des tableaux et des figures

Les tableaux :

Tableau 1 : Classification des antibiotiques	09
Tableau2 : Exemples de résistance acquise par modification de la cible	15

Les figures :

Figure1 : Résumé des principaux mécanismes d'action des agents antimicrobiens.....	08
Figure2 : La méthode de diffusion en gélose détermine l'efficacité des agents antimicrobiens	25
Figure3 : Détermination de la concentration minimale inhibitrice	27
Figure4 : Les différents effets possibles des associations d'antibiotiques mis en évidence par diffusion en gélose	28

Sommaire

Introduction	01
Chapitre I : Généralités sur les antibiotiques	
I.1- Définition.....	03
I.2- Historique.....	03
I.3- Origine des antibiotiques.....	03
I.3-1- Antibiotiques d'origine naturelle.....	03
I.3-2- Antibiotiques d'origine synthétique.....	04
I.3-3- Antibiotiques d'origine semi-synthétique.....	04
I.4- Classification des antibiotiques selon leur mode d'action.....	04
I.4-1- Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse de la paroi.....	04
I.4-2- Antibiotiques agissant sur la membrane plasmique.....	05
I.4-3- Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique.....	05
I.4-4- Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse des acides nucléiques.....	07
I.4-5- Antibiotiques agissant sur le métabolisme intermédiaires.....	08
I-5- Action des antibiotiques.....	11
I-6- Choix des antibiotiques pour le traitement	11
Chapitre II : La résistance aux antibiotiques	
II.1- Notions.....	12
II.2- Causes de la résistance aux antibiotiques.....	12
II.3- Modalité d'acquisition de la résistance.....	12
II.4- Mécanismes de la résistance.....	13
II.4-1- Destruction enzymatique de l'antibiotique.....	13
II.4-2- Diminution (ou perte) de la perméabilité vis-à-vis de l'antibiotique.....	14
II.4-3- Modifications de la cible.....	14
• Modifications du précurseur de peptidoglycane.....	14
• Modifications du ribosome.....	14
• Modifications de l'ARN polymérase.....	15
• Modifications des enzymes impliquées dans la synthèse des folates.....	15
II.4-4- Excrétion de l'antibiotique par un mécanisme d'efflux.....	15
Chapitre III : Association des antibiotiques	
III.1- Action d'association des antibiotiques.....	16
III.2- Lois de Jawetz et Gunisson.....	16
III.3- Raisons principales de l'utilisation d'une association d'antibiotiques.....	16

III.3-1- Elargir le spectre antimicrobien.....	16
III.3-2- Prévention de l'émergence de souches résistantes.....	17
III.3-3- Effet synergique d'une association.....	17
III.4- Mécanismes de l'association des antibiotiques Synergiques.....	18
III.4-1- Inhibition d'un mécanisme de résistance bactérienne.....	18
III.4-2- Association d'agents actifs au niveau de la paroi.....	19
III.4-3- Association d'un agent actif sur la paroi bactérienne.....	19
III.4-4- Inhibition d'une même voie métabolique à différents niveaux.....	20
III.5- Associations d'antibiotiques antagonistes.....	21
III.5-1- Association d'antibiotiques agissant au niveau du ribosome.....	21
III.5-2- Association d'une fluoroquinolone à un autre antibiotique.....	21
III.6- Avantages et inconvénients de l'association des antibiotiques.....	22
Chapitre IV : Etude de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques	
IV.1- Notions.....	24
IV.1-1- Concentration minimale inhibitrice (CMI).....	24
IV.1-2- Concentration minimale bactéricide (CMB).....	24
IV.1-3- Concentration inhibitrice 50% (CI 50%).....	24
IV.1-4- Bactériostase.....	24
IV.1-5- Bactéricidie.....	24
IV.2- Détermination de la sensibilité des germes aux antibiotiques (antibiogramme).....	24
IV.2-1- Méthode de diffusion.....	25
IV.2-2- Méthode de dilution.....	26
Méthode de dilution en bouillon.....	26
• Détermination de la concentration minimale inhibitrice.....	26
• Détermination de la concentration minimale bactéricide.....	28
IV.3- Etude de l'effet d'une association.....	28
IV.3-1- Méthode de diffusion sur gélose.....	28
IV.3-2- Méthode de carrés (Echiquier).....	29
Conclusion	30
Références bibliographiques	32

Introduction

Introduction

Les maladies infectieuses telles que la tuberculose, les pneumonies d'origine bactérienne ou encore les septicémies ont longtemps représenté la principale cause de morbidité et de mortalité dans le monde, en particulier chez les jeunes enfants. Ceci reste vrai actuellement dans les pays du tiers-monde.

Cependant, on peut attribuer le recul spectaculaire en quelques décennies de la mortalité infectieuse, surtout dans les pays industrialisés, à plusieurs facteurs parmi lesquels les antibiotiques ont une place prépondérante.

Ceux-ci ont été d'abord décrits comme des substances naturelles issues d'un micro-organisme inhibant la croissance d'un autre micro-organisme. Cependant, le terme actuel d'antibiotique a été défini en 1942 par Selman Waksman comme un dérivé produit par le métabolisme des micro-organismes possédant une activité antibactérienne à faible concentration et n'ayant pas de toxicité pour l'hôte [1].

En effet, la découverte des antibiotiques qui s'est cristallisée dans les années quarante par l'utilisation avec succès chez l'homme des sulfamides et de la pénicilline G a suscité un grand espoir chez les patients et les médecins car ils ont permis de traiter efficacement les maladies infectieuses d'origine bactérienne. Toutefois, cet espoir s'est amoindri lorsque les premiers signes de résistance au traitement par les antibiotiques sont apparus, parfois de façon spectaculaire. En 1938, toutes les souches de *Neisseria gonorrhoeae* étaient sensibles au traitement, dès 1948, à peine 20 % le demeuraient. Aussi, *Staphylococcus aureus* est exemplaire puisque la déception fut à la mesure des espoirs suscités par la pénicilline. En 1941, moins de 1 % des souches isolées étaient résistantes à la pénicilline ; dès 1946, 14 % des souches étaient résistantes et bientôt 38 % en 1947. Actuellement, près de 90 % des souches isolées sont résistantes [2].

La rapide montée en puissance des germes résistants qui est actuellement observée est liée d'une part à des mécanismes de propagation des gènes de résistance aux antibiotiques parmi les micro-organismes, et d'autre part à l'utilisation massives des antibiotiques qui, en détruisant les bactéries sensibles des flores commensales de l'homme et des animaux, sélectionnent des bactéries résistantes, c'est le cas de résistance des staphylocoques et des klebsielles très répandus en raison de leur portage humain naturel et asymptomatique. Ainsi, l'usage intensif d'antibiotiques dans les élevages d'animaux sélectionne des souches multirésistantes dans les flores commensales de ces animaux, souches qui ensuite se propageront chez l'homme. Ceci est également illustré par l'extrême résistance aux antibiotiques des bactéries isolées en milieu

hospitalier souvent responsables d'infections nosocomiales. Plus inquiétante encore, est l'apparition de résistances chez des germes très courants responsables d'infections communautaires et autre fois très sensibles, tels que les pneumocoques, les staphylocoques, les hémophiles ou les gonocoques [1] [3] [4].

Il est important donc d'intervenir, afin de conter cette progression de la résistance des bactéries pathogènes aux antibiotiques, car elle conduit avec l'apparition des infections mixtes à plusieurs germes, à l'échec de certaines antibiothérapies.

Pour cela, le changement du traitement basé sur la monothérapie par l'addition d'un deuxième antibiotique ou plus (la multithérapie), connue sous l'appellation d'**association des antibiotiques**, peut apporter une grande solution au traitement [5].

Notre travail consiste en une synthèse bibliographique sur les antibiotiques, la résistance des bactéries à ces derniers et à exposer les différents types d'association des antibiotiques et l'intérêt bénéfique de l'association de type synergie.

I.1- Définition

Les antibiotiques sont des substances utilisées en thérapeutique élaborées par des espèces variées de micro-organismes (bactéries, levures et actinomycètes) ainsi que certains produits de synthèse chimique, possédant une activité antimicrobienne à faible dose de l'ordre du $\mu\text{g}/\text{ml}$ qui inhibent la croissance des micro-organismes (effet bactériostatique) ou les détruire (effet bactéricide) sans affecter l'hôte [6] [7] [8] [9].

I.2- Historique

La pénicilline, premier antibiotique à usage thérapeutique, fut réellement découverte en 1896 par un étudiant français Ernest Duchesne, mais son travail fut oublié.

L'ère véritable des antibiotiques commença en 1929 lorsqu' Alexander Flemming fit cette observation apparemment anodine :

- sur une boîte de Pétriensemencée avec des *Staphylococcus*, la présence de quelques colonies d'une moisissure du genre *Penicillium*, un contaminant provoque une inhibition de la croissance des bactéries mises en culture. Il en déduisit que ce champignon sécrétait une substance bactériostatique susceptible d'être utilisée en thérapeutique ; il cultiva en masse le *Penicillium* et montra que ses extraits étaient bactéricides sans être toxiques pour les cellules animales. Il proposa d'appeler pénicilline le principe actif de ces filtrats [10] [11] [12].

I.3- Origine des antibiotiques

Les agents chimiothérapeutiques peuvent être synthétisés par des micro-organismes ou par méthodes chimiques indépendantes de l'activité microbienne [5] [13].

I.3-1- Antibiotiques d'origine naturelle

Seuls certains antibiotiques sont naturels, c'est-à-dire, en totalité ils sont synthétisés par des micro-organismes dont principalement des bactéries Actinomycétales du genre *Streptomyces* et des moisissures des genres *Penicillium* et *Cephalosporium* [14].

Parmi ces antibiotiques on a les pénicillines G et V, la gentamicine et la tobramycine (aminosides), et les sulfazécines (monobactames naturels) [15].

I.3-2- Antibiotiques d'origine synthétique

Les antibiotiques peuvent également être synthétiques, ils sont alors entièrement produits par voie chimique, tels que l'acide nalidixique (quinolones), le chloramphénicol et les monobactames de synthèse (aztéonam) [14] [7].

I.3-3- Antibiotiques d'origine semi-synthétique

Ce sont des antibiotiques naturels ayant subi une modification par l'addition de groupes chimiques supplémentaires, dans le but de les rendre moins sensibles à l'inactivation par les organismes pathogènes [5]. Parmi ces antibiotiques on peut citer toutes les céphalosporines, l'amikacine et la tobramycine et des kanamycines [15].

I.4- Classification des antibiotiques selon leur mode d'action

On peut classer les antibiotiques en fonction de leur mode d'action comme suit :

I.4-1- Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse de la paroi

Le peptidoglycane est un polymère réticulé fait de chaînes polysaccharidiques reliées par des peptides, cette molécule n'existe que chez les bactéries et assure la rigidité de leur paroi.

Lorsque les bactéries sont en phase de croissance, il existe simultanément des phénomènes de synthèse et de destruction du peptidoglycane. L'équilibre entre ces deux phénomènes est rompu par les antibiotiques [16].

Exemple des antibiotiques agissant sur la synthèse de peptidoglycane :

Les Béta-latamines

Cette famille possède en commun un cycle beta-lactame qui est leur site actif. Elle comprend plusieurs groupes d'antibiotiques dont deux sont essentiels, les pénicillines et les céphalosporines [17] [18].

Ces antibiotiques présentent un analogue structural avec la terminaison D-Ala-D-Ala du précurseur de peptidoglycane. Elles se fixent de manière covalente sur des protéines membranaires, appelées protéines de liant à pénicillines (PLP). Ces protéines sont des enzymes impliquées dans la phase finale de la synthèse du peptidoglycane, c'est-à-dire l'étape de polymérisation à partir de sous-unités d'un disaccharide peptide.

L'activité enzymatique des PLP est inhibée par leur liaison avec les béta-lactamines. Les béta-lactamines ont un effet bactéricide sur les bactéries en voie de croissance.

Pour un antibiotique donné, l'activité antibactérienne ne s'exerce que vis-à-vis de certaines espèces bactériennes, ce qui définit son spectre d'activité, par exemple le groupe de pénicillines G est actif sur les bactéries à Gram positif et les coques à Gram négatif [19] [20].

Aussi, les céphalosporines qui sont classés en trois générations, sont tous des produits à large spectre, mais dont l'intérêt réside surtout dans leur activité sur les bacilles à Gram négatif.

Les glycopeptides, la fosfomycine et la bacitracine sont également des inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane [7].

I.4-2- Antibiotiques agissant sur la membrane plasmique

La membrane cytoplasmique est formée de deux couches peptidiques enserrant une couche lipidique centrale de structure lamellaire joue le rôle d'une barrière sélective chargée de maintenir constante la composition interne de la cellule. Si l'intégrité fonctionnelle de la membrane est interrompue, la cellule va se vider de son contenu (nucléotides, protéines, ions...) et mourir [18].

Certains antibiotiques, en particulier les antibiotiques polypeptidiques, influent sur la perméabilité de la membrane plasmique. Ces modifications engendrent la rupture de la membrane et, par conséquent, la perte d'importants métabolites cellulaires [21].

Les polymixines, les polyènes et les imidazoles sont des exemples d'antibiotiques agissant sur la membrane plasmique. Une fois celles-ci rompue, la fuite des substances intracellulaires provoque la mort de la bactérie [22].

Les polymixines se fixent sur les membranes bactériennes (en particulier la membrane externe des bactéries à Gram négatif) et les désorganisent. L'antibiotique le plus utilisé est la colistine (la polymixine E), elle n'agit que sur les bacilles à Gram négatif (y compris *Pseudomonas aeruginosa*), et reste ce pendant inactive sur *Proteus*, *Providencia* et *Serratia* ainsi que les *bactéroïdes* [16].

I.4-3- Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique

Au cours de la synthèse protéique, les ribosomes sont les organites responsables de la traduction de l'ARN messager et de l'assemblage des acides aminés en protéines.

Cibler les ribosomes, c'est perturber le processus de 80 S (une sous-unité de 60 S et une de 40 S), alors que les cellules procaryotes contiennent des ribosomes 70 S (une sous-unité de 50 S et une de 30 S). C'est sur cette distinction que repose la toxicité sélective des antibiotiques qui visent la synthèse protéique [21].

Parmi les antibiotiques inhibant cette synthèse, on compte :

a- Phénicol

Ce groupe est relativement limité. Son représentant le plus courant est le chloramphénicol [23].

Le chloramphénicol produit à l'origine par *Streptomyces venezuelae*, il est actuellement fabriqué par synthèse chimique. C'est un antibiotique à large spectre, active sur les bacilles tels que *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Shigella*, *Proteus*, *Clostridium* et *Listeria*, les cocci tels que streptocoques, pneumocoques et staphylocoques, les actinomycètes, les rickettsies et les Chlamydiacées, mais il engendre une toxicité pour l'hôte relativement importante qui limite son usage [7] [16] [24].

Ces antibiotiques bactériostatiques bloquent la synthèse des protéines en se fixant à la sous-unité 50 S du ribosome, ce qui inhibe la formation de liaisons peptidiques. En effet, ils préviennent l'attachement de l'acide aminé du complexe acide aminé-ARN de transfert à son site de fixation sur le ribosome, ce qui empêche l'enzyme peptidyltransférase de former la liaison peptidique [25].

b- Macrolides et antibiotiques apparentés

C'est un groupe d'antibiotiques ayant un cycle lactone associé à un ou plusieurs glucides. Leur substance type est l'érythromycine, qui est habituellement bactériostatique [14] [5].

Les lincosamines de formule différente et ne comportent pas de cycle lactone s'apparentant aux macrolides par leur spectre et leur mode d'action voisins. Mentionnons deux produits, la lincomycine et la clindamycine [26].

L'érythromycine réagit également avec la sous-unité 50 S du ribosome en empêchant le déplacement du ribosome sur l'ARN m. La plupart des agents qui inhibent la synthèse protéique présentent un large spectre d'action mais pas l'érythromycine. En effet, l'érythromycine ne pénètre pas la paroi cellulaire des bactéries à Gram positif [21].

c- Aminosides (aminoglycosides)

Les aminosides sont des antibiotiques composés d'un petit nombre de sucres aminés (oligosaccharides). Ces antibiotiques à large spectre sont actifs sur les bactéries à Gram positif (staphylocoques, pneumocoques ...) et à Gram négatif (*Salmonella*, *Shigella*, *Haemophilus*,

Brucella ...), les mycobactéries ainsi que d'autres organismes tels que les tréponèmes et les leptospires [7] [1] [27].

La streptomycine, isolée de *Streptomyces griseus*, est un bel exemple d'antibiotiques importants. Elle a été l'antibiotique le plus célèbre après la découverte de la pénicilline, car il s'agissait de la première substance bactéricide qui manifestait une activité efficace lors du traitement d'une maladie mortelle [28].

Les aminosides sont rapidement bactéricides contre de nombreux micro-organismes par inhibition de la synthèse des protéines. La cible primaire des aminosides est la sous-unité 30 S du ribosome. La streptomycine se lie à une protéine (P 10) de l'unité 30 S alors que les autres aminosides se lient à plusieurs sites sur le ribosome 30 S, tout en se liant également à la sous-unité 50 S du ribosome. La déformation du ribosome perturbe la phase d'initiation de la synthèse protéique. Les aminosides induisent également des erreurs de lecture de l'ARN messager qui entraînent des substitutions d'acides aminés [28] [25] [24].

d- Cyclines

Ces antibiotiques possèdent un squelette commun, quatre cycles hexagonaux accolés pour former un tétracycle [29].

[Les tétracyclines exercent une activité bactériostatique de sorte qu'elles ne tuent pas l'agent infectieux [17] ; le spectre d'action de ces antibiotiques est le plus large, ils sont actives sur les cocci à Gram positif aérobies et anaérobies, les bacilles à Gram négatif en particulier les Brucelles, mais *Proteus* et pyocyaniques y sont très peu sensibles, ainsi que les spirochètes, les rickettsies, les actinomycètes, les Chlamydiaées, les mycoplasmes et les légionelles [29] [26]. Cette famille d'antibiotiques exerce leur activité sur la sous-unité 30 S du ribosome procaryote 70 S. Les tétracyclines nuisent à la fixation au complexe ARN m-ribosome de l'ARN de transfert qui transporte les acides aminés, de sorte que l'addition de nouveaux acides aminés à la chaîne peptidique en croissance n'est plus possible [21].

Aussi, l'acide fusidique est un autre antibiotique inhibiteur de la synthèse protéique [7] [30].

I.4-4- Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse des acides nucléiques

Certains antibiotiques perturbent la réplication et la transcription de l'ADN, ainsi que la transcription de l'ARN m. Un des intérêts de ces antibiotiques est donc leur pouvoir sur les bactéries en pleine croissance, mais aussi sur celles qui sont en phase de multiplication lente, soit sous forme inactive [22].

Parmi les inhibiteurs de la synthèse des acides nucléiques, on compte :

Quinolones sont des antibiotiques synthétiques possédant un noyau 4-quinolone. Le chef de file en est l'acide nalidixique, qui est caractérisé par un spectre antibactérien étroit, comprenant essentiellement les Entérobactéries (*Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*) [25] [5] [7].

L'acide nalidixique inhibe l'action de l'ADN gyrase et donc empêche la réplication et la transcription de l'ADN chromosomique bactérien [27].

Avec les quinolones, le métronidazole, les nitrofuranes et les rifamycines sont aussi des inhibiteurs de la synthèse des acides nucléiques [22].

I.4-5- Antibiotiques agissant sur le métabolisme intermédiaire

Les sulfamides sont des composés entièrement obtenus par synthèse chimique. Ils ont un effet uniquement bactériostatique, ils sont actifs essentiellement sur les bactéries à Gram négatif. [31] [17].

Les sulfamides, analogues structuraux de l'acide para-aminobenzoïque, perturbent la croissance bactérienne par inhibition de la synthèse de l'acide folique en inhibant la dihydroptérate synthétase. Il est fréquent à l'heure actuelle de les employer en association avec triméthoprime [7] [23] [28].

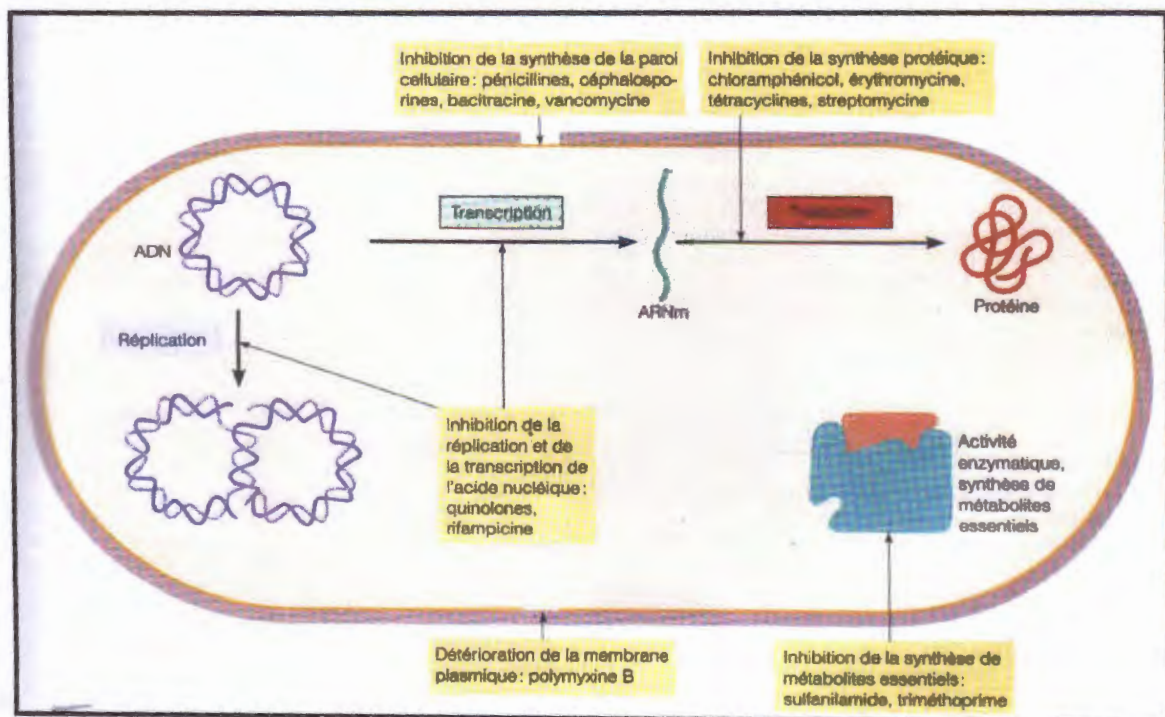
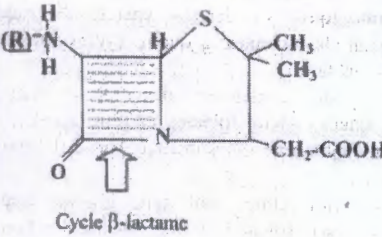
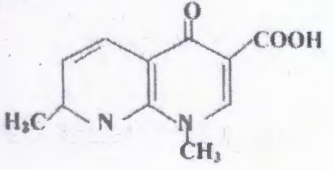
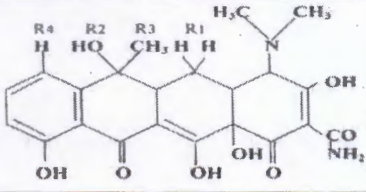
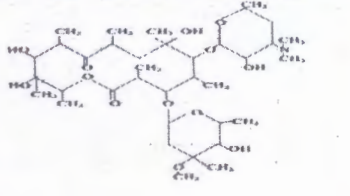
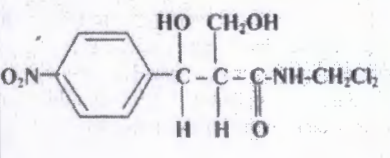

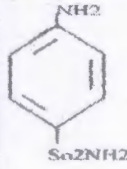


Figure 01 : Résumé des principaux mécanismes d'action des agents antimicrobiens [21].

Tableau 01: Classification des antibiotiques [32] [33] [34] [35].

Les familles	Représentations schématiques	Les groupes	Cible bactérienne d'action	Mode d'action
<p>Bêta-lactamines</p>		<p>* Pénicillines:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pénicilline G - Pénicilline V - Ampicilline - Amoxicilline - Oxacilline - Ticarcilline <p>* Céphalosporines:</p> <p>* Céphalosporines de 1^e génération :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Céfaloine -Céfaloxine <p>* Céphalosporines de 2^e génération :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Céfamandole -Céfuroxime <p>* Céphalosporines de 3^e génération :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Céfotaxine Céfopérazone <p>* Céphalosporines de 4^e génération :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Céfépime <p>* Céphamycines:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Céfotétan - Céfoxitine 	<p>Paroi bactérienne (peptidoglycane)</p>	<p>bactéricide</p>
<p>Aminosides</p>		<ul style="list-style-type: none"> - Streptomycine - Gentamicine -Tobramycine - Amikacine - Kanamicine -Néomycine 	<p>Ribosome (sous-unité 30s)</p>	<p>bactéricide</p>

<p>Cyclines</p>		<ul style="list-style-type: none"> - Tétracycline - Minocycline - Doxycycline 	<p>Ribosome (sous- unité 30s)</p>	<p>bactériostatique</p>
<p>Phénicols</p>		<ul style="list-style-type: none"> - Chloramphénicol - Thiamphénicol 	<p>Ribosome (sous- unité 50s)</p>	<p>bactériostatique</p>
<p>Macrolides et Antibiotiques apparentés</p>		<ul style="list-style-type: none"> - Erythromycine - Spiromycine - Josamycine - Pristinamycine - Lincosamines - Virginiamycine 	<p>Ribosome (sous- unité 50s)</p>	<p>bactériostatique</p>
<p>Quinolones</p>		<ul style="list-style-type: none"> - L'acide nalidixique - L'acide oxolinique - Norfloxacine - Ofloxacine 	<p>Les acides nucléiques</p>	<p>bactéricide</p>
<p>Sulfamides</p>		<ul style="list-style-type: none"> - Sulfamithoxazol - Sulfadiazine 	<p>L'acide folique</p>	<p>bactériostatique</p>
<p>Autres antibiotiques</p>		<ul style="list-style-type: none"> * Glycopeptides: - Vancomycine * Fosfomycine * Bacitracine 	<p>Paroi bactérienne (peptidoglycane)</p>	<p>bactéricide</p>
		<ul style="list-style-type: none"> * Polymixines: - Polymixine B - Colistine 	<p>Membrane plasmique</p>	<p>bactéricide</p>
		<ul style="list-style-type: none"> * L'acide fusidique 	<p>Ribosome</p>	<p>bactériostatique</p>
		<ul style="list-style-type: none"> * Rifamycines: - Rifampicine * Nitrofuranes: - Nitroxazide * Nitro- imidazoles: - Métronidazole 	<p>Les acides nucléiques</p>	<p>bactéricide</p>
		<ul style="list-style-type: none"> Trimithoprine 	<p>L'acide folique</p>	<p>bactériostatique</p>

I.5- Action des antibiotiques

L'action d'un antibiotique est le résultat des interactions organisme-antibiotique d'une part et antibiotique-bactérie d'autre part. Pour résumer ces derniers, on peut dire que pour être actif, un antibiotique doit :

- pénétrer jusqu'à sa cible bactérienne.
- ne pas être inactivé.
- être capable de se lier à sa cible.

La cible peut être unique (ADN bactérien par exemple), ou multiple comme c'est le cas de la vancomycine qui agit à la fois sur la paroi, la membrane cytoplasmique et les acides nucléiques.

L'antibiotique exercera son action qui pourra être de deux types :

- bactériostatique qui inhibe la croissance bactérienne en ralentissant puis arrêtant la multiplication.
- bactéricide qui lyse la bactérie [36] [37] [38].

I.6- Choix des antibiotiques pour le traitement

Les choix proposés tiennent compte des données générales actuellement connues sur :

- le spectre antimicrobien des antibiotiques.
- leur diffusion au site de l'infection.
- leur mode d'inactivation dans l'organisme.
- leur mode d'élimination et leur tolérance.

Ces données reflètent les choix proposés actuellement par les auteurs autorisés : le médicament proposé en première intention est donc celui qui est plus actif contre le ou les micro-organismes en cause ou celui qui est le moins toxique parmi plusieurs produits efficaces.

Il importe également de connaître la condition physiologique de la personne qui va recevoir la substance antimicrobienne-age, grossesse, obésité, allergie, prise de médicaments. De plus, il faut déterminer le dosage, la posologie et la voie d'administration appropriés du médicament [39] [11] [21].

Chapitre II: Résistance aux antibiotiques

II.1- Notions

La **résistance aux antibiotiques** est la capacité d'un micro-organisme à résister aux effets des antibiotiques.

Cette résistance des micro-organismes vis-à-vis des agents destinés à les combattre pose de graves problèmes, surtout dans le domaine médical et, plus particulièrement, en milieu hospitalier où, souvent 99 % des souches isolées présentent des résistances. La résistance peut être constitutive du germe ou acquise par lui au cours de son développement.

Un micro-organisme peut présenter **une résistance naturelle** vis-à-vis de certains antibiotiques. Il s'agit d'un caractère chromosomique qui correspond à une propriété de l'espèce et qui peut être retenu comme critère d'identification. Les *Klebsiella*, par exemple, sont toujours résistantes à l'ampicilline. Cette propriété génétique sera transmise de génération en génération [40].

L'expression de la résistance est un phénomène contrôlé génétiquement. Le caractère de résistance est gouverné par des gènes localisés dans deux types de molécules d'ADN : le chromosome, vecteur des propriétés héréditaires du micro-organisme, et des éléments extrachromosomiques étrangers ou plasmides, que peut acquérir la bactérie par un mécanisme de transfert tel que la transduction ou la conjugaison, c'est **la résistance acquise** [11] [41].

II.2-Causes de la résistance aux antibiotiques

Diverses études ont démontré que le mode d'utilisation des antibiotiques comme phytopharmaceutiques sur des plantes, comme adjuvant alimentaire ou médicament chez les animaux d'élevages, y compris poissons, et comme médicament chez l'homme, influe fortement sur le nombre d'organismes résistants qui se développent. Une utilisation excessive des antibiotiques à large spectre, comme la deuxième et troisième génération de céphalosporine, entraîne une résistance à la méticilline, même si les organismes n'ont jamais été directement exposés à la pression sélective de la méticilline. D'autres facteurs contribuent aux résistances, dont les diagnostics incorrects, les prescriptions abusives, l'utilisation inappropriée d'antibiotiques par les patients, des éleveurs ou des cultivateurs, par exemple en complément alimentaire pour une croissance accélérée des animaux d'élevage, ou pour lutter contre le feu bactérien [42].

II.3- Modalités d'acquisition de la résistance aux antibiotiques

Certaines espèces microbiennes sont insensibles spontanément à l'action des antibiotiques. D'autres le deviennent après avoir reçu des gènes qui les rend résistantes à un ou à

plusieurs antibiotiques. Dans le premier cas, la résistance est qualifiée de chromosomique, et dans le second d'extrachromosomique.

La résistance chromosomique est liée à l'apparition d'une mutation c'est-à-dire d'un nouveau caractère génétique par suite d'une modification d'un gène porté par le chromosome bactérien. Elle peut également dépendre de l'acquisition d'un ou de plusieurs fragments d'ADN extrachromosomique.

Ces nouvelles informations génétiques sont apportées par les plasmides et par les transposons. Le transfert de ces plasmides s'effectue par conjugaison, par transduction ou par transformation [22] [43] [44].

Les plasmides peuvent porter des gènes qui confèrent une résistance à de nombreux antibiotiques différents en même temps.

Quand aux transposons, aussi qualifiés de gènes sauteurs, ce sont des gènes porteurs de caractères génétiques qui ont la propriété de se déplacer du chromosome bactérien à un plasmide (ou de faire le chemin inverse), ou de passer d'un plasmide à un autre [22].

II.4- Mécanisme de la résistance

La résistance peut être due à une destruction enzymatique de l'antibiotique, d'une modification de la cible, à une diminution ou perte de la perméabilité vis-à-vis de l'antibiotique ou bien à un phénomène d'excrétion [16].

II.4-1- Destruction enzymatique de l'antibiotique

Les antibiotiques sont susceptibles d'être dégradés par voie enzymatique. La plupart des bactéries saprophytes du sol, en contact permanent avec les antibiotiques produits par les champignons et les *Streptomyces* du sol, élaborent de telles enzymes. La première a été découverte au cours de l'utilisation de la pénicilline ; c'est la pénicillinase, qui agit par ouverture de cycle beta-lactame. Depuis, un grand nombre d'autres enzymes dégradant les antibiotiques ont été découvertes, certains sont sécrétés dans le milieu externe. Dans ces conditions, une souche sensible à l'antibiotique pourra se développer si elle se trouve à proximité de la souche excrétrice, c'est des raisons d'échec des antibiogrammes réalisés sur des mélanges de bactéries [11].

A titre d'exemple, l'inactivation enzymatique des micro-organismes comme *Staphylococcus aureus* ou *Haemophilus influenzae* sécrètent des bêta-lactamases qui hydrolysent le noyau beta-lactame des pénicillines ou des céphalosporines [22].

II.4-2- Diminution (ou perte) de la perméabilité vis-à-vis de l'antibiotique

Certains antibiotiques ne pénètrent dans la cellule que grâce à une perméase spécifique (par exemple la streptomycine) ; l'absence ou le non fonctionnement de celle-ci mettre la cellule à l'abri des effets de l'antibiotique. Ce phénomène peut être naturel ou acquis.

La résistance des bacilles à Gram négatif aux pénicillines G et M est la conséquence d'une imperméabilité relative de la paroi à ces antibiotiques. Cette imperméabilité est liée à la structure de la paroi des bacilles à Gram négatif (elle n'existe pas chez ceux à Gram positif), elle dépend souvent de la modification des porines [11].

Les porines sont des protéines formant des pores dans la membrane externe des bactéries à Gram négatif et permettant le passage de certaines molécules hydrophiles. Des mutations peuvent entraîner la perte de certaines porines et de ce fait entraver la pénétration de certains antibiotiques. Ces mutations peuvent entraîner la résistance) plusieurs familles d'antibiotiques simultanément.

La fosfomycine pénètre dans le cytoplasme des bactéries par l'intermédiaire du système de transport des glycérophosphates. Des mutations au niveau de ce système de transport entraînent la résistance à la fosfomycine [19] [45].

II.4-3- Modifications de la cible

C'est-à-dire des structures intracellulaires sur lesquelles se fixent les antibiotiques.

- **Modifications du précurseur du peptidoglycane**

Le remplacement de la D-Ala terminale par un groupement lactate sur le précurseur du peptidoglycane entraîne une résistance aux glycopeptides chez les entérocoques. L'affinité des glycopeptides pour la séquence D-Ala-D-lactate est en effet beaucoup plus faible que pour la séquence habituelle D-Ala -D-Ala [16].

- **Modifications du ribosome**

La méthylation d'une adénine au niveau de l'ADN ribosomal 23 S entraîne la résistance aux macrolides, aux lincosamides et à la streptogramine B en empêchant leur fixation sur le ribosome [16].

• **Modifications de l'ARN-polymérase**

La résistance aux rifamycines résulte habituellement de mutations portant sur la chaîne B de l'ARN-polymérase. La fréquence de ces mutations est élevée, c'est pourquoi il est déconseillé d'utiliser cette famille d'antibiotiques en monothérapie [46].

• **Modification des enzymes impliquées dans la synthèse des folates**

Des modifications de la dihydroptérate synthétase peuvent diminuer son affinité pour les sulfamides et entraîner une résistance à ces produits. De même, des modifications de la dihydrofolate réductase peuvent entraîner une résistance au triméthoprime [46].

Tableau 02 : Exemples de résistances par modification de la cible [47].

Germe	Antibiotique	Mécanisme
<i>Staphylococcus aureus</i> MétR	Méticilline Béta-lactamines	Nouvelle cible PLP
<i>Neisseria meningitidis</i>	Pénicilline	Modification de la PLP
Staphylocoques	Macrolides licosamides	Modification du ribosome
Streptocoques	Streptogramine B	
Pneumocoques	Pénicillines	Modification de PLP

II.4-4- Excrétion de l'antibiotique par un mécanisme d'efflux.

Il existe chez les bactéries des systèmes permettant d'excréter certains antibiotiques. Ces systèmes jouent un rôle dans la résistance naturelle. Sous l'effet de mutations, leur niveau d'expression peut augmenter et faire apparaître une résistance acquise pouvant toucher simultanément plusieurs familles d'antibiotiques (par exemple fluoroquinolones et bêta-lactamines).

Le phénomène a été décrit surtout chez les bactéries à Gram négatif. La résistance à la tétracycline est due le plus souvent à l'acquisition d'un gène responsable d'un mécanisme d'efflux [19] [45].



Chapitre III: Association des antibiotiques

situations, il peut être nécessaire d'administrer des antibiotiques différents avec des spectres antimicrobiens différents pour obtenir un large spectre d'activité [20] [49] [15].

- soit à titre de traitement d'urgence pendant la durée des investigations dont l'utilisation d'une chimiothérapie combinée est probablement la plus fréquente pour le traitement empirique d'infections dans lesquelles l'agent causal n'a pas été ou ne peut pas être identifié. Dans ces situations, l'objectif du traitement est de choisir la « couverture antibiotique » pour les micro-organismes, le plus souvent en cause (traitement initial d'une pyélonéphrite en milieu hospitalier) [6] [50].

III.3-2- Prévention de l'émergence de souches résistantes

La prévention de l'émergence de germes résistants est une autre raison de prescrire une association. Le risque est plus grand dans les infections graves à certains germes (Staphylocoques, *Serratia* ...) d'autant que certains antibiotiques (rifampicine, acide fusidique, quinolones, fosfomycine) favorisent, surtout si la population microbienne est importante, l'apparition de mutants résistants [50].

La bactérie devient facilement résistante en cours de traitement, le meilleur exemple du bien fondé est celle de la tuberculose.

- **La tuberculose :** qui est considérée comme maladie infectieuse transmissible et non immunisante avec des signes cliniques variables. Elle est provoquée par des mycobactéries du complexe *tuberculosis* correspondant à différents germes et principalement *Mycobacterium tuberculosis*.

Il est connu de puis longtemps que cette maladie ne pas être traitée avec un seul antibiotique en raison de l'apparition rapide de souches de mycobactéries résistantes à l'agent utilisé seul.

L'association classique de rifampicine/ isoniazide permet de diminuer cette résistance et d'enrayer efficacement l'infection.

Aussi, dans les cas des septicémies et des endocardites, on recherche des associations d'antibiotiques bactéricides pour éviter l'apparition d'une éventuelle résistance et détruire totalement le foyer infectieux [50] [33] [17] [51] [52].

III.3-3- Effet synergique d'une association

La raison principale d'une association d'antibiotiques est d'obtenir un effet synergique potentialisateur, c'est-à-dire un effet supérieur à la somme algébrique des effets des deux antibiotiques. On peut y parvenir en associant deux antibiotiques bactéricides qui agissent à des niveaux différents, tel que pénicilline / streptomycine. Il peut s'agir aussi d'une action à deux

endroits différents d'une chaîne métabolique, tel que sulfamide / triméthoprim sur les entérobactéries [24].

Obtenir un effet synergique c'est parfois obtenir un bactériostase plus rapide ou transformer une action bactériostatique en action bactéricide [11]. C'est le cas notamment des endocardites bactériennes, dont les succès sont significativement plus nombreux et les rechutes plus rares du traitement par une association, notamment au cours des endocardites à streptocoque D [29].

Les résultats fournis par les études de nombreuses associations effectuées *in vitro* sont habituellement synergiques:

- les associations de vancomycine avec les aminosides sur les streptocoques.
- les associations d'une polymixine avec l'acide nalidixique, sulfamide ou rifampicine sur les *Proteus*, *Providencia* et *Serratia*.
- les associations d'une polymixine avec tétracycline ou chloramphénicol sur certains bacilles à Gram négatif (*Klebsella*, *Pseudomonas aeruginosa*).
- l'association tétracycline-érythromycine sur les streptocoques.
- l'association pristnamycine-rifampicine sur les staphylocoques.
- l'association spiramycine-métronidazole sur les *Clostridium* et *Fosobactérium* [20].
- l'association naturelle des synergistines indiquée dans le traitement des infections à staphylocoques [53].

Aussi, les travaux de Sabath et Abraham ont montré la possibilité de synergie entre les béta-lactamines : pénicilline G ou ampicilline et cloxacilline ou céfalotine sur *Pseudomonas aeruginosa* et diverses entérobactéries [20].

Les effets synergiques sont plus souvent attendus lorsque la souche est sensible à chacun des deux antibiotiques de l'association, ou encore de sensibilité intermédiaire à l'un d'entre eux, mais ils peuvent aussi être obtenus lorsque la souche est sensible à l'un des deux antibiotiques et résistante à l'autre [54].

III.4- Mécanismes d'association des antibiotiques synergiques

On reconnaît actuellement quatre mécanismes de synergie qui sont :

III.4-1- Inhibition d'un mécanisme de résistance bactérienne

Ce type de synergie correspond à l'inhibition d'un mécanisme de résistance vis-à-vis d'un antibiotique A par un deuxième antibiotique B, qui de ce fait rétablit l'activité du premier antibiotique.

Le meilleur exemple correspond à l'association d'une bêta-lactamine à un inhibiteur de bêta-lactamase tel que l'acide clavulanique. En effet, le mécanisme principal d'inactivation des bêta-lactamases chez certaines bactéries correspond à la synthèse d'une enzyme capable d'ouvrir le noyau bêta-lactame [55].

III.4-2- Association d'agents actifs au niveau de la paroi bactérienne

Différentes associations d'antibiotiques agissant à différents niveaux de la synthèse de la paroi bactérienne ont un effet synergique *in vitro*. Il s'agit notamment de l'association du mécillinam à une autre bêta-lactamine du fait que ces deux types de molécules se fixent sur PLP (protéines liant la pénicilline) différents. Il en est de même de l'association du B-chloro-D-alanine à une pénicilline qui bloque par compétition l'attachement de dipeptide D-Ala-D-Ala au pentapeptide en empêchant la synthèse du peptidoglycane.

Toutefois, ces associations n'ont soit jamais eu d'application clinique soit ont été peu utilisées du fait de leur toxicité et/ ou du caractère imprévisible de ce type de synergie *in vivo* [55].

III.4-3- Association d'un agent actif sur la paroi bactérienne facilitant la pénétration d'un deuxième antibiotique

Ce mécanisme de synergie a lieu lorsque un micro-organisme résiste à un antibiotique donné par imperméabilité. L'association à cet antibiotique d'une deuxième molécule, capable de rendre perméable la paroi bactérienne, restaure son activité.

Ce type de synergie concerne en particulier les aminosides, dont l'activité est limitée par leur capacité réduite à pénétration à l'intérieur de certains micro-organismes. Cette pénétration a lieu par un mécanisme complexe associant une phase précoce passive et une phase active plus tardive qui dépend de la présence de transporteurs membranaires chez les micro-organismes considérés. Ce système de transport actif est absent chez certains micro-organismes. Dans ce cas, l'association à un aminoside d'un antibiotique actif sur la paroi bactérienne facilite sa pénétration et permet en règle d'obtenir un effet synergique.

Un exemple de ce type de synergie concerne l'association d'une bêta-lactamine à un aminoside vis-à-vis des streptocoques et entérocoques, qui résistent naturellement à l'action des aminosides du fait de l'absence des transporteurs spécifiques au niveau de leur membrane. L'association d'une bêta-lactamine restaure l'activité de l'aminoside.

Une synergie a également démontrée au cours de l'association d'un aminoside à un autre antibiotique actif sur la paroi bactérienne, notamment la vancomycine et streptomycine a été clairement démontrée au cours de l'endocardite due à *Enterococcus sp.* En effet, alors que chaque molécule utilisée séparément ne possède qu'une activité modeste vis-à-vis des entérocoques, leur association est synergique et permet de guérir la majorité des patients après 4 semaines de traitement.

Aussi, l'association de la pénicilline G ou d'une aminopénicilline à un aminoside (en règle à gentamicine) permet de raccourcir à 15 jours le traitement de l'endocardite due à un streptocoque du groupe *Viridans*, alors qu'un traitement d'un mois est préconisé lors de l'utilisation d'une pénicilline en monothérapie.

De même, le bénéfice de l'association d'une pénicilline antistaphylococcique à la gentamicine par rapport à la bêta-lactamine seule au cours de l'endocardite à *Staphylococcus aureus* a été démontré chez l'animal mais pas chez l'homme [55].

Enfin, la synergie de l'association bêta-lactamine - aminoside a été également démontrée en clinique au cours des septicémies à bacilles à Gram négatif (entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa*), mais plus particulièrement chez les patients neutropéniques [56] [55].

III.4-4- Inhibition d'une même voie métabolique à différents niveaux

Le meilleur exemple de ce type de synergie correspond à l'association du sulfaméthoxazole au triméthoprime (cotrimoxazole), deux composés qui agissent au niveau de la voie de synthèse des folates.

Les sulfamides notamment le sulfaméthoxazole agissent par compétition avec l'acide para-aminobenzoïque (PABA), en empêchant la formation de dihydroptérate (DHPA). Le DHPA est habituellement ensuite combiné au L-glutamate pour former l'acide dihydrofolique (DHFA), réduire à son tour en acide tétrahydrofolique (sous l'action de la dihydrofolate réductase), indispensable à la synthèse de certains acides aminés et des bases nucléotidiques (adénine et guanine), intervenant dans la composition des acides nucléiques ADN et ARN.

Le triméthoprime inhibe la dihydrofolate réductase, donc la production d'acide tétrahydrofolique à partir de DHFA. La plupart des bactéries étant incapables d'utiliser les folates exogènes, l'action combinée des sulfamides et du triméthoprime se traduit par un effet bactéricide, alors que chaque molécule utilisée isolément n'entraîne qu'un effet bactériostatique.

Les sulfamides par exemple ont été utilisés dans le traitement des infections urinaires, ce ne sont plus de bons agents dans ce type de traitement car la majorité des germes responsables des infections urinaires sont maintenant résistants.

L'association triméthoprim-sulfaméthoxazole est souvent efficace dans le traitement d'infection urinaire même si l'agent bactérien en cause est résistant au sulfaméthoxazole [33]. Cet effet a été démontré *in vitro* vis-à-vis de *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*, *Escherichia coli*, *Salmonella tufhi*, *Klebsiella pneumoniae*....

Parmi les bactéries à Gram positif, la synergie de l'association sulfamide-triméthoprim a été démontrée pour les streptocoques (notamment *Streptococcus pneumoniae*) [56] [24].

III.5- Associations d'antibiotiques antagonistes

L'effet antagoniste de l'association de certains antibiotiques est bien démontré *in vitro* et doit faire éviter leur utilisation en clinique. Toutefois, les cas documentés d'antagonisme clinique sont rares [55].

Exemples des associations antagonistes :

III.5-1- Association d'antibiotiques bactériostatiques agissant au niveau du ribosome

Les macrolides et apparentés et les phénicols agissent par inhibition de la synthèse protéique bactérienne après fixation à la sous-unité ribosomale 50 S. L'effet antagoniste de leur association peut donc s'expliquer par un effet compétitif au niveau du site de fixation commun de ces antibiotiques [55].

III.5-2- Association d'une fluoroquinolone à un autre antibiotique

In vitro l'association d'une fluoroquinolone au chloramphénicol est antagoniste vis-à-vis de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*. Concernant *Staphylococcus aureus*, il y a également un effet antagoniste de l'association d'une fluoroquinolone à la rifampicine ou à la vancomycine. Ce type d'antagonisme semble lié à la disparition de l'effet bactéricide des fluoroquinolones, mais son mécanisme exact demeure inconnu et son impact clinique reste à démontrer. Toutefois, l'association d'une fluoroquinolone à la rifampicine a été évaluée récemment succès dans le traitement des infections ostéo-articulaires chroniques dues à *Staphylococcus aureus* [55].

III.6- Avantages et inconvénients de l'association des antibiotiques

La combinaison de plusieurs antibiotiques pour traiter une infection grave est une stratégie courante et souvent efficace.

Elle se justifie par une série d'avantages non négligeables :

- elle peut conduire à une **synergie** entre les antibiotiques administrés. C'est l'effet recherché dans le traitement des endocardites par la combinaison bêta-lactamine + aminoglycoside (la pénicilline favorise la capture de l'aminoglycoside par son effet sur la paroi) ou dans le traitement des infections urinaires par la combinaison sulfamide + triméthoprim (les deux produits exerçant des actions séquentielles sur une voie métabolique).
- elle permet de minimiser les risques de voir émerger des **souches résistantes** car la probabilité de sélectionner une souche résistante simultanément à plusieurs classes d'antibiotiques est faible. Ainsi, pour le traitement d'infections difficiles à éradiquer comme celles à Mycobactéries, on utilisera toujours une association de deux, voire trois, antibiotiques.
- elle se justifie dans le cas d'infections **polymicrobiennes** qui ne peuvent être traitées par un seul antibiotique. Par exemple, les infections intrapéritonéales ou pelviennes sont généralement dues à un mélange de germes aérobies et anaérobies qui ne sont pas sensibles aux mêmes antibiotiques, à l'exception des carbapénèmes.
- elle est parfois appliquée de façon empirique dans le **traitement initial** d'infections graves lorsque le germe n'a pas encore été identifié, notamment chez les patients immunodéprimés. Cette mesure tente toutefois à être remplacée par l'usage d'un seul antibiotique à large spectre, ce qui n'est pas forcément un bien en raison des problèmes de résistance que cela pourrait poser à long terme.
- de façon accessoire, elle s'accompagne parfois d'une **réduction de toxicité**. Cet effet n'est pas recherché pour lui-même et constitue par exemple un avantage supplémentaire à la synergie entre bêta-lactamines et aminoglycosides.

Cependant, il existe aussi des inconvénients à utiliser des associations d'antibiotiques :

- le **coût** du traitement est bien sur plus élevé et il faut donc réserver la polythérapie aux cas dans lesquels le patient en retire un vrai bénéfice.
- le **risque d'effets secondaires** augmente clairement avec le nombre de médicaments absorbés par le patient et il sera parfois difficile d'attribuer un effet aspécifique (troubles digestifs, par exemple) à un médicament précis dans la combinaison, de telle sorte qu'il faudra tester le bénéfice apporté par l'arrêt de chaque produit individuellement.

- la possibilité d'**antagonisme** entre antibiotiques est décrite *in vitro* (par exemple, pour la combinaison chloramphénicol + aminoglycoside) mais il est difficile de savoir si elle se produit aussi *in vitro*.
- Aussi, l'association majore la pression de sélection des traitements antibiotiques en faveur des souches multirésistantes. Certes, la prescription d'une association diminue la probabilité pour la bactérie responsable de l'infection de muter vers la résistance à l'un ou l'autre des antibiotiques prescrits, mais elle favorise par contre les souches bactériennes multirésistantes, porteuses de plasmides notamment, que le malade peut héberger par ailleurs. [54] [06] [57].

Chapitre IV: Etude de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques

IV.1- Notions

IV.1-1- Concentration Minimale Inhibitrice (CMI)

Elle se définit comme la plus faible concentration d'antibiotique nécessaire et suffisante in vitro, pour inhiber le développement d'une population bactérienne donnée [58].

IV.1-2- Concentration Minimale Bactéricide (CMB)

Elle définit comme la plus faible concentration d'antibiotique qui tue 99,9 % de la population bactérienne après une incubation de 24 heures à 37°C [58].

IV.1-3- Concentration Inhibitrice 50 % (CI 50%)

C'est la concentration capable d'inhiber la croissance de 50 % des individus bactériens présents dans la population [56].

IV.1-4- Bactériostase

Il s'agit de l'arrêt de la multiplication bactérienne, sans entraîner la mort de la bactérie, cette action est obtenue lorsque la concentration de l'antibiotique dans l'organisme atteint la CMI [58].

IV.1-5- Bactéricidie

Il s'agit dans ce cas de la mort bactérienne obtenue lorsque la concentration de l'antibiotique atteint la valeur de la concentration minimale bactéricide ou CMB.

Un antibiotique est dit bactéricide lorsque la CMI est proche de CMB [57] [58].

IV.2- Détermination de la sensibilité des germes aux antibiotiques (antibiogramme)

La détermination de la sensibilité aux antibiotiques des bactéries isolées en clinique est fondée sur l'antibiogramme [61] ; technique d'étude de la sensibilité d'une souche bactérienne aux antibiotiques. Elle permet une appréciation des concentrations minimales inhibitrices (CMI) des antibiotiques vis-à-vis de la souche testée. Le résultat de l'antibiogramme indique alors si la souche est sensible, intermédiaire ou résistante aux antibiotiques [48] [15] [09].

- une souche est dite **sensible** lorsqu'elle peut être atteinte par un traitement à dose habituelle par voie générale (les concentrations sériques sont supérieures à la CMI de l'antibiotique).
- une souche est dite **résistante** lorsqu'elle ne pourra être atteinte, quelque soit le type de traitement (les concentrations sériques sont inférieures à la CMI de l'antibiotique).

- une souche est dite **intermédiaire** lorsqu'elle peut être atteinte par un traitement local ou par une augmentation de la dose par voie générale ou encore grâce à une concentration physiologique particulière (urinaire par exemple) [59].

Plusieurs méthodes permettent de déterminer que l'agent chimiothérapeutique combatta l'agent pathogène avec le plus d'efficacité.

IV.2-1- Méthodes de diffusion

La méthode de diffusion en gélose ou test de Kirby-Bauer qui est probablement le test de sensibilité le plus couramment utilisé, dont toute la surface d'une gélose est inoculée uniformément avec une quantité normalisée du micro-organisme à tester. Puis, des disques de papier-filtre imbibés de concentrations connues d'agents chimiothérapeutiques sont déposés à la surface d'une gélose en boîte de Pétri.

Durant l'incubation, les substances vont diffuser à partir des disques de façon circulaire dans l'agar. Plus l'agent s'éloigne du disque, plus sa concentration diminue.

Si l'agent est efficace, une **zone d'inhibition** de la croissance se forme autour du disque après une incubation normalisée. Le diamètre de cette zone peut être mesuré (Figure 02).

En général, plus la zone est étendue, plus le micro-organisme est sensible à l'antibiotique. Le diamètre de la zone est comparé à un tableau de référence donnant les zones d'inhibition de cet agent en fonction de la concentration. Le micro-organisme est ensuite classé comme sensible, intermédiaire ou résistant [21] [60].

Les principaux avantages des tests de diffusion en agar en sont leur facilité d'exécution, plusieurs antibiotiques peuvent être testés en même temps, et la simplicité d'interprétation des résultats fournis au clinicien [25].

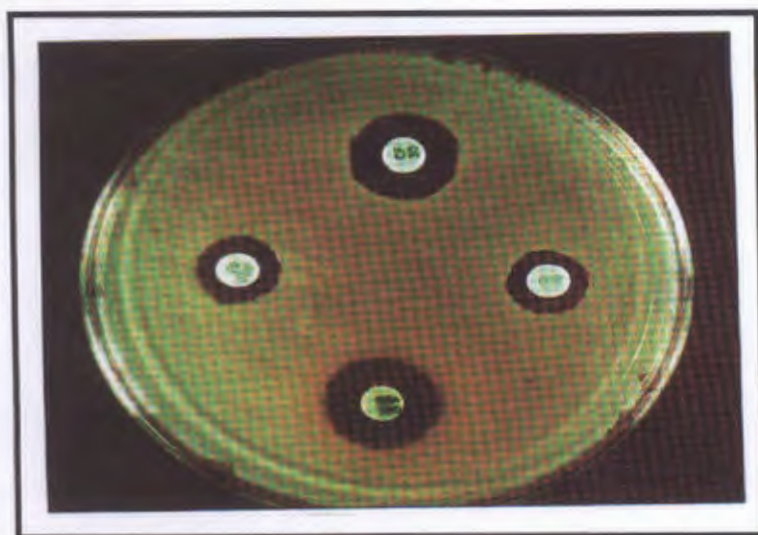


Figure 02 : La méthode de diffusion en gélose déterminant l'efficacité des agents antimicrobiens [21].

IV.2-2- Méthodes de dilution

Ces méthodes peuvent se pratiquer en milieu liquide (macro ou micro-dilution en bouillon) ou solide (dilution en agar). Le principe est le même, il consiste à mettre en présence un inoculum bactérien et des dilutions stériles d'un antibiotique de manière à établir précisément quelle est la concentration d'antibiotique la plus faible qui parvient à inhiber (CMI) ou à tuer (CMB) l'inoculum bactérien [25].

Méthode de dilution en bouillon

❖ Détermination de la concentration minimale inhibitrice

Ce test consiste à ajouter un inoculum précis de la bactérie responsable de l'infection dans des tubes à essai qui contiennent dans un milieu de culture des concentrations séquentiellement doublées de l'antibiotique que l'on veut tester (figure 03). La concentration minimale inhibitrice (CMI) de l'antibiotique est la plus petite concentration contenue dans le tube à essai où aucune croissance visuelle n'est détectée après une incubation de 16 à 18 heures.

❖ Détermination de la concentration minimale bactéricide

C'est la concentration minimale qui est requise afin d'éliminer 99,9% (3 logs) d'un inoculum précis de la bactérie responsable de l'infection (habituellement 10^5 cfu/ mL) après une sous-culture sur un milieu dénué d'antibiotique. L'utilité principale de ce test est d'identifier les bactéries tolérantes et de décider si un traitement de synergie est approprié [33]

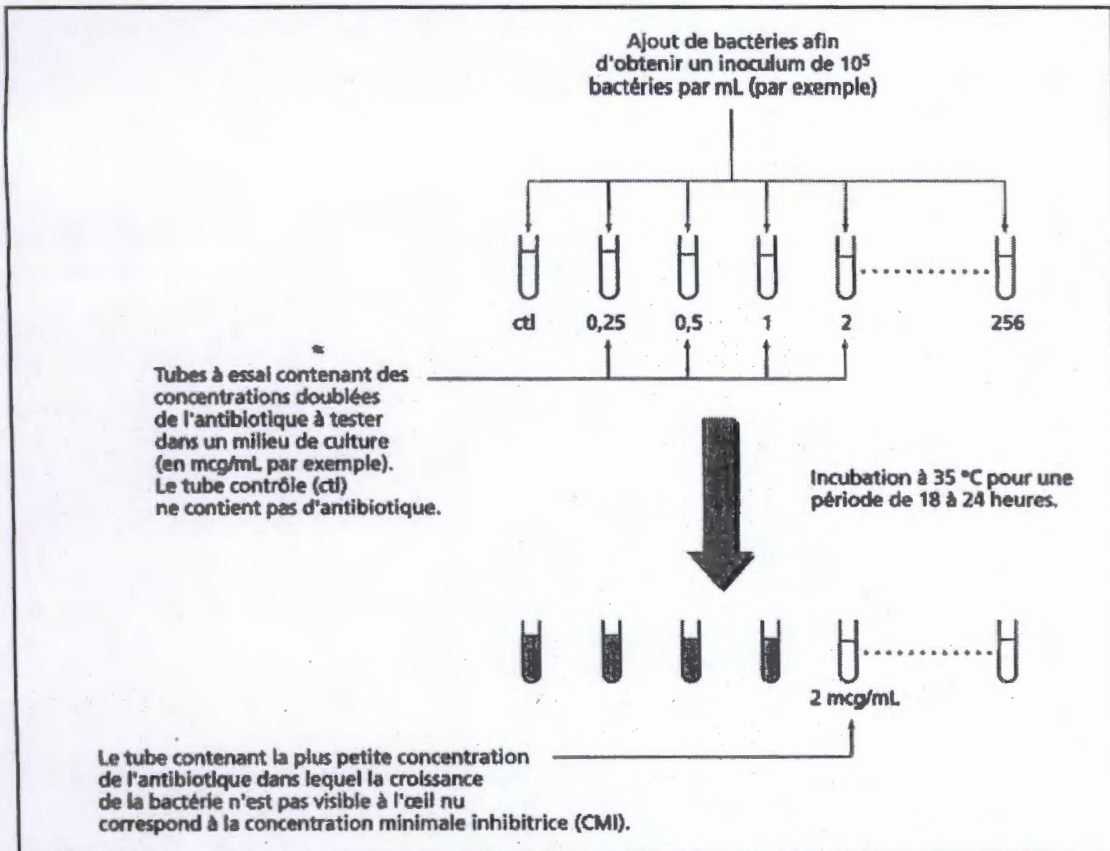


Figure 03 : Détermination de la concentration minimale inhibitrice [33].

.3- Etude de l'effet d'une association

Pour étudier l'effet d'une association d'antibiotiques, on utilise soit une technique en milieu liquide, soit une technique de diffusion sur gélose, qui est la plus rapide et la plus simple.

IV.3-1- Méthode de diffusion

Il est possible en effet d'associer dans la gélose d'une boîte de Pétri des gradients continus de deux antibiotiques en les faisant diffuser à partir de bandes de papier disposées à angle droit. Si l'on ensemence une telle boîte, on obtient une inhibition de la culture en équerre dont l'angle indique, par sa forme, la valeur de l'association du point de vue bactériostatique.

Les effets observés sont de trois types, car l'indifférence complète entre les deux antibiotiques qui donnerait un angle droit parfait ne s'observe qu'exceptionnellement.

- **additive simple** : l'angle d'inhibition est arrondi, de type hyperbole ; l'association des deux antibiotiques équivaut approximativement à une dose double de chacun d'eux.

- **synergie** : effet supérieur à l'addition, se traduit par une encoche d'inhibition au niveau de l'angle.

- mais possibilité d'**antagonisme** : qui se traduit par une culture en pointe dirigée vers l'angle de raccordement des deux bandes (figure 04) [20] [11].

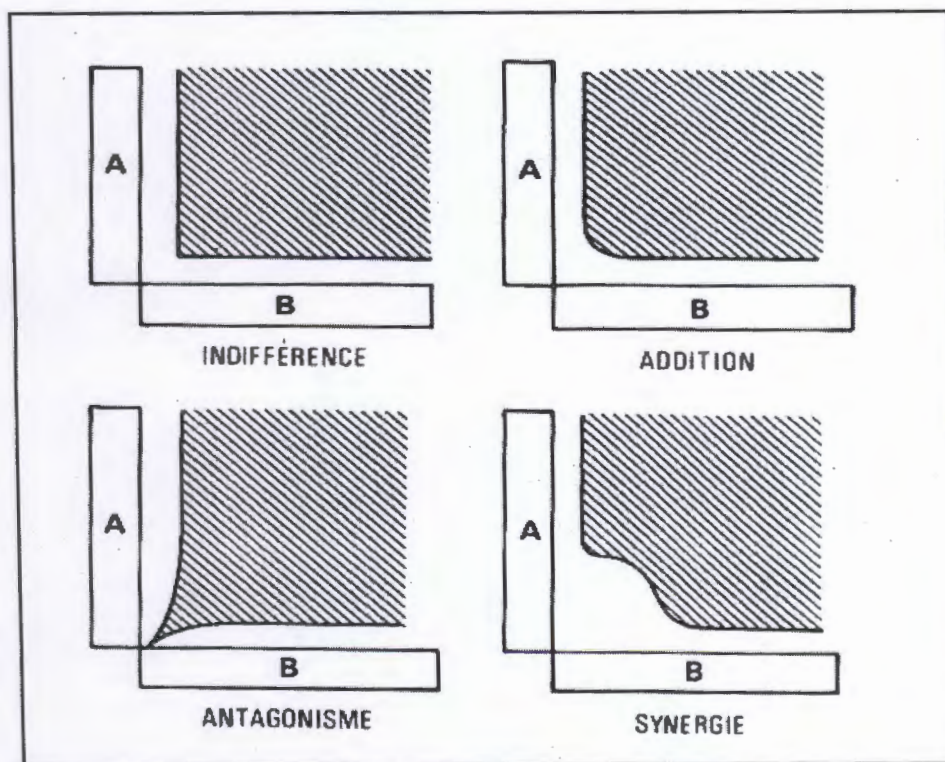


Figure 04 : Les différents effets possibles des associations d'antibiotiques mis en évidence par diffusion en gélose [20].

3-2- Méthodes des carrées (Echiquier)

La méthode de référence est la méthode des carrés qui permet d'étudier simultanément l'association de deux antibiotiques "A" et "B" testés à des concentrations variables.

On réalise une série de cultures dans les puits d'une microplaque après 18 heures de culture, on repère dans chaque rangée, le premier puits ne montrant de culture et on note les concentrations respectives de "A" et "B" dans ce puits ; ces concentrations sont exprimées en fraction de la CMI de "A" et "B" seuls (fraction de concentration inhibitrice ou FIC).

On peut alors calculer les valeurs des FIC de "A" et de "B" en présence des concentrations d'antibiotique testées.

La somme des FIC de "A" et "B" dans un puits donné (FIC "A" + FIC "B" = index FIC) mesure la valeur de l'association.

$$FIC = FIC_A + FIC_B = \frac{CMI \text{ de A avec B}}{CMI \text{ de A seul}} + \frac{CMI \text{ de B avec A}}{CMI \text{ de B seul}}$$

L'association est :

- synergique pour un index FIC inférieur à 0,7.
- antagoniste pour un FIC supérieur à 1,3.

L'association peut aussi être appréciée globalement en traçant la courbe FIC "A" = f (FIC "B") en coordonnées logarithmiques, la courbe est :

- une hyperbole, concave pour une association synergique.
- une hyperbole, convexe si effet antagoniste.
- une droite indique une association additive.

Sur un plan pratique, il existe une méthode plus simple pour l'étude de l'effet bactéricide des antibiotiques en association. Ainsi, on réalise en milieu liquide une série d'association d'antibiotiques (deux à deux) choisis à des concentrations proches des concentrations humorales (milieu du pic) aisément obtenue en utilisant les disques pour antibiogramme.

La méthode dénombre les bactéries survivantes après 18 heures de contact avec les antibiotiques associés ou non et apprécie l'effet bactéricide apporté par les associations.

Les antibiotiques à étudier sont choisis en fonction de germe pathogène en cause. Ainsi une association est bactéricide quand elle laisse subsister 0,01 % de l'inoculum initial ou moins.

Cette étude requiert un délai de 48 heures, néanmoins, après 24 heures, un résultat partiel indique les associations au moins bactériostatiques [61].

Conclusion

Conclusion

L'utilisation massive des antibiotiques a laissé croire à une victoire définitive contre les infections bactériennes, mais c'était sous-estimer les bactéries et leur immense potentiel d'adaptation ; au contact des antibiotiques certaines bactéries dites « sensibles », disparaissent, mais d'autres survivent et s'adaptent à leur nouvel environnement grâce à des modifications de leurs gènes. Il est important de comprendre que ce n'est pas le corps humain qui devient résistant à l'antibiotique, mais les bactéries elles-mêmes. Dès la découverte de la pénicilline, des souches de staphylocoques productrices d'enzymes pénicillinases inactivant la pénicilline G furent décrites ; donc chaque nouvel antibiotique, quelque fut son mécanisme d'action sur la bactérie, permettait de voir apparaître des mutants résistants qui nécessitaient l'utilisation de nouveaux antibiotiques.

Il est tout à fait étonnant de considérer l'ingéniosité à l'échelon moléculaire des micro-organismes pour résister aux antibiotiques ; production d'enzymes détruisant l'antibiotique, altérant des cibles d'action des antibiotiques devenues insensibles (ribosomes, enzymes de la synthèse de la paroi ...), imperméabilité de la bactérie aux antibiotiques, efflux actif de l'antibiotique éliminé par des pompes à l'extérieur des bactéries, plus étonnant encore est le fait de voir ces mécanismes de résistance sont contagieux, les gènes codant pour ces résistances pouvant se propager de façon épidémique parmi des micro-organismes sensibles non seulement à l'intérieur d'une espèce bactérienne mais aussi parmi des espèces bactériennes parfois très éloignées.

De nos jours, de plus en plus des bactéries deviennent résistantes à un nombre croissant d'antibiotiques. Plusieurs causes sont à l'origine de cette progression, elle est tout particulièrement due à l'usage thérapeutique et prophylactique des antibiotiques dans l'élevage et l'alimentation du bétail. En effet, l'utilisation des antibiotiques devenue quasi systématique quand on s'est rendu compte qu'ils agissaient, chez l'animal, comme des facteurs de croissance (ils sont utilisés massivement pour accélérer la croissance des bovins par exemple), la prescription parfois trop à la légère (fréquente) de certains antibiotiques (sur prescription), y compris quand ils sont inefficaces (contre les virus par exemple), l'utilisation massive des antibiotiques à large spectre chez un nombre toujours plus grand de patients. Or, comme ces espèces peuvent transmettre leurs facteurs de résistance, de plus en plus de souches de *Neisseria*, de *Proteus*, de *Salmonella*, de *Serratia*, d'*Enterobacter* et de *Pseudomonas* sont aujourd'hui résistantes à plusieurs antibiotiques.

L'utilisation des antibiotiques peut apporter une solution au problème de résistance des bactéries. En effet, le changement du traitement par addition d'un deuxième antibiotique ou plus représente vraiment une grande solution aux échecs thérapeutiques de la monothérapie dans la guérison des patients surtout lorsque des souches plurirésistantes dangereuses, dont il faut éviter la dissémination hors des services, sont apparues en milieu hospitalier. Cette association peut donner quatre résultats possibles ; la synergie, l'addition, l'indifférence et l'antagonisme. L'indifférence et l'addition n'ont pas une importance considérable, au contraire, l'antagonisme est un effet indésirable qui peut entraîner un échec thérapeutique et il doit faire éviter leur utilisation en clinique. Donc, le résultat le plus important et le plus utilisable en clinique est la synergie, puisque l'effet de l'association dans ce cas là est plus grand que la somme des effets de chaque antibiotique, aussi, les résultats fournis par les études de nombreuses associations effectuées *in vitro* sont habituellement synergiques.

Cette solution thérapeutique a permis de débarrasser les cauchemars de l'humanité que représentaient les fièvres puerpérales, les méningites purulentes d'origine bactérienne, la tuberculose, la lèpre, les fièvres typhiques et paratyphiques, le typhus exanthématique, les maladies sexuellement transmissibles (gonococcie, syphilis) et les diarrhées (shigelloses, choléra), avec la réduction de la durée du traitement, la durée de l'hospitalisation, et donc en définitive, réduire le coût globale du traitement. La multithérapie peut de même diminuer les doses de chacun des antibiotiques, ce qui peut éviter les problèmes de toxicité.

Grâce à ces avantages, l'antibiothérapie a changé totalement le devenir des maladies infectieuses, les possibilités de diagnostic et du traitement de l'ensemble des affections médicales et chirurgicales, et les médecins restaient fidèles comme ils le restent encore à la célèbre formule « guérir parfois, soulager souvent, consoler toujours ».

Références bibliographiques

- 1- Berche P. 1997. Antibiotiques. *Médecine thérapeutique, vol 3, hors série*, 4- 8.
- 2- Eberlin T. 1997. Les infections microbiennes. Edition Nathan, Paris, 66- 68.
- 3- Brucker G. 1998. Infections nosocomiales et environnement hospitalier. Edition Flammarion médecine sciences, Paris, 11.
- 4- Veyssier P. 1998. Infections nosocomiales. 2^e Edition Masson, Paris, 116.
- 5- Prescott L M, Harley J P, Keim D A. 2003. Microbiologie. 2^e Edition De Boeck & Larcier, 808- 817.
- 6- Goodman Gilman A, Hardman J G. 1998. Les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments. 9^{ème} Edition Mc Graw Hill, 1027-1046.
- 7- Le Minor L, Viron M. 1982. Bactériologie médicale. Edition Flammarion médecine-sciences, Paris, 195-201.
- 8- Singleton P. 1999. Bactériologie. 4^e Edition Dunod, Paris, 331.
- 9- Prescott LM, Harley J P, Klein D A. 1995. Microbiologie. Edition De Boeck, Bruscelles, 326.
- 10- Meyer A, Deiana J, Bernard A. 2004. Cours de microbiologie générale avec problèmes et exercices corrigés. 2^e Edition Doin, 46-260. Dedet JP. 2007. La microbiologie de ses origines aux maladies émergentes. Edition Dunod, Paris, 203.
- 11- Dedet JP. 2007. La microbiologie de ses origines aux maladies émergentes. Edition Dunod, Paris, 203.
- 12- Leyral G, Figarella J, Terret M. 1997. Microbiologie, Tome 1. Edition Jacques Lanore, 184.
- 13- Bousseboua H. 2005. Eléments de microbiologie. 2^{ème} Editions Campus club, Alger, 209-213.
- 14- Monsallier JF, Carli A, Dhainant J F. 1992. Précis de thérapeutique, volume 1. office des publications universitaire, 112-309.
- 15- Nauciel C. 2000. Bactériologie médicale. Edition Masson, Paris, 52-70.
- 16- Eberlin T. 1994. Les antibiotiques: classification, mode d'action, utilisation thérapeutique. Edition Nathan, Paris, 18- 110.
- 17- Association Française des Enseignants de pharmacologie des Facultés de médecine. 1993. Cours de pharmacologie. 3^{ème} Edition Ellipses, Paris, 292- 300.
- 18- Nauciel C, Vildé JL. 2005. Bactériologie médicale. Edition Masson, Paris, 68- 69.
- 19- Duval J, Soussy C J. 1990. Les antibiotiques. 4^{ème} Edition Masson, 4-48.
- 20- Tortora G J, Funke B R, Case C L. 2003. Introduction à la microbiologie. Edition Renouveau Pédagogique, Canada, 605-624.
- 21- Regnault JP. 2002. Eléments de microbiologie et d'immunologie. Edition Décarie, 489-500.

- 22-Khiati M. 2006. Guide des maladies infectieuses et parasitaires. 3^e Edition office des publications universitaire, 223- 225.
- 23-Lechat P. 1990. Pharmacologie médicale, 5^e Edition Masson, Paris, 121-168.
- 24-Schorderet M et Collaborateurs. 1992. Pharmacologie des Concepts Fondamentaux aux applications thérapeutiques. Edition offices des publications universitaires, 658- 745.
- 25-Gazengel JM. 2007. Le préparateur en pharmacie. Edition Office Des Publications Universitaires Tec & Doc, Paris, 24- 25.
- 26-Association Française des Enseignants de chimie thérapeutique. 1992. Traité de chimie thérapeutique: Médicaments Antibiotiques. Edition Tec & Doc, Lavoisier, 403.
- 27-Graham. L- P. 2003. Chimie pharmaceutique, 1^e Edition DeBoeck, Paris, 377-425.
- 28-Kezzal K. 1993. Les antibiotiques: classification, mode d'action résistance *in vitro*. Edition office des publications universitaire, 14- 88.
- 29-Moulin M, Coquerel A. 1998. Pharmacologie. 2^e Edition Masson, Paris, 196.
- 30-Sablonnière B. 2006. Biologie- Microbiologie. Edition Ellipses, Paris, 276.
- 31-Adenot M. 2000. Initiation à la chimie médicale : les voies de la découverte du médicament. Edition Ellipses, 89- 90.
- 32-Association nationale des enseignants de pharmacie clinique. 2000. Pharmacie clinique et thérapeutique. 2^{ème} Edition Masson, Paris. 755- 848.
- 33-Bryskier A. Historique, classification et perspectives de développement des antibiotiques et des agents antibactériens. 1997. *Médecine thérapeutique, vol3, hors série*, 7-17.
- 34-Perlemuter L, Perlemuter G. 2001. Guide thérapeutique. 2^e Edition Masson, Paris, 829-837.
- 35-Gaudy C, Busceraud J. 2005. Antibiotiques: pharmacologie et thérapeutique. Edition Elsevier, Paris, 14-15.
- 36-Boulahbal F.1993. Microbiologie S₁ clinique. Edition office des Publications universitaire, 127.
- 37-Neal M. 2003. Pharmacologie médicale. 2^e Edition De Boeck, 83.
- 38-Dorosz P. 2004. Guide pratique des médicaments. 24^{ème} Edition Maloine, Paris, 68.
- 39-Courvalin P.1997. Stratégie évolutive des résistances aux antibiotiques. *Médecine thérapeutique, vol 3, hors série*, 19.
- 40-Bouafia Y. 2007. Les médicaments savoir et comprendre, Alger, 44.
- 41-Carip C. 2008. Microbiologie hygiène : Bases microbiologiques de la diététique. Edition Lavoisier Tec & Doc, Paris, 257.
- 42-Berche P, Luis J, Caillard.I, Simont M. 1988. Bactériologie : bactéries des infections humaines. Edition Flammarion, Paris, 4.

- 43-** Nicklin J, Graeme KC, Paget T, Killigton R. 2000. L'essentiel en microbiologie. Edition Port Royal Livres, Paris, 192-193.
- 44-** Finch R G, Greemuood D, Norrby SR, Whitley RJ. 2003. Antibiotic and chemotherapy, Anti-infective agents and their use in therapy. 8^e Edition Churchill Livingstone, Edinburgh London Newyort oxford Philadelphia St Louis Syndney Toronto 27- 28.
- 45-** Acar J, Armengaud M, Modai J, Lortholary O. 1995. Décision en maladies infectieuses. Edition Vigot, Paris, 706.
- 46-** Yala D, Mered AS, Mouhamedi D, Ouar Korich M.N. 2001. Résistance bactérienne aux antibiotiques. *Médecine du Maghreb*, 91 : 14.
- 47-** Avril JL. 1991 Dictionnaire pratique de bactériologie clinique. 2^{ème} Edition Ellipses, Paris, 11- 56.
- 48-** Faber et Moellering 198 3 in : Goodman Gilman A, Hardman J G. 1998. Les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments. 9^{ème} Edition Mc Graw Hill, 1045.
- 49-** Cabbon C, Chemlal K, Seux-lavieil. ML. 1997. Le livre de l'interne pathologie infectieuse. 2^e Edition Flammarion, Paris, 204.
- 50-** Lüllman H, Mohr K. 2003. Atlas de poche de pharmacologie. 3^e Edition Flammarion médecine- sciences, France, 288.
- 51-** Bergogne Berezin E, Dellamonica P.1999. Antibiothérapie en Pratique clinique. 2^{ème} Edition Masson, Paris, 158.
- 52-** Bugnicourt M. 1995. Dictio Mouton Y, Bingen E, Deboscker Y, Dubreuil L. 2000. Antibiotiques, antiviraux, anti- infectieux. Edition John Libbey Eurotesct, Paris, 35- 36.
- 53-** Mouton Y, Bingen E, Deboscker Y, Dubreuil L. 2000. Antibiotiques, antiviraux, anti-infectieux. Edition John Libbey Eurotesct, Paris, 35- 36.
- 54-** Schaechter M, Medoff G, Eisenstein B I. 1999. Microbiologie et pathologie infectieuse. Edition De Boeck & Larcier, Paris, 88-422.
- 55-** Claud M, Gouin F. 2000. Infections et antibiothérapie en réanimation aux urgences et en chirurgie. 2^{ème} Edition Arnette, 362-422.
- 56-** Van Bambeke F, Tulken P. 1997. Pharmacologie et Pharmacothérapie Anti-infectieuse. Syllabus national belge de pharmacologie ; 7.
- 57-** Talbert M, Willopuet G avec la collaboration de Denis Labayle. 2004. Guide pharmaco. 6^e Edition La marre, 667-668.
- 58-** Eyquem A, Alouf J, Montanier L. 1998. Traité de microbiologie clinique. Edition Piccin Nuova Libreria, Padoue, 1313-1341.
- 59-** Guiraud JP. 2003. Microbiologie alimentaire. Edition Dunod, Paris, 75-76.

- 60-** Caulin C, Chevret S, Bergman J F, Pons G. 2001. Médicaments antibiotiques, Nouveautés dans l'évaluation et l'utilisation. Edition Springer, Paris, 6.
- 61-** Perry JJ, Staley JL, Lory S. 2004. Microbiologie cours et questions de révision. Edition Dunod, Paris, 801.

Glossaire

Péritonite: inflammation du péritoine. La **péritonite** est une infection grave qui peut déboucher sur la mort si elle n'est pas traitée, L'infection provient d'une suppuration ou d'une perforation du tube digestif permettant à des bactéries d'atteindre le péritoine.

Septicémie: infection générale grave de l'organisme par des germes pathogènes. Ce terme signifiant littéralement « infection du sang ». La septicémie peut se développer à partir de n'importe quelle infection systémique sévère. La majorité des germes responsables sont des germes du tube digestif.

Shigellose: infection de l'intestin due à des bactéries dont la principale est la dysenterie bacillaire par *shigella dysenteriae*.

Syphilis : maladie sexuellement transmissible provoquée par un spirochète.

Tuberculose: maladie infectieuse transmissible et non immunisante avec des signes cliniques variables. Elle est provoquée par des mycobactéries du complexe *tuberculosis* correspondant à différents germes et principalement *Mycobacterium tuberculosis*.

Typhoïde : maladie infectieuse et contagieuse provoquée par un bacille (salmonelles) notamment par une forte fièvre.

Typhus exanthématique: Le typhus exanthématique ou typhus épidémique est une maladie cosmopolite causée par une rickettsie (*Rickettsia prowazeki*) transmise par les déjections d'un pou.

Présenté par : CHEBBAH Houria, YANOUCHE Karima, MENHOUR Sihem.

ETUDE DE L'EFFET DE L'ASSOCIATION DES ANTIBIOTIQUES SUR LA CROISSANCE BACTERIENNE

Résumé

L'utilisation massive des antibiotiques a laissé croire à une victoire définitive contre les infections bactériennes, mais c'était sous-estimer les bactéries et leur immense d'adaptation. De nos jours, beaucoup d'antibiotiques sont connus, mais leur surconsommation entraîne des résistances de certaines bactéries à certains d'entre eux, et même des multirésistances. L'association des antibiotiques est nécessaire dans certaines situations cliniques afin de contrer la progression d'une résistance microbienne, cette associe peut donner quatre résultats possibles : la synergie, l'antagonisme, l'indifférence et l'addition. La synergie est la plus utilisable grâce à leur intérêt clinique.

Mots-clés : antibiotiques, résistance des bactéries, association des antibiotiques, synergie.

Abstract

The widespread use of antibiotics has led to believe an outright victory against bacterial infections, but it was underestimated bacteria and their immense adaptation. Nowadays, many antibiotics are known, but their overuse leads to resistance of bacteria to some of them. and even multiresistance. The combination of antibiotics is necessary in certain clinical situations in order to block the spread of microbial resistance, this combination can yield four possible outcomes: synergy, antagonism, indifference and addition. The synergy is more usable thanks to their clinical value.

Keywords: antibiotic, resistance of bacteria, association of antibiotic synergy.

ملخص

الاستعمال المكثف للمضادات الحيوية سمح باعتقاد انتصارها النهائي ضد العدوى البكتيرية لكن هذا كان تحت قدرة البكتيريا على تكيفها الاحتمالي الفائق الحد. في يومنا الحالي، العديد من المضادات الحيوية معروفة لكن استهلاكها الزائد يسبب مقاومة البكتيريا للمضادات الحيوية و أيضا يسبب ظهور بكتيريا متعددة المقاومة. تجميع المضادات الحيوية ضروري في بعض الحالات الطبية من اجل تحدي هذه المقاومة. هذا التجميع يستطيع إعطاء أربع نتائج ممكنة: تآزر، تنافر، تحيد و إضافة. التآزر هو الأكثر استعمالا بسبب أهميته العلاجية.

الكلمات المفتاحية: المضادات الحيوية، المقاومة البكتيرية، تجميع المضادات الحيوية، التآزر.

Université de JIJEL, Faculté des sciences exactes et des sciences de la nature
Et de la vie, Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire.