

République Algérienne Démocratique et Populaire

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

Ministère de l'enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Université de Jijel

جامعة محمد الصديق بن يحيى
كلية علوم الطبيعة والحياة
انكسبية
رقم الجرد : 14.23



Faculté des Sciences exactes et Sciences de la nature et de la vie

Département Biologie Moléculaire et Cellulaire

Mémoire de fin d'étude en Vue de l'obtention du Diplôme des Etudes Supérieures en
Biologie

OPTION : Microbiologie

Thème

LA RÉSISTANCE BACTÉRIENNE
AUX Bêta-LACTAMINES

Membres de jury :

Encadreur : M^{lle} Boussouf Lylia

Examineur : D' Lahouel Mesbah

Vu le 17/06/2009
Dr. LAHOUEL M

Réalisé par :

Khellafi Amina

Samer Amel

Aboura Leila



Promotion 2009

Remerciements

Nous tenons tout à remercier Dieu, le tout puissant, qui nous a aidé à réaliser ce travail.

Nous remercions très sincèrement notre encadreur Boussouf Lylia, d'avoir accepté la charge d'être rapporteur de ce mémoire, nous sommes très reconnaissantes en vers elle pour sa constante disponibilité.

Nos remerciements vont également à D^f Lahouel Mesbah, maître de conférence à l'université de Jijel, d'avoir accepté de faire partie des membres de notre jury. Nous sommes très honorées de sa présence, qu'il trouve ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

En fin nous remercions toute personne qui a participé de pré ou de loin pour la réalisation de ce travail.

Liste des figures et tableaux

Figure 01 : Le mode d'action des antibiotiques.....	5
Figure 02 : La conjugaison.....	8
Figure 03 : La transduction.....	8
Figure 04 : Les mécanismes biochimiques de la résistance des bactéries aux antibiotiques	9
Figure 05 : La structure du noyau β-lactame.....	11
Figure 06 : La structure de la paroi des bactéries Gram positif.....	12
Figure 07 : La structure de la paroi des bactéries Gram négatif.....	12
Figure 08 : La structure des PLP dans la paroi bactérienne.....	13
Figure 09 : La structure chimique des pénicillines.....	15
Figure 10 : La structure générale des pénicillines.....	15
Figure 11 : La structure chimique de la pénicilline G.....	16
Figure 12 : La structure chimique de la pénicilline V.....	17
Figure 13 : La structure chimique de la pénicilline M.....	17
Figure 14 : La structure chimique de la pénicilline A.....	18
Figure 15 : La structure chimique des N-acylpénicillines.....	18
Figure 16 : La structure chimique des céphalosporines.....	21
Figure 17 : La structure générale des céphalosporines.....	21
Figure 18 : La structure chimique des monobactames.....	24
Figure 19 : La structure chimique des carbapénèmes.....	26
Figure 20 : Les mécanismes de résistance aux B-lactamines	28
Figure 21 : La modification des porines	29
Figure 22 : La modification des PLP.....	29
Figure 23 : La résistance enzymatique aux B-lactamines	30
Figure 24 : La structure des bêta-lactamases	31
Figure 25 : L'hydrolyse du cycle lactam de la pénicilline par les B-lactamases	31
Figure 26 : La structure des gènes de résistance chez les Staphylocoques.....	34
Figure 27 : La structure des porines chez <i>Escherichia coli</i>.....	35
Figure 28 : Les recombinaisons entre des gènes de PLP de Pneumocoques et des gènes de PLP de Streptocoques oraux.....	36
Tableau 01 : Monobactames : indications	24
Tableau 02 : Les Principales caractéristiques de β-lactamases	32

Sommaire

Introduction	1
Chapitre I : Mécanismes d'action et de résistance des antibiotiques	
I.1 Généralités	2
I.1.1 Définition des antibiotiques	2
I.1.2 La sensibilité des germes aux antibiotiques	2
I.1.3 Les paramètres d'activité d'un antibiotique	2
I.1.3.1 La concentration minimale inhibitrice (CMI)	2
I.1.3.2 La concentration minimale bactéricide (CMB)	3
I.1.4 La classification générale des antibiotiques	3
I.2 Le mode d'action des antibiotiques	5
I.2.1 Action sur la paroi bactérienne	5
I.2.2 Action sur la membrane cytoplasmique	6
I.2.3 Action sur l'information génétique	6
I.2.4 Action sur les protéines	6
I.3 La résistance aux antibiotiques	6
I.3.1 La résistance naturelle	6
I.3.2 La résistance acquise	6
I.3.3 Les mécanismes génétiques de la résistance	7
I.3.4 Les mécanismes biochimiques de la résistance	9
I.3.4.1 La mutation de la cible de l'antibiotique	10
I.3.4.2 La modification de l'antibiotique	10
I.3.4.3 La réduction de la perméabilité membranaire	10
I.3.4.4 L'efflux des antibiotiques	10
Chapitre II : Les bêta-lactamines	
II.1 Définition	11
II.2 Mode d'action	11
II.2.1 Paroi bactérienne et synthèse	11
II.2.2 Mode d'action des bêta -lactamines	13
II.3 Principaux antibiotiques appartenant à la famille des β -lactamines	14
II.3.1 Les pénicillines	14
II.3.1.1 Historique	14
II.3.1.2 Structure chimique	15
II.3.1.3 Classification	15
II.3.1.4 Caractéristiques physico-chimiques	19
II.3.1.5 Mode d'action	19
II.3.1.6 Les combinaisons pénicilline-inhibiteurs de bêta-lactamases	19
II.3.2 Les céphalosporines	20
II.3.2.1 Historique	20
II.3.2.2 Structure chimique	20
II.3.2.3 Classification	21
II.3.2.4 Caractéristiques physico-chimiques	22
II.3.2.5 Mode d'action	23

I.3.3	Les monobactames.....	23
II.3.3.1	Définition	23
II.3.3.2	Structure chimique	24
II.3.3.3	Classification	25
II.3.3.4	Mode d'action	25
II.3.4	Les carbapénèmes	25
II.3.4.1	Définition	25
II.3.4.2	Structure chimique	25
II.3.4.3	Mode d'action	26
II.4	Les effets indésirables des β -lactamines	26
Chapitre III : La résistance bactérienne aux bêta-lactamines		
III.1	Introduction	27
III.2	Evolution de la résistance aux bêta -lactamines	27
III.3	Les types de la résistance aux bêta -lactamines	27
III.3.1	La résistance naturelle	27
III.3.2	La résistance acquise	27
III.4	Les mécanismes de résistance aux bêta -lactamines	27
III.4.1	La résistance non enzymatique	28
III.4.1.1	L'altération des porines	28
III.4.1.2	La modification des PLP	29
III.4.1.3	La modification des Lypopolysaccharides (LPS)	30
III.4.2	La résistance enzymatique	30
III.4.2.1	Les β -lactamases	30
III.4.2.2	Classification des bêta -lactamases	31
III.5	Principaux bactéries résistantes aux bêta -lactamines	33
III.5.1	Les Staphylocoques	33
III.5.2	Les Entérobactéries	34
III.5.3	Les Pneumocoques	35
III.5.4	Les <i>Pseudomonas</i>	36
III.5.5	Les <i>Neisseria</i>	37
III.5.5.1	La résistance de <i>Neisseria meningitidis</i>	37
III.5.5.2	La résistance de <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	37
III.5.6	<i>Haemophilus influenzae</i>	37
Conclusion		39
Références bibliographiques.....		40

Introduction

Introduction

Les maladies infectieuses sont responsables de 45% des décès dans les pays à faibles revenus et de presque une mortalité prématurée sur deux dans le monde entier. Les infections bactériennes représentent 70% des cas de mortalité causés par les microorganismes (1,2). Selon le National Institute of Health, les maladies infectieuses représentent la seconde cause de décès et la première cause de perte d'années de vie productives à travers le monde (3).

La découverte des antibiotiques est devenue donc comme une des plus importantes avancées thérapeutiques de l'histoire de la médecine.

Les bêta-lactamines d'un grand nombre de ces agents thérapeutiques représentent la principale famille d'antibiotique la plus développée et la plus utilisée dans le monde. Cette large utilisation est due à leur large spectre d'action, leur faible toxicité, leur efficacité et à leur faible coût pour certaines molécules.

Le manque d'information, l'application courante et la prescription à grande échelle de ces antibiotiques a entraîné en revanche, la sélection de souches bactériennes multirésistantes.

Cette résistance aux effets des médicaments antibactériens est un sérieux problème qui menace notre capacité à traiter les infections microbiennes.

En effet, les bactéries ont développé différents mécanismes pour contrecarrer l'action des β -lactamines, entre autre la modification de la cible (protéines liant les pénicillines) qui les rend moins sensibles aux β -lactamines mais permet de maintenir son activité physiologique normale, la synthèse des enzymes (β -lactamases) qui inactivent les β -lactamines par modification chimique et la modification des porines chez les bactéries à Gram négatif, ayant pour résultat la diffusion plus lente des β -lactamines à travers la membrane externe (2).

Dans ce contexte, notre manuscrit s'articule au tour de trois chapitres :

Le premier chapitre de ce travail portera principalement sur des généralités sur les antibiotiques, leurs mécanismes d'action et les mécanismes de résistance des bactéries à ces antibiotiques. Le deuxième chapitre sera consacré à la présentation de la famille des β -lactamines et les différentes classes et le troisième aux différents mécanismes de résistance utilisés par quelques bactéries à l'égard de ces β -lactamines.

Chapitre I

Mécanismes d'action et de
résistance des antibiotiques

I.1. Généralités

I.1.1. Définition des antibiotiques

En 1942, Waksman a défini les antibiotiques comme des substances chimiques, produits par des micro-organismes et capables à faible concentration d'inhiber la croissance d'autres micro-organismes ou même de les détruire. Cette définition classique ; permet de différencier les antibiotiques des substances de synthèse dotées d'un pouvoir antibactérien (5). En bactériologie médicale une substance antibiotique est donc un « médicament » qui a pour effet soit d'empêcher la multiplication des bactéries (ce fut le cas du premier antibiotique découvert, la pénicilline), soit de les tuer de façon ciblée. Donc le but de tout traitement antibiotique est d'aider le système immunitaire dans sa lutte contre les bactéries.

I.1.2. La sensibilité des germes aux antibiotiques

Dans le cadre du processus de sélection d'un agent antimicrobien pour traiter une infection, les testes d'antibiogramme permet d'apprécier la sensibilité des germes aux antibiotiques, c'est-à-dire permet de connaître sur quels germes un antibiotique est efficace. On parle de spectre d'activité de l'antibiotique (6). L'antibiogramme est réalisé par plusieurs méthodes, mais la plus utilisé est la méthode de diffusion ; dans laquelle le germe responsable est mis en culture dans une boîte de gélose contenant plusieurs pastilles d'antibiotiques qui vont inhiber plus ou moins le développement du micro-organisme, ce qui permet de comparer la sensibilité des bactéries à tel ou tel antibiotiques. Certains antibiotiques sont bactéricides, c'est-à-dire, tuent les bactéries. D'autres ne sont que bactériostatiques, C'est-à-dire empêchant le développement du germe (7).

I.1.3. Les paramètres d'activité d'un antibiotique

Dans des circonstances cliniques sévères, il est indispensable de connaître la concentration minimale inhibitrice (CMI) de certains antibiotiques vis-à-vis du ou des germes incriminés, afin de préciser la nature et la posologie exacte de l'antibiothérapie à mettre en œuvre (8). La bactériostase peut être étudiée en milieu liquide, par exemple par un suivi photométrique de la croissance des micro-organismes en présence des concentrations variées d'antibiotique.

I.1.3.1. La concentration minimale inhibitrice (CMI)

La CMI est la concentration d'antibiotique, qui entraîne une inhibition suffisante de la

croissance pour être thérapeutiquement significative. Dans le cas usuel ce ci correspond à l'absence de croissance détectable en moins de 24 heures d'une population initiale de quelques milliers de bactéries (9).

I.1.3.1. La concentration minimale bactéricide (CMB)

Le paramètre le plus utilisé pour caractériser l'effet bactéricide d'un antibiotique est la concentration minimale bactéricide ou CMB. On parle de paramètre à un temps donné, lorsque le nombre des bactéries viables est inférieur à celui de l'inoculum (10). Le rapport CMB sur CMI permet de classer les antibiotiques de la façon suivante:

- ✓ Si la CMB d'un antibiotique est proche de sa CMI (rapport de 1 à 2), l'antibiotique est dit bactéricide.
- ✓ Si la CMB est assez éloignée de la CMI (rapport de 4 à 16) l'antibiotique est dit bactériostatique.
- ✓ Si la CMB et la CMI sont très éloignées (rapport supérieur de 32) ce la signifie que l'effet bactéricide n'est même pas obtenu qu'à de très fortes concentrations ou n'est même pas obtenu du tout (11).

I.1.4. La classification générale des antibiotiques

Il existe de nombreuses classifications en ce qui concerne les antibiotiques. Elles sont fondées sur leurs mode d'action sur les bactéries, la formule chimique, l'origine et la résorption dans l'organisme (pharmacocinétique). L'usage dans le milieu médical a fait ressortir différentes familles d'antibiotiques classés selon leurs analogies structurales (12).

I.1.4.1. Les bêta-lactamines

Bien que les bêta-lactamines restent la principale famille d'antibiotiques, leur mode d'action complexe et encore incomplètement élucidé. Ils forment un groupe homogène sur le plan biochimique puisque ils sont caractérisés chimiquement par un cycle bêta-lactame (13), ils perturbent la synthèse de la paroi bactérienne jusqu'à induire une lyse cellulaire.

I.1.4. 2. Les amino-glycosides

Ce sont des hétérosides naturels formés par un ou plusieurs glycosides liés à un aminocyclitol. Ils perturbent la synthèse des protéines (14). Ils sont indispensables dans le traitement des infections à germes aérobies Gram négatif (15).

I.1.4.3. Les tétracyclines

Ils ont en commun un noyau constitué de quatre cycles hexagonaux, d'où le nom de tétracycline, cette famille regroupe :

- ✓ Les doxycyclines.
- ✓ Les minocyclines.
- ✓ Les auréomycines.

Les tétracyclines se fixent sur la petite sous-unité du ribosome et inhibent la synthèse protéique à l'intérieur des cellules eucaryotes. Cette famille d'antibiotiques est donc très utile pour atteindre les bactéries intracellulaires (*Brucella*, *Pasteurella*, *Chlamydia*).

I.1.4.4. Les macrolides

Les macrolides possèdent un noyau lactone central qui est à la base de leur classification, selon le nombre d'atomes de carbone (15). Ils agissent en inhibant la synthèse protéique bactérienne. Ces antibiotiques sont très utiles en pathologie pulmonaire et les infections à *Legionella* (16).

I.1.4.5. Les polypeptides

Comprend des molécules possédant une structure cyclique à base d'acides aminés. Cette famille regroupe :

- ✓ Les colistines.
- ✓ Les bacitracines.
- ✓ Les polymyxines.

Leur efficacité sur les organismes Gram négatif les rend utiles pour le traitement de certaines infections sévères à bacilles Gram négatif, en particulier les infections à *Pseudomonas aeruginosa* (16).

I.1.4.6. Les sulfamides

Les sulfamides sont des inhibiteurs compétitifs de l'acide para-aminobenzoïque, dont ils ont une structure proche de cette molécule (17). Les sulfamides possèdent un effet uniquement bactériostatique et sont utilisés pour des infections urinaires non compliquées.

L1.4.7. Les quinolones :

Les quinolones forment une famille d'agents bactéricides synthétique inhibant l'ADN et de ce fait, inhibant un processus tel que la réplication de l'ADN. Ils comprennent : l'acide nalidixique, acide pipénidique, utilisés surtout dans le cas des infections urinaires à bacilles Gram négatif (16).

L2. Le mode d'action des antibiotiques

Compte tenu des données actuellement acquises sur les modes de pénétration (fixation sur des sites membranaires à l'extérieure du cytoplasme, pénétration réelle dans le cytoplasme) on peut maintenant envisager les modes d'action des différents antibiotiques (figure 01) en se rappelant qu'ils agissent à l'échelle moléculaire (18).

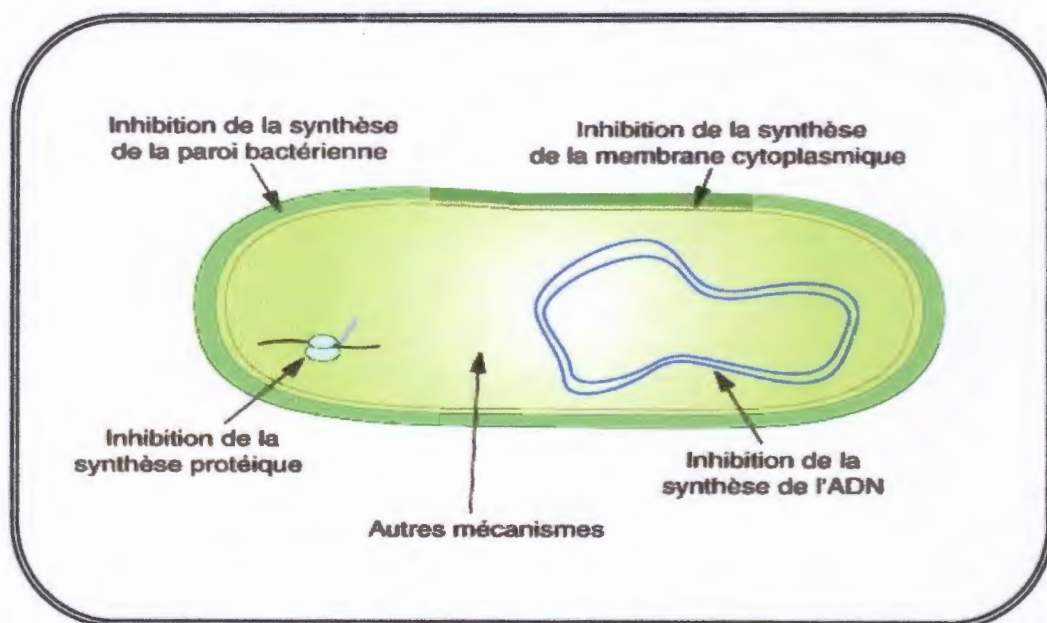


Figure 01 : Le mode d'action des antibiotiques (19).

L2.1. Action sur la paroi bactérienne

Ces antibiotiques sont des inhibiteurs de synthèse de la paroi cellulaire. Ils sont bactéricides en bloquant la synthèse des composants du peptidoglycane ; constituant essentiel de la paroi bactérienne qu'elle soit de Gram positif ou Gram négatif (20), ce qui se traduit par la lyse et la mort des cellules en croissance, comme la famille des β -lactamines.

I.2.2. Action sur la membrane cytoplasmique

Les antibiotiques se fixent sur la membrane de la bactérie, et modifient l'équilibre osmotique (se fixent entre les deux feuilletts de la membrane et permet la fuite du contenu cellulaire) se qui permet la modification de la perméabilité de la membrane bactérienne. On peut citer à titre d'exemple les polypeptides (colistine) (21).

I.2.3. Action sur l'information génétique

Les antibiotiques peuvent agir à plusieurs stades de la transcription du code génétique :

- ✓ Lors de la réplique de l'information génétique, c'est le cas de l'acide nalidixique.
- ✓ Lors de la transcription de l'information génétique, c'est le cas de l'actinomycine (18).

I. 2.4. Action sur les protéines

Nous savons que la synthèse des protéines à partir des acides aminés est réalisée par les ribosomes qui, pour fabriquer une chaîne polypeptidique donnée, interprètent les instructions données par l'ARN messenger et assemblent les acides aminés convenables dans un ordre donné grâce à l'ARN de transfert. Un certains nombre d'antibiotiques agissent au niveau des ribosomes en se liant à l'une de ces parties. Ils provoquent ainsi des troubles à des niveaux différents. C'est le cas des aminosides et les macrolides (22).

I.3. La résistances aux antibiotiques

La résistance d'une bactérie à un antibiotique signifie que cette bactérie peut croitre en présence d'une concentration élevée de cet antibiotique (23). Cette résistance aux antibiotiques d'une espèce bactérienne n'est pas un phénomène stable dans le temps. L'évolution des résistances est extrêmement stable selon les antibiotiques ou les germes. Les bactéries présentent deux grands types de résistance ; une résistance naturelle et une résistance acquise (24).

I.3.1. La résistance naturelle

Il s'agit d'une propriété intrinsèque, préexistante chez les germes. C'est ce qui intervient lorsque la cible de l'antibiotique n'existe pas chez les germes (25). Cette résistance naturelle est un caractère qui affecte l'ensemble d'une population bactérienne et qui est caractéristique de l'espèce : c'est la tolérance total ou' relative d'une bactérie pour un antibiotique.

I.3.2. La résistance acquise

Ce type de résistance n'affecte au départ qu'une seule souche. La modification de la

souche provient d'une mutation ; d'une série de mutation chromosomique (10%des cas) (22), ou d'un échange de matériel génétique par des plasmides ou des transposons (90%des cas) (8). De façon générale, le transfert s'effectue par la conjugaison pour les bactéries à paroi Gram négatif (Entérobactériaceae), et plutôt par la transformation pour les bactéries à paroi Gram positif (staphylocoques) (26). Donc la résistance acquise est la tolérance pour un antibiotique donné d'une bactérie primitivement sensible à cet antibiotique (9).

I.3.3.Mécanismes génétiques de la résistance

D'un point de vue génétique, la résistance aux antimicrobiens est encodée génétiquement, soit de manière stable dans le chromosome bactérien soit sur des unités chromosomique supplémentaires et mobiles (plasmides ou transposons) capables de se déplacer d'un type de bactérie à l'autre (27).

I.3.3.1. La résistance chromosomique

La résistance chromosomique résulte d'une mutation, modifiant soit les sites d'action intracellulaires de l'antibiotique qui ne sera plus efficace (24), soit la modification des structures cellulaires préexistantes qui rend la bactérie indifférente à un ou plusieurs antibiotiques, par diminution de la perméabilité ou du transport.

I.3.3.2. La résistance extra chromosomique

La résistance extra-chromosomique due à un passage d'un gène de résistance d'une bactérie résistante à une bactérie sensible qui va devenir elle-même résistante (18). Ces gènes peuvent être portés sur des entités génétiques appelées plasmides, transposons ou intégrons.

A. La résistance plasmidique

Les plasmides sont des structures circulaires d'ADN, données de réplication autonome et qui sont transmises entre individus de la même espèce ou d'espèces bactériennes différentes (28). Les plasmides les plus étudiés et les plus importants en pathologie infectieuse humaine sont ceux qui confèrent la résistance aux antibiotiques (plasmide R ou facteur R). Les plasmides R peuvent conférer la résistance à un ou plusieurs antibiotiques appartenant à des familles différentes. Trois mécanismes différents permettent ce transfert : la conjugaison, la transduction et la transformation (29).

✓ Conjugaison

C'est un mécanisme important par lequel l'ADN plasmidique peut être transféré entre une cellule donneur génétique (dite abusivement mâle) à une cellule receveur génétique (dite femelle ou cellule réceptrice) au cours d'un contact nécessaire (figure 02) (30).

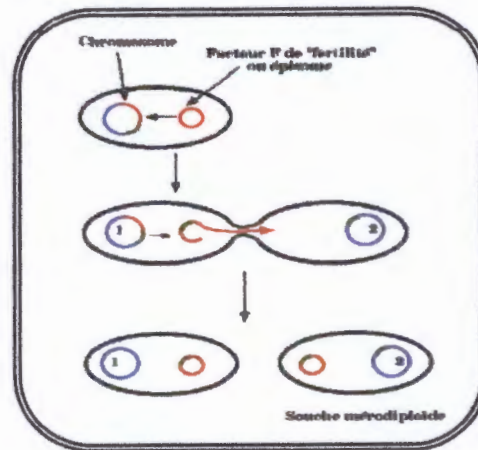


Figure 02 : La conjugaison (30).

✓ Transduction

La transduction est le transfert d'un morceau d'ADN par l'intermédiaire d'un virus bactériophage, le virus pénètre la bactérie puis incorpore le plasmide à transmettre, puis s'en va inoculer une autre bactérie (figure 03), c'est un phénomène plus limité que la conjugaison car la bactérie qui donne son plasmide est détruite le plus souvent (31).

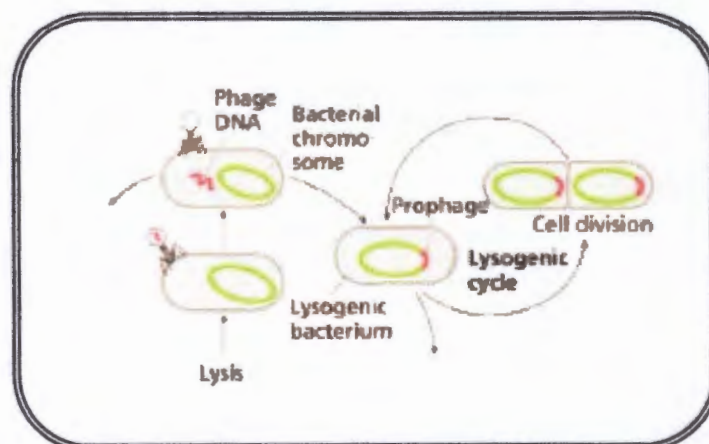


Figure 03 : La transduction (30).

✓ Transformation

La transformation permet l'acquisition et l'intégration d'ADN nu. Cet ADN libre peut provenir par exemple d'une bactérie morte. L'ADN nu est à l'extérieur de la bactérie et est alors capté par celle-ci. Une fois capté, l'ADN est incorporé à l'ADN de la bactérie et pourra être transmis par la suite. Si des gènes de résistance étaient présents dans l'ADN nu, ces gènes pourront eux aussi être transmis.

B. La résistance transposable

Les éléments transposables sont des pièces mobiles de l'ADN (32), qui se comportent un peu comme le génome de certains virus, qui peut s'intégrer ou s'exciser de son hôte. Ils permettent la translocation des gènes de résistances du chromosome bactérien vers un plasmide, ou d'un plasmide vers un autre.

I.3.4. Les mécanismes biochimiques de la résistance des bactéries

Pour contrer l'action des antibiotiques, les bactéries utilisent plusieurs types de mécanismes, lesquels sont de plus en plus connus par les chercheurs. Sur l'image qui suit (figure 04), quatre de ces mécanismes sont illustrés.

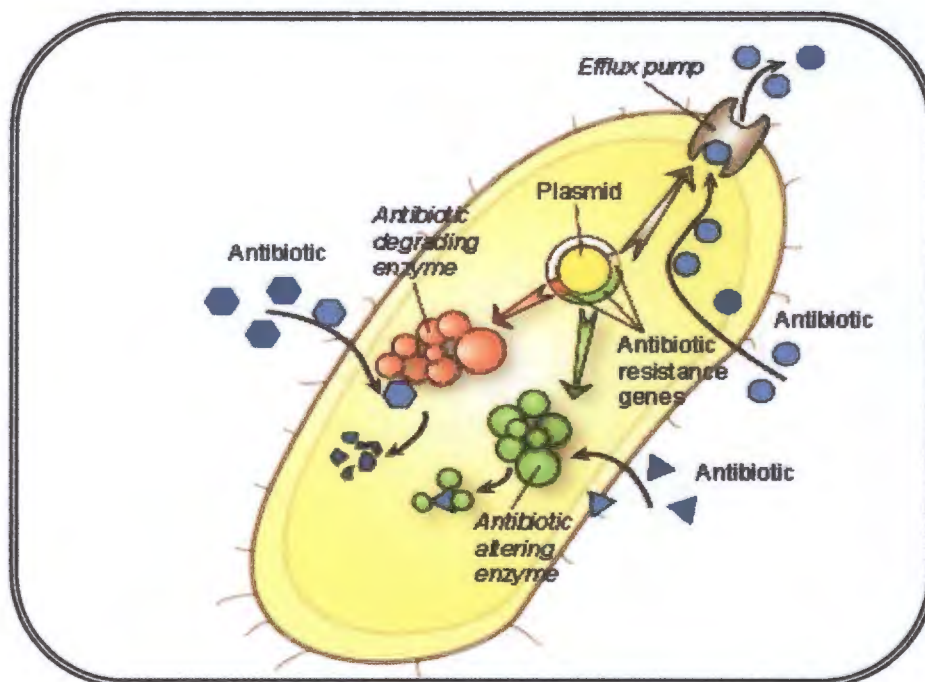


Figure 04 : Les mécanismes biochimiques de la résistance des bactéries aux antibiotiques (27).

I.3.4.1. La mutation de la cible de l'antibiotique

Chaque antibiotique agit en se fixant sur une cible précise dans la cellule : paroi, ribosome....La présence d'une modification consécutive à une mutation modifie le site de fixation et empêche ainsi la liaison de l'antibiotique. C'est l'un des mécanismes de résistance à la streptomycine, l'un des premiers antibiotiques utilisés pour traiter la tuberculose (33).

I.3.4.2. La modification de l'antibiotique

De nombreuses souches résistantes fabriquent une enzyme qui modifie ou qui clive la molécule d'antibiotique, la rendant inactive. C'est le mécanisme principal de résistance aux β -lactamines (famille de la pénicilline et des céphalosporines) (34), qui implique les enzymes de la famille des β -lactamases (33).

I.3.4.3. La réduction de la perméabilité membranaire

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

I.3.4.4. L'efflux des antibiotiques

Les bactéries sont capables d'éliminer les antibiotiques par pompage actif hors de la cellule, qui recrache littéralement les composés toxiques au dehors. C'est l'un des principaux mécanismes de résistance de *Pseudomonas aeruginosa*, pathogène opportuniste responsable de nombreuses infections nosocomiales (35).

II.1.Définition

Les bêta-lactamines constituent une grande famille d'antibiotiques, la plus importante par le nombre et la diversité des molécules utilisables (36), en bref, tout antibiotique qui contient un noyau β -lactame (figure 05) dans sa structure moléculaire.

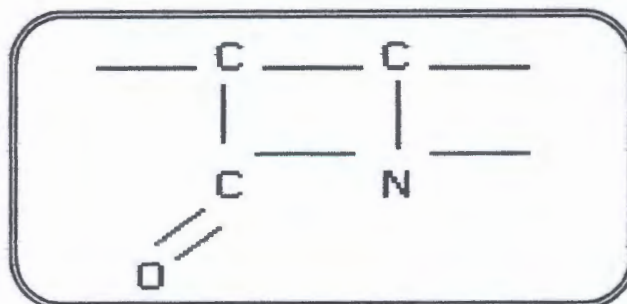


Figure 05 : La structure du noyau β -lactame (16).

En général, ce sont des antibiotiques faciles à utiliser, et relativement peu toxiques. De nombreux praticiens considèrent que lorsque le choix est possible, il est toujours préférable d'utiliser un antibiotique de cette famille (37).

II.2.Mode d'action

Les β -lactamines aux structures très diverses agissent sur la paroi bactérienne. Vu l'importance de l'intégrité de cette paroi, une atteinte est souvent létale pour la bactérie. Une paroi qualitativement défectueuse, quantitativement insuffisante, ne protège plus le micro-organisme qui est rapidement lysé. Rappelons tout d'abord l'importance physiologique de cette paroi, et la synthèse du peptidoglycane.

II.2.1.Paroi bactérienne et synthèse

La paroi est l'enveloppe externe de la cellule bactérienne. Elle joue un rôle essentiel dans la protection des bactéries contre les agents extérieurs et dans le maintien d'une pression osmotique intracellulaire élevée. (38)

Ceci est possible grâce à la présence d'une substance complexe appelée peptidoglycane. Cette substance, conférant à la paroi sa rigidité et sa résistance mécanique est formée d'un polymère composé de chaînes linéaires de N.acétyl D.glucosamine et d'acide N.acétyl muramique. Ces chaînes linéaires sont reliées par l'acide D.glutamique et un acide diaminé (L.lysine) (39).

La synthèse du peptidoglycane débute dans le cytoplasme des bactéries se poursuit dans la membrane cytoplasmique et se termine dans la paroi déjà formée. Un certain nombre d'enzymes interviennent dans la synthèse du peptidoglycane dont les plus importants sont les transpeptidases, les transglycosylases et les carboxypeptidases (4).

Suivant l'organisation du peptidoglycane dans la paroi, on distingue deux groupes principaux correspondant aux bactéries à Gram positif et aux bactéries Gram négatif.

La paroi des bactéries à Gram positif est composée essentiellement de peptidoglycane associé à des carbohydrates dont de l'acide teichoïque (figure 06) (30). On note parfois une présence de protéines recouvrant la surface cellulaire.

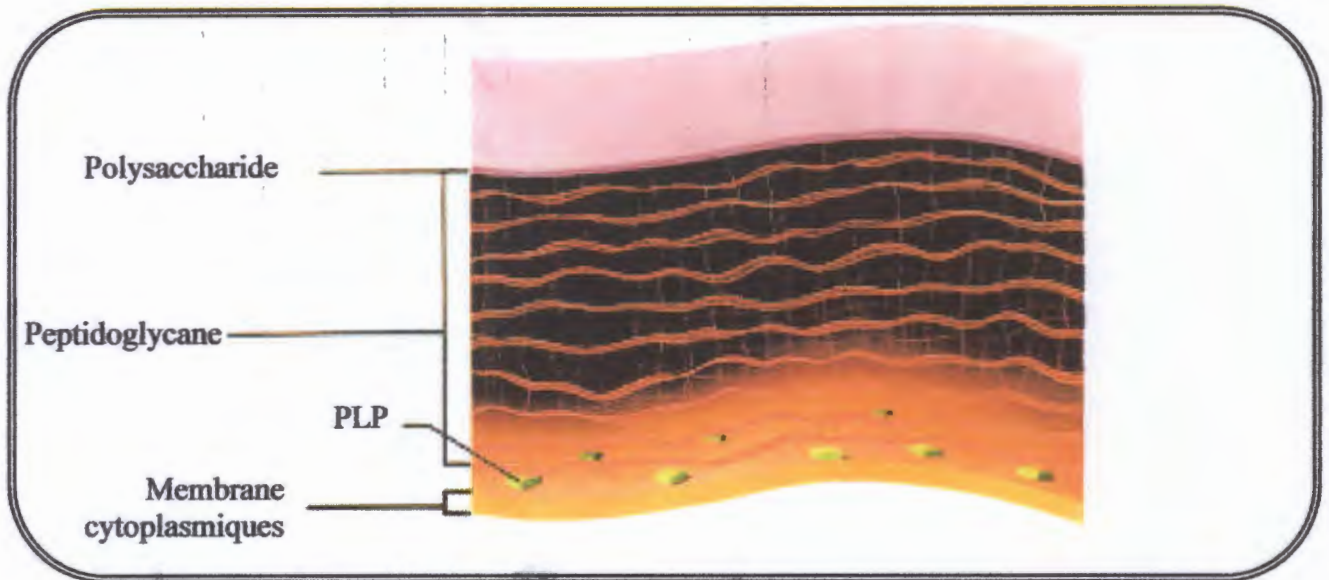


Figure 06 : La structure de la paroi des bactéries Gram positif (16).

Chez les bactéries à Gram négatif, la paroi est plus complexe (figure 07). Il existe une membrane externe composée de dipolysaccharides, de phospholipides et de protéines. Sous cette membrane externe se trouve une fine couche de peptidoglycane pouvant adhérer ou non à la membrane externe suivant les bactéries (39).

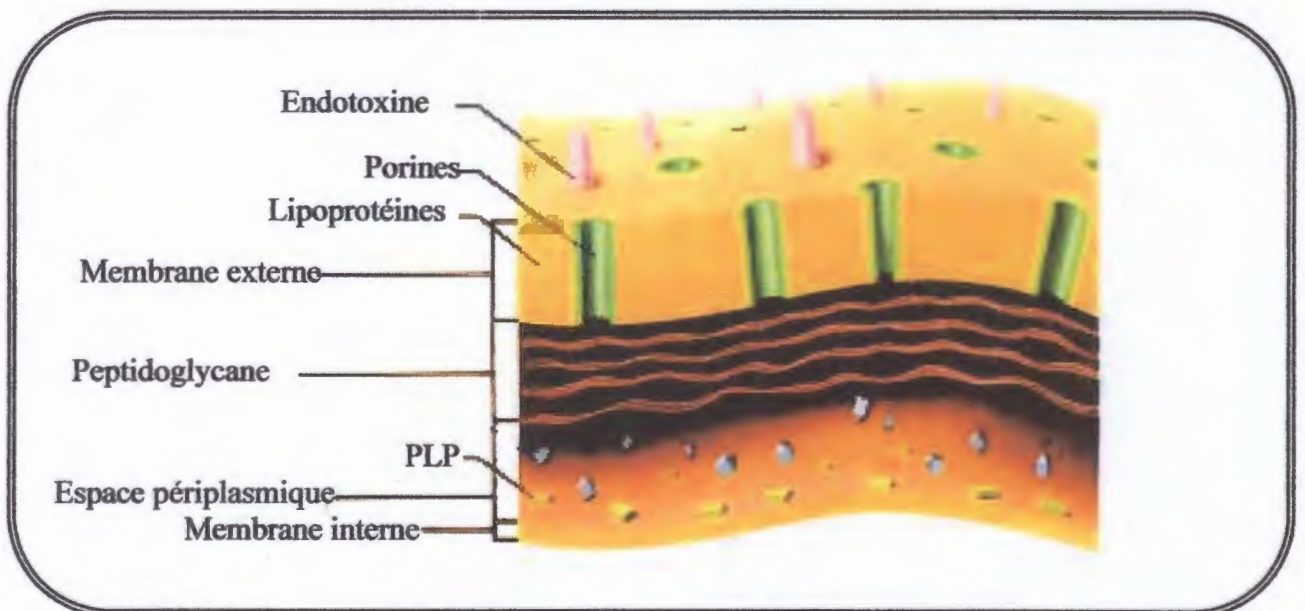


Figure 07 : La structure de la paroi des bactéries Gram négatif (16).

II.2.2. Mode d'action des bêta-lactamines

Les β -lactamines sont des inhibiteurs de synthèse de la paroi bactérienne, ils se fixent sur les protéines de la membrane cytoplasmique ; les protéines lient les pénicillines (PLP). Ce sont les cibles des β -lactamines.

Ces PLP sont situées à la face externe de la membrane cytoplasmique, et qui sont en fait les enzymes impliquées dans la synthèse de peptidoglycane (figure 08). Leur nombre et nature varient selon les espèces bactériennes et elles sont numérotées en fonction de leurs masses moléculaires décroissantes : PLP1, PLP2... . Aussi l'affinité des diverses PLP n'est pas la même pour toutes les molécules de β -lactamines.

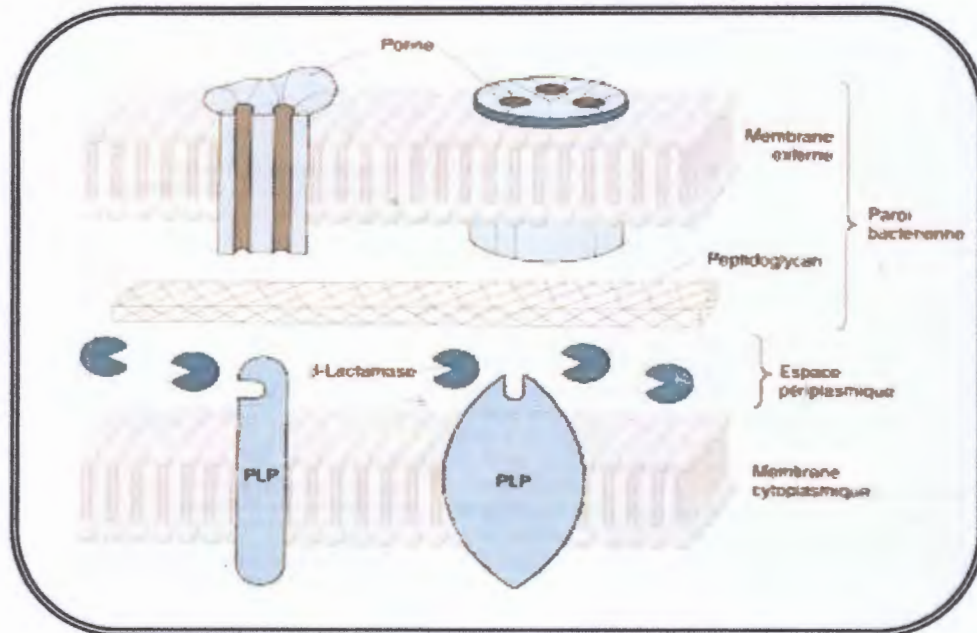


Figure 08 : La structure des PLP dans la paroi bactérienne (40).

Parmi ces enzymes plusieurs font partie du groupe des D, D-peptidases, c'est-à-dire qu'elles coupent des liaisons peptidiques situées entre deux centres asymétriques. On compte des D, D-carboxypeptidase et des D, D transpeptidases intervenant au moment de l'élongation (assemblage des chaînes peptidiques par formation de ponts interpeptidiques).

Les D, D-peptidases sont sensibles aux β -lactamines, du fait que ces antibiotiques ont une analogie structurale avec la région acyl-D-Ala-D-Ala du peptide donneur. Les β -lactamines sont des substrats médiocres pour les D, D-peptidases ; le complexe enzyme-substrat est anormalement stable. De ce fait, une fraction de l'enzyme est bloquée sous la forme de ce complexe, d'où l'inactivation (16).

Les β -lactamines exercent un effet bactériostatique en empêchant les bactéries de se multiplier. Le blocage de la multiplication est suivi d'une lyse bactérienne par la dégradation du peptidoglycane sous l'action d'autolysine, ce qui entraîne finalement la lyse bactérienne. L'efficacité des β -lactamines tient en partie à cette lyse ; c'est la bactéricidie (4).

➤ Chez les bactéries à Gram positif

Les molécules des β -lactamines traversent facilement le peptidoglycane, qui ne constitue pas une barrière, pour aller se fixer sur les cibles.

➤ Chez les bactéries à Gram négatif

Il existe pour ces bactéries un obstacle à l'accès des β -lactamines à leur cible qui est la membrane externe.

Les molécules antibiotiques doivent la traverser, passer ensuite le peptidoglycane et l'espace périplasmique pour arriver au niveau des PLP. La traversée de la membrane externe peut s'effectuer, pour les molécules hydrophobes par diffusion passive à travers la bicouche lipidique.

Les molécules hydrophiles empruntent des canaux, les pores que forment des protéines spécialisées ; les porines. C'est la voie principale pour les β -lactamines. Il est clair que le passage des β -lactamines, et donc leur activité, est conditionnée par le nombre de ces pores et par leur perméabilité (4).

II.3. Principaux antibiotiques appartenant à la famille des β -lactamines

La structure chimique est un critère sur la quelle on peut classer la famille des β -lactamines, mais cette classification a des limites. En effet, au sein de cette famille, la recherche industrielle permet à partir d'un noyau commun par hémisynthèse d'élaborer des produits voisines, mais chimiquement modifiés par rapport au chef de file au moyen de substitutions chimiques diverses.

La famille des β -lactamines issues soit de la pénicilline G (extrait de *Penicillium notatum* ou de *Penicillium chrysogenum*), soit de la lignée des céphalosporines (céphalosporine C extraite à l'origine de *Cephalosporium acremonium* en 1953).

II.3.1. Les pénicillines

Les pénicillines sont des antibiotiques bêta-lactamines. A la base, les pénicillines sont des toxines qui proviennent de la moisissure *Penicillium notatum* et qui sont inoffensives pour l'homme. Elles n'ont été introduites pour des thérapies qu'à partir de 1941 ou 1943, treize ans suivant leurs découvertes.

Elles sont utilisées dans le traitement d'infections bactériennes, principalement contre des germes Gram positif.

II.3.1.1. Historique

En 1897, le médecin français « Ernest Duchesne » montre que les moisissures présentent une activité antimicrobienne : une culture d'*Escherichia coli* peut être éradiquée par l'introduction de *Penicillium glaucum*.

En 1928, l'anglais « Alexander Fleming » (1881-1955), après un ensemencement de cultures des Staphylocoques, observa qu'une des préparations était contaminée par des moisissures *Penicillium notatum*, et les colonies microbiennes étaient détruites.

La substance active secrétée par ce champignon fut nommée pénicilline. Fleming conseilla son emploi pour les pansements.

Depuis, de nombreuses découvertes ont été réalisées, conduisant à une grande famille de composés que l'on nomme « Pénicillines ». Certaines d'entre elle sont synthétisées industriellement (41).

II.3.1.2. Structure chimique

La molécule de pénicilline contient un système bicyclique apparemment fort instable et qui est constitué d'un cycle β -lactame à quatre pièces accolé à un cycle à cinq pièces de type thiazolidine, ce système bicyclique est appelé acide 6-aminopenicillanique. Les pénicillines naturelles (G, F, N, K et V) et d'hémisynthèses se différencient uniquement par la nature du substituant R de la fonction acylaminée en position 6 du bicycle (figure 09) (42).

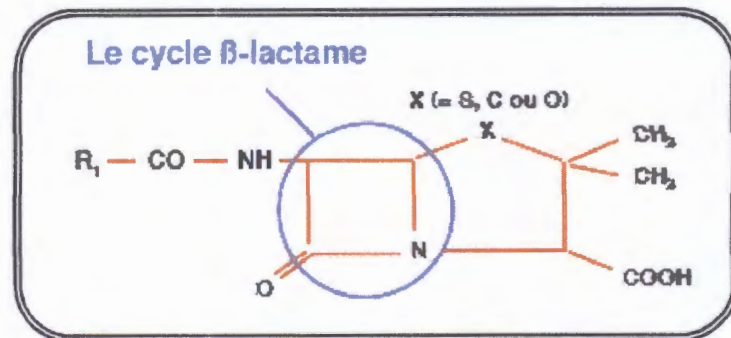


Figure 09 : La structure chimique des pénicillines (41).

La forme générale de la molécule de pénicilline est celle d'un livre ouvert, avec les deux hydrogènes du cycle lactame et le carboxyle en arrière du plan, tandis que la chaîne acylaminée se place en avant (figure 10). La non planéité des molécules s'oppose alors à la résonance du groupement CO-NH à l'origine de l'instabilité relative de ces molécules. Il existe quatre familles de pénicillines, dites d'hémisynthèses, sont utilisées en thérapeutique, et qui toutes dérivent plus ou moins de la pénicilline G qui a été découverte par Alexander Fleming (4).

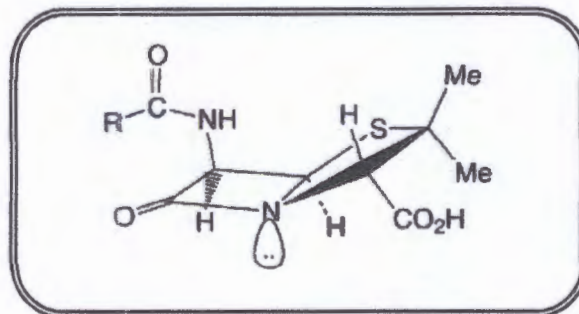


Figure10 : La structure générale des pénicillines (42).

II.3.1.3. Classification

On peut classer la famille des pénicillines d'après plusieurs critères : l'origine, la nature chimique, le spectre d'action, mais la plus importante est la structure chimique, qui permet de les classer en plusieurs classes, selon les modifications de la chaîne latérale. On peut citer : la pénicilline G, la pénicilline V, la pénicilline M, l'aminopénicilline et le N-acylpénicilline.

A. Les pénicillines G

Les pénicillines G ou Benzylpénicillines ne furent long temps produits qu'aux Etats-Unis du fait de la spécificité du milieu utilisé pour la production ; celui-ci contenait empiriquement de l'acide phénylacétique qui permet la synthèse de la chaîne latérale (figure 11) (16).

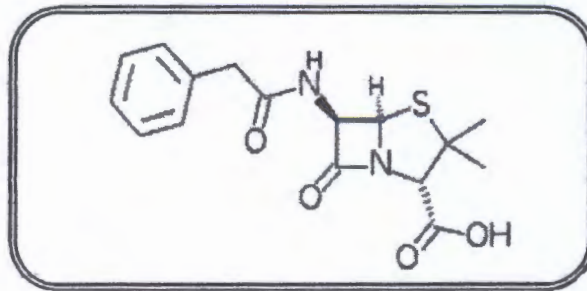


Figure 11 : La structure chimique de la pénicilline G (16).

Leur spectre d'action est assez étroit. Elles sont en principe actives sur les coques et bacilles Gram positif (les Streptocoques, *Listeria*, Pneumocoque et à la pluparts des bactéries anaérobies), mais n'ont que peu d'effet sur les bactéries Gram négatif, parce qu'elles traversant difficilement la membrane externe (43).

De plus, de nombreuses bactéries sensibles au départ, sont peu à peu devenues résistantes tels que : *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* et *Enterococcus*, rendant les résultats thérapeutiques aléatoires.

Sur le plan pharmacocinétique, les pénicillines G présentent l'inconvénient de ne pas supporter l'acidité de l'estomac donc leur absorption digestive est médiocre, inférieure à 30 %; leur diffusion est essentiellement extracellulaire, elles pénètrent mal dans le liquide céphalorachidien ; leur élimination est rénale et pour être efficace, les pénicillines G doivent être administrées plusieurs fois par jours par voie intramusculaire ou en perfusion intraveineuse continue.

Il a donc fallu trouver des substances voisines de pénicilline afin de garder les propriétés antibactériennes, mais présentant soit un mode d'utilisation plus pratique, soit un spectre d'activité plus large. Ces molécules ont été obtenues en modifiant le radical R (16).

B. Les pénicillines V

Les pénicillines V ou phénoxyéthylpénicillines sont synthétisées pour pallier les inconvénients d'ordre pharmacocinétique de la pénicilline G, par modification de radical R (figure 12). Elles sont semi retard et retard, ayant une plus longue durée d'action.

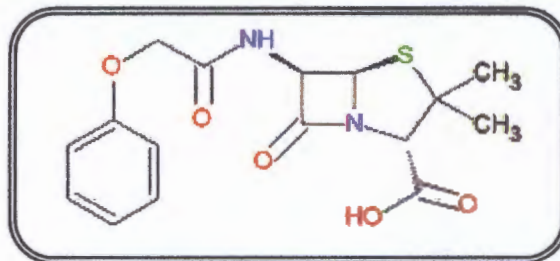


Figure 12 : La structure chimique de la pénicilline V (4).

Les pénicillines V possèdent le même spectre d'action que les pénicillines G, mais sont moins actives, et sans effet sur les germes sécréteurs de pénicillinases. Elles sont stables en milieu acide et peut être administré par voie orale (44).

C. Les pénicillines M

Plusieurs bactéries résistantes aux pénicillinases conventionnelles détiennent cette résistance grâce à une famille d'enzymes, les pénicillinases (bêta-lactamases), qui les protègent en détruisant les molécules de pénicilline. C'est le cas notamment du *Staphylocoque doré*. Pour surmonter cet obstacle, des pénicillines spéciales ont été mises au point, qui résiste à ces enzymes défensives.

Ces pénicillines sont : la méthicilline, l'oxacilline. Ce sont des dérivés de l'acide 6-amino-pénicillanique (figure 13); elles ont toutes le même spectre d'action, leur seule indication est les infections à *Staphylocoque* producteurs de pénicillinases (45), et elles n'ont cependant aucune action contre le *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline (SARM).

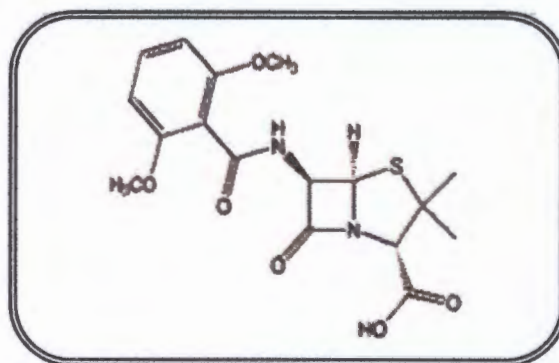


Figure 13 : La structure chimique de la pénicilline M (4).

Tous les antibiotiques de ce groupe sont utilisés sous forme de sels sodique par voie orale, car non détruites par l'acidité gastrique : oxacilline et la cloxacilline. Par contre, la méthicilline ne peut être utilisée que sous forme injectable (39).

D. Les pénicillines A

Les pénicillines A sont des pénicillines héli-synthétiques dont le spectre d'action, par

rapport à la pénicilline G est très élargie vers les germes Gram négatif tels que : *Neisseria meningitidis*, *Salmonella*, quelques souches de *Shigella*, *Escherichia coli* ainsi que de nombreuses autres Enterobacteries.

Mais ces pénicillines sont très sensibles à la pénicillinase du Staphylocoque et se révèlent donc sans action sur les Staphylocoques producteurs en grande quantité de pénicillinases. Ces pénicillines A comprennent l'ampicilline ; les « pro-drogues » de celle-ci, et un analogue chimique très voisin de l'amoxicilline (figure 14) (46).

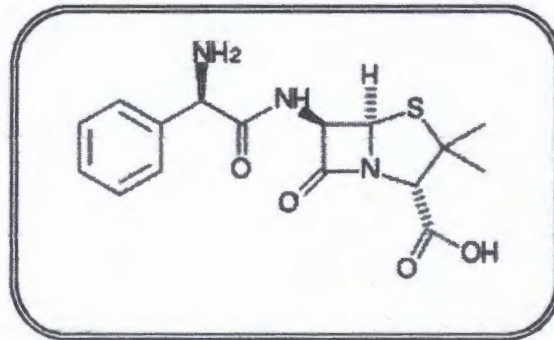


Figure 14 : La structure chimique de la pénicilline A (4).

E. Les N-acylpénicillines

Ce groupe de pénicillines à spectre large présente le très précieux avantage d'être actif sur un grand nombre de souches de germes Gram négatif parmi les plus résistantes aux autres antibiotiques, particulièrement *Pseudomonas aeruginosa* (ou bacille pyocyanique), *Proteus*, *Serratia*, et *Klebsiella*, mais, bien entendu, l'efficacité est variable selon l'activité des bêta lactamases secrétées par ces germes (47). En revanche, ces pénicillines sont très facilement inactivées par les β -lactamases du Staphylocoque.

Suivant leur structure chimique, on distingue deux groupes (figure 15) :

- ❖ Les Uréidopénicillines : sont représentées par la piperacilline (éventuellement associée au tazobactam).
- ❖ Les carboxypénicillines : il s'agit de pénicillines dites antipyocyaniques dont la ticarcilline (associée à l'acide clavulanique) (4).

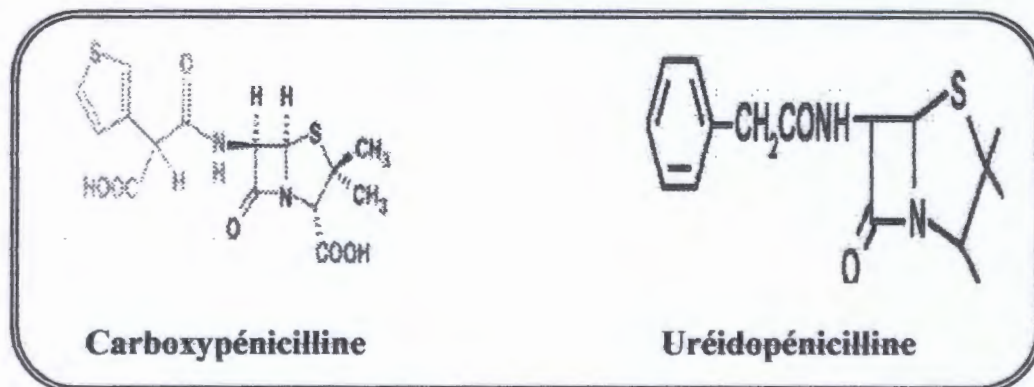


Figure 15 : La structure chimique des N-acylpénicillines (4).

II.3.1.4. Les caractéristiques physico-chimiques

Les pénicillines sont des molécules acides utilisées en thérapeutique sous forme de sels de sodium ou de potassium qui, en raison de leur solubilité dans l'eau, constituent la forme d'emploi pour l'administration parentérale. Ce sont généralement des poudres blanches dépourvues d'odeur caractéristique. Des sels d'amines (Benzathine-benzylpénicilline ou benzathine phénoxy-pénicilline), peu solubles dans l'eau, sont également proposés en clinique en raison de leur lente hydrolyse dans l'organisme. Ces sels de pénicilline constituent les pénicillines retard qui limitent le nombre d'injections journalières d'antibiotique.

En milieu basique, Les pénicillines sont instables grâce à la fragilité du cycle lactame, pour la plupart l'ouverture de cette cycle conduit à l'acide pénicilloïque inactif biologiquement.

En milieu acide, l'attaque électrophile des ions H^+ sur l'atome de soufre provoque l'ouverture simultanée du cycle lactame et du cycle thiazolidine, suivie de réarrangements moléculaires.

La dégradation en milieu acide est largement influencée par la nature du groupement R porté par la chaîne.

Ainsi, le reste benzyle électro-attracteur (pénicilline G) favorise la dégradation en milieu acide, à la différence du reste phénoxy-méthyle électro-donneur de la pénicilline V, expliquant sa possible administration par voie orale (4).

II.3.1.5. Mode d'action des pénicillines

La cible des pénicillines, comme celle de tout antibiotique à structure B-lactame, est la paroi bactérienne, qui confère forme et rigidité à la bactérie tout en préservant son intégrité cellulaire.

Ces antibiotiques bloquent la biosynthèse du constituant de cette paroi, le peptidoglycane, concourant à un effet bactériostatique mais accélèrent aussi sa dégradation à l'origine d'un effet bactéricide.

III.3.1.6. Les combinaisons pénicillines-inhibiteurs de bêta-lactamases

Les inhibiteurs de β -lactamases sont des molécules ayant une structure de pénicilline, mais dépourvues d'activité antibiotique significative. Ils ont la propriété de se lier à certaines β -lactamases (surtout plasmidiques) et de les inhiber de manière irréversible (48). Leur association à des pénicillines permet de restaurer l'activité des anciennes β -lactamines vis-à-vis des bactéries résistantes (*Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria* et diverses Entérobactéries) (49). Les inhibiteurs commercialisés sont : L'acide clavulanique, le sulbactam et le tazobactam.

A. L'acide clavulanique

L'acide clavulanique est produit par *Streptomyces clavuligerus*, il est utilisé en association avec l'amoxiciline ou avec la ticarciline (50). Cette association renforce considérablement l'efficacité de l'antibiotique de base en lui permettant d'être actif sur des bactéries devenues résistantes aux pénicillines par sécrétion de pénicillinases, cette efficacité n'est pas absolue (46).

B. Le sulbactam

Le sulbactam ne possède pas d'action antibiotique propre, il agit comme un inhibiteur compétitif des bêta-lactamases. Leur activité est intrinsèque sur quelques germes, mais il est toujours utilisé en association avec les antibiotiques (Ampicilline) détruits par les β -lactamases.

C. Le tazobactam

C'est un inhibiteur de diverses bêta-lactamases : les pénicillinases chromosomiques et plasmidiques, les bêta-lactamases à large spectre ; il est associé à la pipéracilline (50). Son spectre d'action est celui de la pipéracilline, avec une efficacité renforcée vis-à-vis des espèces devenues résistantes par acquisition de la production de bêta-lactamases.

II.3.2. Les Céphalosporines

Céphalosporines, groupe d'antibiotiques de la famille des bêta-lactamines, présentant la propriété de tuer les bactéries en cours de développement, et dont les formes naturelles sont extraites d'un champignon du genre *Cephalosporium* (51). Cette famille d'antibiotiques possède un noyau central très proche à la pénicilline (52), mais ces antibiotiques sont également plus coûteux et recommandés en raison de leur moindre toxicité et leur stabilité vis-à-vis des bêta-lactamases (37). Ils sont cependant plus actifs contre les bacilles Gram négatif, et les cocci Gram positif. Ils combattent certains types de méningites et sont utilisés comme traitement prophylactique en chirurgie orthopédique, viscéral et gynécologique (53).

II.3.2.1. Historique

Cette famille a pris une grande importance depuis la découverte, par un scientifique Italien « Giuseppe Brotzu » en 1948, d'un champignon *Cephalosporium acremonium* isolée de l'eau de mer au voisinage d'une bouche d'égout en Sardaigne. Il a remarqué que ces cultures produisaient des substances agissant sur *Salmonella typhi*, l'agent responsable de la fièvre typhoïde. En suite, les chercheurs de l'université d'oxford ont isolé la première céphalosporine, appelé : céphalosporine C, qui possède un squelette de base l'acide 7-amino-céphalosporanique (7-ACA). Par la suite, les chercheurs de Lilly Research, ont mis au point la préparation industrielle du 7-ACA, par modification des chaînes latérales, ouvrant aussi la voie des céphalosporines d'hémisynthèse (36).

II.3.2.2. Structure chimique

La structure de la céphalosporine présente des analogies avec celle de la pénicilline en ce sens qu'il s'agit également d'un système bicyclique contenant un cycle B-lactame à quatre pièces. Cependant, ici, ce noyau B-lactame est accolé à un cycle dihydrothiazine à six pièces (42), l'ensembles constituent un noyau commun l'acide 7-aminocéphalosporanique (figure 16).

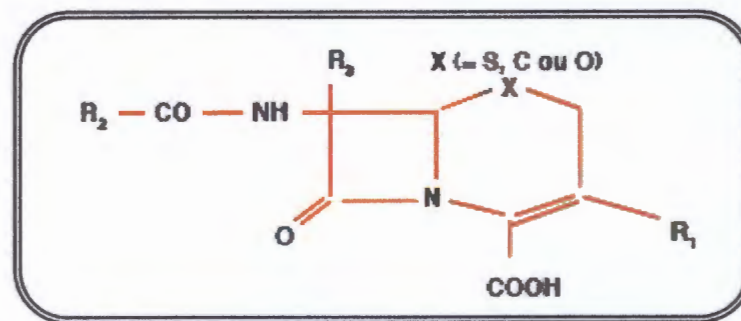


Figure 16 : La structure chimique des céphalosporines (39).

Le système bicyclique adopte dans l'espace une géométrie de livre ouvert mais moins pliée que les pénicillines. Les deux hydrogènes du cycle lactame sont sur la face α tandis que la chaîne acylaminée se place sur la face β . La non planéité des molécules s'oppose dès lors à la résonance du groupement lactame CO-NH, expliquant l'instabilité relative de ces molécules (figure 17).

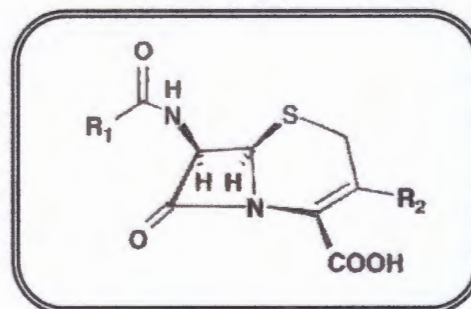


Figure 17 : La structure générale des céphalosporines (42).

II.3.2.3. Classification

Les céphalosporines sont habituellement classées en fonction de caractéristiques, spectre d'activité, résistance aux β -lactamases, ainsi que la date de leur commercialisation, en céphalosporine de première, de deuxième et de troisième génération.

Dans les trois générations se trouvent des formes parentérales et orales. Les formes parentérales sont intraveineuses et intramusculaires, mais la voie veineuse est surtout utilisée chez les enfants.

A. Les céphalosporines de première génération

Les céphalosporines de première génération, sont les premières céphalosporines à être commercialisées en 1965. Ils comptent des céphalosporines à large spectre, les principales différences étant pharmacocinétique (54). Ils sont surtout utilisés contre les germes Gram positif (*Staphylococcus aureus*, Streptocoques, Pneumocoques), à l'exception des Entérocoques qui sont des Gram négatif, en raison de leur sensibilité aux céphalosporinases (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella*, *Shigella*) (55). Les céphalosporines de première génération sont stables en milieu acide, peu résorbées

au niveau de l'estomac ou de l'intestin, donc leur administration est possible par voie orale et parentérale (56). Ces céphalosporines regroupent : le cefaloxine, la céfradine, la céfadroxil, la céfalotine et la céfapirine.

B. Les céphalosporines de deuxième génération

Les céphalosporines de deuxième génération (datant de 1975) (57), possèdent un spectre d'action élargie et peuvent lutter contre les bactéries Gram négatif comme *Proteus* et *Enterobacter*, mais avec une efficacité amoindrie vis-à-vis des germes Gram positif. D'une façon générale, elles sont inactives sur les germes fortement sécréteurs de β -lactamases ; elles sont sans action sur *Pseudomonas* (46).

Ces céphalosporines peuvent être administrées par voie orale et parentérale, et se distinguent par leurs spectre antimicrobien. Parmi les antibiotiques de ce groupe on a : le céfamandole et le céfuroxime, ainsi que deux molécules classées parmi les céphamycines : le céfoxitine et le céfotetan (54).

C. Les céphalosporines de troisième génération

Les céphalosporines de troisième génération ont apparues pendant les années 1980 (37). Ils sont moins efficaces que celles de première génération sur les germes Gram positif, mais beaucoup plus que celles de deuxième génération sur les Entérobactéries.

La prescription de ces céphalosporines, est généralement réservée aux infections sévères dues à des bacilles Gram négatif, comme les infections dues au *Pseudomonas aeruginosa*. De même, ils sont utilisés avec un certain succès dans le cas des infections nosocomiales. Ils sont tous administrées par voie parentérale. Ces céphalosporines regroupent : la céféprine et le céfpirome, qui présentent un très large spectre, car ils possèdent une grande résistance aux bêta-lactamases.

II.3.2.4. Caractéristiques physico-chimiques (4)

Les céphalosporines se présentent généralement sous la forme de poudres blanches ou légèrement colorées, hydratées (céfalexine, céfadroxil, céfacylor, céftazidime, cefixime) ou non et inodores (sauf la céfalexine et la céfradine).

✓ La chiralité

Ce sont des molécules chirales, comportant au moins deux carbones asymétriques (les carbones 6 et 7 du céphème). La mesure du pouvoir rotatoire (dans un solvant donné et à une concentration précise) constitue un bon critère de pureté de ces molécules.

✓ L'acidité

Les céphalosporines, comme les pénicillines, sont des molécules comportant une fonction acide. La fonction carboxylique en 4 autorise la formation de sels de sodium qui, solubles dans l'eau, constituent la forme d'emploi pour l'administration parentérale.

Les molécules diacides (ceftriaxone, céfotétan) sont utilisées sous forme de sels

disodiques qui, à fortes doses, peuvent entraîner une surcharge sodique chez l'insuffisant rénal.

Le caractère acide des céphalosporines peut être source d'incompatibilités physicochimique. En effet, le mélange dans la même seringue ou le même flacon de perfusion, d'une céphalosporine et d'un principe actif à caractère basique provoque la précipitation du sel insoluble.

✓ La balance hydrophile-lipophile

Cette balance dépend naturellement des groupements greffés sur la molécule et du PH considéré. A PH compris entre 6 et 7 (correspondant au PH intestinal), les céphalosporines sont plutôt hydrophiles et donc non absorbées par la barrière digestive, sauf s'il existe un système de transport actif.

✓ La stabilité

Comme dans le cas des pénicillines, la fragilité du cycle β -lactame conditionne la réactivité chimique de ces molécules.

En milieu basique, l'ouverture du cycle lactame conduit à un acide céfalosporoïque biologiquement inactif. Elle se produit également par voie enzymatique sous l'influence de sérines protéases ou β -lactamases, sécrétées par les bactéries résistantes.

La stabilité des céphalosporines dépend largement des substituants présents sur la position 3 et sur la chaîne acylaminée en 7. Les groupements méthyle, $H_2N-CO-O-CH_2$ ou encore l'atome de chlore stabilisent la molécule, autorisant même une administration orale du médicament.

II.3.2.5. Mode d'action

La cible des céphalosporines, comme celle des pénicillines, est la paroi bactérienne, par un mécanisme d'inhibition compétitif des tranpeptidases extra-cytoplasmique.

Les céphalosporines se fixent sur les protéines liant la pénicilline (PLP) qui sont en fait les enzymes qui assurent la réticulation du peptidoglycane. Chaque céphalosporine se lie sur une PLP avec une affinité préférentielle, ce qui se traduit par des modifications morphologiques particulières de la bactérie.

II.3.3. Les monobactames

II.3.3.1. Définition

Les monobactames sont des β -lactames monocycliques, découvertes dès 1977 dans des surnageants de cultures des bactéries non pathogènes (*Acetobacter*, *Pseudomonas*). Se sont des antibiotiques naturels à spectre sélectif (Tableau 01), ils n'ont aucune activité sur les bacilles à Gram positif et les anaérobies (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Listeria monocytogenes*, *Legionella spp*, *Chlamydia spp*, *Mycoplasma spp*) (58). Elles induisent peu les enzymes bactériens (β -lactamases).

Tableau 01 : Monobactames: indications (51).

Activité antibactérienne utile	Principales indications
<u>Cocci à Gram négatif aérobies</u> <i>Neissria gonorrhoeae</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>	Infections sévères à germes à Gram négatif : - Hospitaliers, en association - En monothérapie sur les données d'antibiogramme ou pour des infections sévères communautaires (pyélonéphrites)
<u>Bacilles à Gram négatif aérobies</u> <i>Haemophilus</i> <i>Entérobactéries</i> <i>E.coli</i> <i>Klebsiella</i> <i>Eterobacter</i> <i>Serratia</i> <i>P.mirabilis</i> <i>Proteus indole +</i> <i>Citrobacter</i> <i>Shigella</i> <i>Salmonella</i> <i>Pseudomonas</i>	

II.3.3.2. Structure chimique

La structure monocyclique des monobactames les différencie des pénicillines et des céphalosporines présentant une structure bicyclique. Les monobactames comprennent un seul noyau B-lactame, auquel est rattaché un radical sulfoné (figure 18) (59).

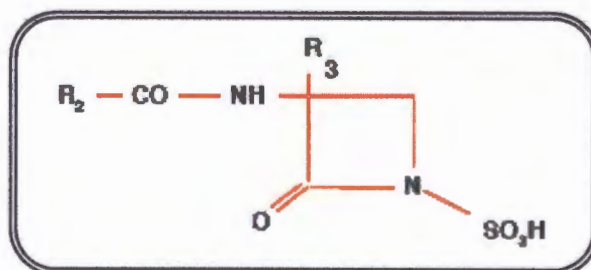


Figure 18 : La structure chimique des monobactames (59).

II.3.3.3. Classification

Le seul monobactame disponible est l'aztréonam. Ces aztréonams sont des monobactames de synthèse qui ont été mis au point en greffant une chaîne latérale au noyau 3-amino-monobactamique.

Se sont des molécules administrées par voie parentérale. Leur activités sur les bacilles à Gram négatif est comparable à celle des céphalosporines de troisième génération (55), car elles sont stables à l'activité hydrolytique des pénicillinases mais demeurent sensibles à celles des céphalosporinases hyperproduites (*Enterobacter*, *Clostridium freundii*, *Pseudomonas aeruginosa*) et des β -lactamases à spectre étendu (*Klebsiella*) (60). Une autre caractéristique de l'aztréonam est l'absence d'effet allergénique. Il peut être administré chez des patients allergiques à la pénicilline et aux céphalosporines (59).

II.3.3.4. Mode d'action

Le mécanisme d'action des monobactames est la liaison aux protéines liant les pénicillines (PLP) bactériens. Ils se lient davantage aux PLP-3. Ils ont une action bactéricide dont l'activité dépend du temps passé au dessus de la CMI caractéristique à la bactérie.

II.3.4. Les Carbapénèmes

II.3.4.1. Définition

Les carbapénèmes sont une classe d'antibiotiques, faisant partie des β -lactames (structure comportant un cycle β -lactame), obtenues à partir de *Streptomyces cattleya*.

Il s'agit d'agents bactéricides et qui incluent deux grandes sous classes les imipénèmes et les méropénèmes (61).

Leur spectre d'activité est très large. Ils résistent à la plupart des β -lactamases (sauf les *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline), ils sont actifs sur les Streptocoques, les Staphylocoques, les Entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*, les espèces *Hæmophilus* et les bactéries anaérobies, dont *Bacillus fragilis* (59).

Ils sont donc raisonnables de réserver leur usage pour le traitement d'infections nosocomiales (surtout polymicrobiennes) sévères (infection urinaires, respiratoires).

II.3.4.2. Structure chimique

Les carbapénèmes comprennent un noyau β -lactame fusionné avec un noyau pénème à cinq sommets (figure 19) (59).

Leurs cycles de base diffèrent de celui des pénicillines par la présence d'une double liaison et l'absence d'atome soufré.

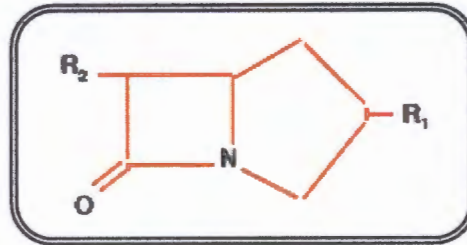


Figure 19 : La structure chimique des carbapénèmes (59).

II.3.4.3. Mode d'action

Le mécanisme d'action des carbapénèmes repose sur l'inhibition de la synthèse de peptidoglycane dans la paroi bactérienne, cette inhibition résulte surtout d'une très puissante affinité pour les PLP2. L'affinité pour les PLP3 est bien moindre que celles des autres β -lactamines.

II.4. Les effets indésirables des β -lactamines

Les β -lactamines sont, de loin, la classe d'antibiotiques la plus utilisée. Leur usage et leur mésusage peuvent présenter de grave conséquence pour les patients, à cause des effets indésirables qui sont nombreux et de mécanismes variés tels que:

➤ Réactions allergiques

Les effets indésirables des pénicillines et des céphalosporines proviennent du fait qu'elles-mêmes et certains de leurs métabolites peuvent former des liaisons covalentes avec diverses protéines qu'elles rendent allergisantes.

Les manifestations cliniques sont le plus souvent de type allergique et peuvent être bénignes, telles que urticaire, fièvre, ou grave telles que bronchospasme.

➤ Inhibition de l'agrégation plaquettaire:

Surtout avec les pénicillines à large spectre, mais aussi avec certaines céphalosporines.

➤ Troubles de la coagulation

Inhibition de la synthèse des facteurs de coagulation vitamine K dépendants au niveau hépatique avec certaines céphalosporines (62).

➤ Colite pseudo-membraneuse

Résulte de l'efficacité sur les germes : soit liés à la libération de substances variées par les bactéries tuées, soit une colonisation d'un organe par un germe sélectionné, c'est le cas de la colite pseudo-membraneuse due au *Clostridium difficile* (63), induit par de nombreux antibiotiques.

Chapitre III

La résistance bactérienne aux
bêta-lactamines

III.1. Introduction

Les β -lactamines sont les antibiotiques les plus utilisés en thérapie antibactérienne, mais l'apparition de la résistance des bactéries vers ces derniers, est devenue une menace pour la santé publique (64). Cette résistance est liée essentiellement à un usage excessif de ces médicaments, par l'utilisation des parades, qui permettent à la bactérie de s'adapter aux conditions hostiles de leur environnement, soit naturellement ou par acquisition.

III.2. L'évolution de la résistance aux bêta-lactamines

Un peu plus de 50 ans après la découverte des premiers antibiotiques de la famille des β -lactamines, le problème de la résistance aux agents anti-infectieux est devenu un souci majeur. Parmi les bactéries touchées par ce phénomène, les Staphylocoques dorés (*Staphylococcus aureus*) ont une histoire exemplaire à cet égard.

Le même phénomène a été aussi observé chez plusieurs autres bactéries en vers ces antibiotiques à savoir *Haemophilus influenzae* et Pneumocoques, dans tout les pays du monde. Ceci est traduit par l'apparition de plusieurs épidémies et surtout les épidémies hospitalières (65,66).

III.3. Les types de la résistance aux bêta-lactamines

La résistance aux β -lactamines d'une espèce bactérienne n'est pas un phénomène stable dans le temps. Cette résistance peut être préexistante chez les germes et que l'on appelle : la résistance naturelle (16). Ou provient d'une mutation ou d'un échange de matériel génétique (plasmides et transposons) ; c'est la résistance acquise (34).

III.3.1. La résistance naturelle

La résistance naturelle est liée à deux mécanismes soit par :

- Une mauvaise perméabilité membranaire : C'est le principal mécanisme utilisé par les bactéries à Gram négatif, car leur membrane externe est constituée d'une couche de lipopolysaccharide, qui forme une barrière impénétrable à l'antibiotique (46).
- La production des β -lactamases par les bactéries dont l'efficacité est variable suivant le type de bêta-lactamine qui leur est opposé (67).

III.3.2. La résistance acquise

La résistance acquise résulte d'une modification du capital génétique permettant à une bactérie de tolérer une concentration d'antibiotique plus élevée que celle qui inhibe les souches sensibles de la même espèce. Elle se fait soit par la production des β -lactamases ou par l'utilisation des mécanismes non enzymatiques.

III.4. Les mécanismes de résistance aux bêta-lactamines

Les β -lactamines sont les antibiotiques les plus utilisés dans les traitements des infections bactériennes. La connaissance de leur mécanisme de résistance est essentielle afin de prévoir leur évolution et éventuellement la pallier (16).

Deux mécanismes entrent en jeu : non enzymatique par la modification de la perméabilité et enzymatique par la production des β -lactamases (figure 20).

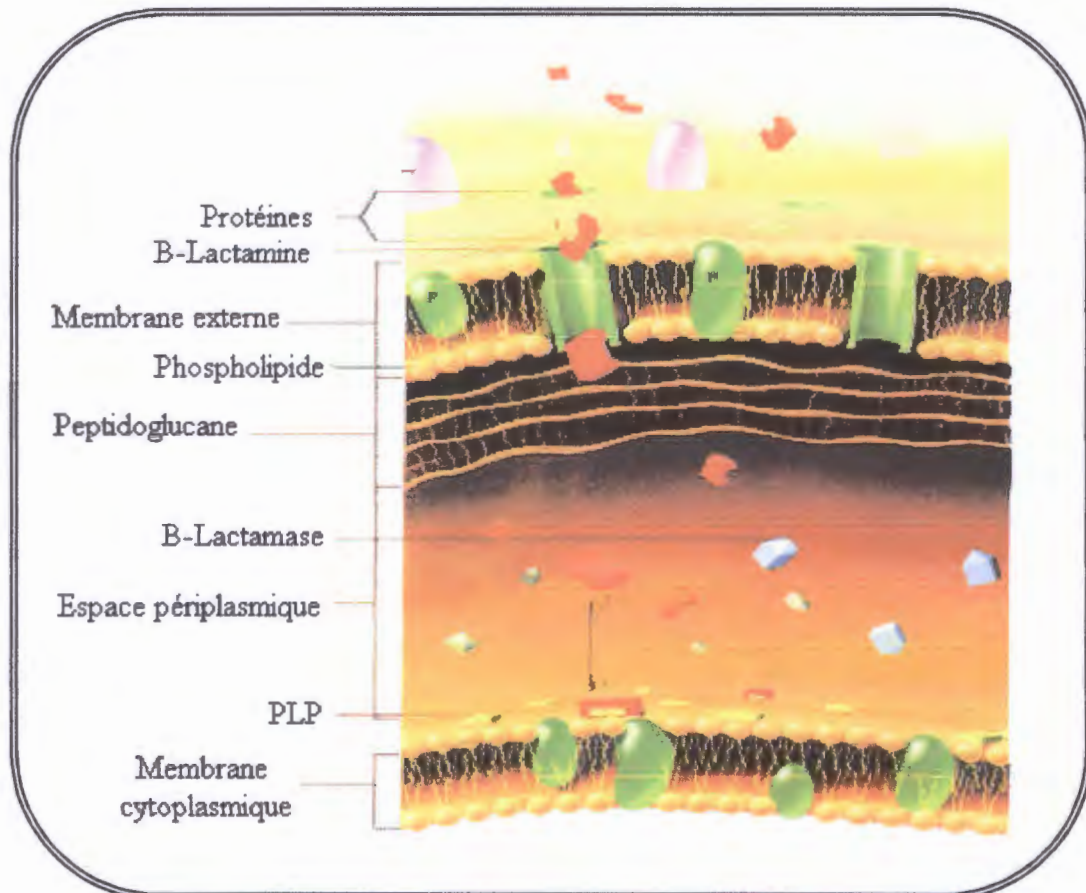


Figure 20 : Les mécanismes de résistance aux β -lactamines (16).

III.4.1 La résistance non enzymatique

Ce mode de résistance n'affecte que les bactéries Gram négatif (68). Chez ces dernières, la membrane externe constitue une barrière de diffusion extrêmement efficace. Les β -lactamines pour pénétrer dans la cellule bactérienne, utilisent des systèmes de transport propres à la bactérie.

Pour résister, la bactérie contrecarre cette entrée de l'antibiotique en diminuant la perméabilité de sa membrane par plusieurs mécanismes à savoir :

III.4.1.1. L'altération des porines

L'un des mécanismes de pénétration des β -lactamines se fait via les porines (protéines formant les pores de la membrane). Le passage de ces antibiotiques à travers les porines est d'autant plus facile que les molécules sont de petites tailles, neutres et très hydrophiles (69). Toute modification de ces porines (mutation) peut contribuer à la résistance bactérienne par pénétration diminuée des β -lactamines (figure 21) (36,70). Parmi les bactéries utilisant ce mécanisme de résistance *Escherichia coli*.



Figure 21: La modification des porines (34).

III.4.1.2. La modification des PLP

Chez les bactéries résistantes l'affinité des β -lactamines pour leur cible, les PLP, peut être réduite, ce qui se produit préférentiellement chez les bactéries à Gram positif.

La réduction de l'affinité des β -lactamines aux PLP peut être le résultat de certaines mutations observées au niveau de ces sites (figure 22) (71). Ce mécanisme de résistance est essentiellement observé chez les Staphylocoques résistants à la méthicilline (36), et aussi chez *Neisseria meningitidis* qui est devenue résistante à la pénicilline (72).

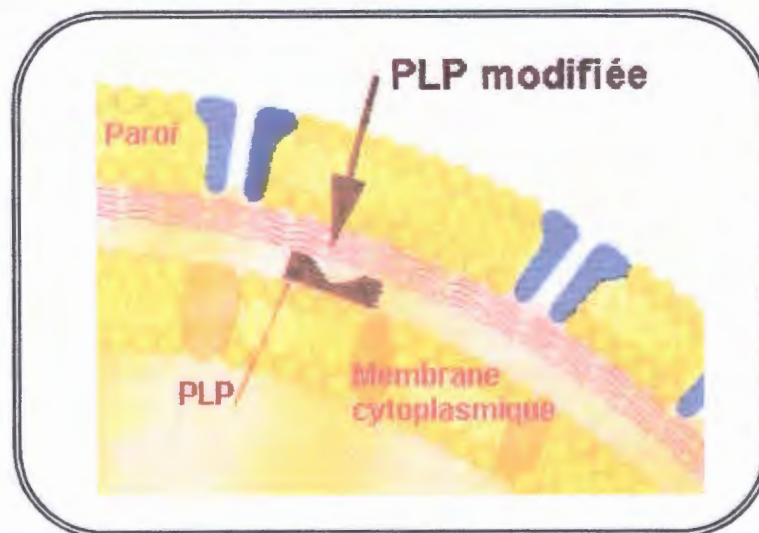


Figure 22: La modification des PLP (34).

III.4.1.3. La modification des lipopolysaccharides (LPS)

La modification de la composition du lipopolysaccharide, soit dans le polysaccharide, soit dans le core, semble être un des mécanismes possibles et fréquents de la résistance non enzymatique aux β -lactamines observée essentiellement chez les *Pseudomonas*. Ces résistances s'observent en effet sans qu'il y ait de modification de la quantité de porines(16).

III.4.2. La résistance enzymatique

La résistance enzymatique c'est le principal mécanisme de résistance bactérienne à l'égard des β -lactamines (figure 23).

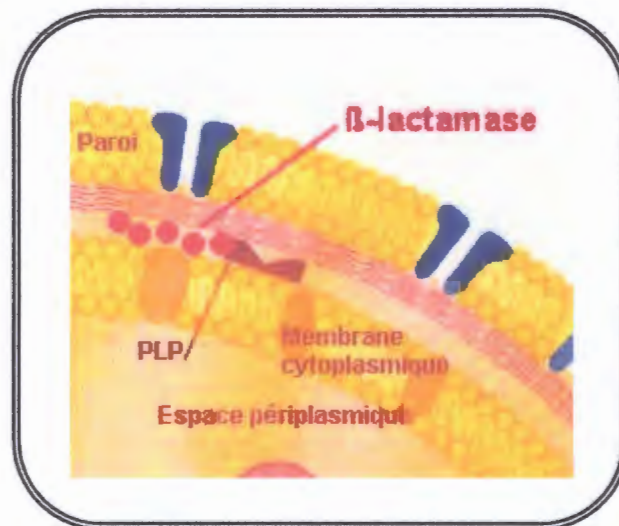


Figure 23 : La résistance enzymatique aux β -lactamines (34).

Ce type de résistance fait appel à un groupe d'enzymes inactivantes appelées : les β -lactamases (71).

III.4.2.1. Les bêta-lactamases

Les β -lactamases (figure 24) sont une famille d'enzyme responsable de la résistance des bactéries vis-à-vis de certains antibiotiques β -lactamines (73). Ces enzymes sont capables d'hydrolyser le cycle lactame de cette famille (figure 25), ce qui rend le produit inoffensif pour la bactérie (72).



Figure 24: La structure des bêta-lactamases (1).

Les β -lactamases sont produites par la plupart des bactéries à Gram positif ou négatif. En général, les bactéries Gram positif tels que Staphylocoques produisent des β -lactamases extracellulaires. Etant secrétées dans le milieu, ces enzymes détruisent l'antibiotique avant qu'il ne vienne en contact avec la surface de la bactérie, et elles sont souvent synthétisées en grande quantité après induction par l'antibiotique correspondant. Par contre, chez les bactéries Gram négatif, les β -lactamases se situent dans le périplasme ou bien elles sont liées à la membrane interne. Elles sont produites à un taux constant qui n'augmente pas quand on accroît la quantité de l'antibiotique (71).

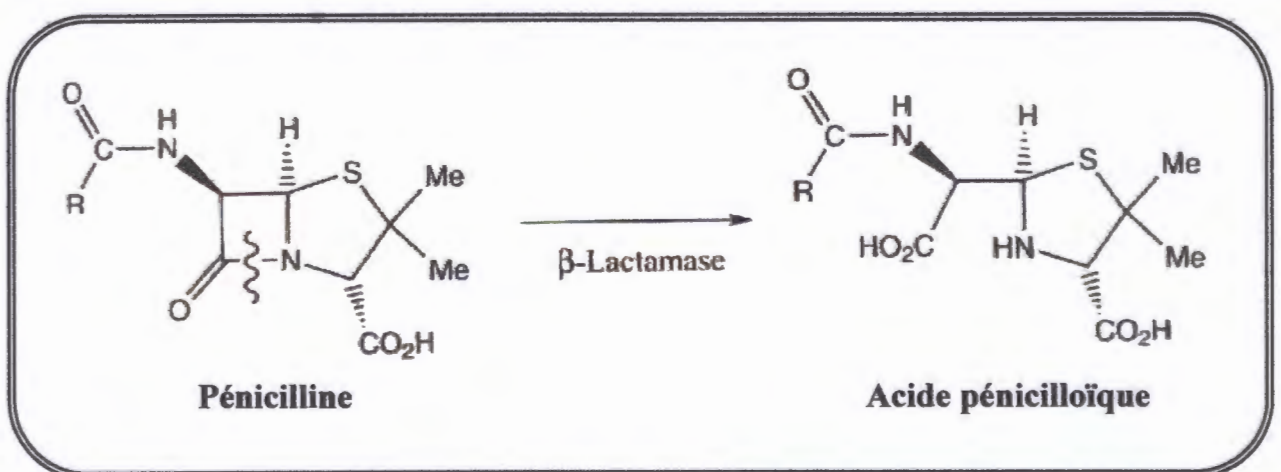


Figure 25: L'hydrolyse de cycle lactame de la pénicilline par les β -lactamases (16).

III.4.2.2. Classification des bêta-lactamases

Les β -lactamases sont nombreuses, leur classification et leur terminologie sont complexes. On peut les classer suivant les β -lactamines qu'elles hydrolysent de manière

préférentielle (par exemple : pénicillinases, céphalosporinases), suivant leur sensibilité à divers inhibiteurs, ou suivant qu'elles sont codées par des gènes chromosomiques ou plasmidiques (tableau 02) (48).

Tableau 02 : Les principales caractéristiques des β -lactamases (46,75).

	Pénicillinases	Pénicillinases à large spectre	Céphalosporinases	BLSE
Extracellulaire	+	-	-	-
Périplasmique	-	+	+	+
Chromosomique	-	-	+	-
Plasmidique	+	+	-	+
Inductible	+	-	+	-
Constitutive	-	+	+	+
Inhibée par l'acide clavulanique	+	+	-	+

Sur un plan pratique, les β -lactamases peuvent être regroupées en 4 catégories :

A. Les pénicillinases

Les pénicillinases sont d'origine surtout plasmidique, donc transmissibles (46), elles sont connues chez les bactéries à Gram positif, mais seul la résistance des Staphylocoques par production de β -lactamases semble importante en clinique. Les pénicillinases atteignent préférentiellement des molécules telles que la pénicilline G, l'ampicilline, les carboxypénicillines et les uréidopénicillines (16). Elles sont par contre sans action sur l'oxacilline et ses dérivés ainsi que sur les céphalosporines.

B. Les céphalosporinases

Les céphalosporinases sont d'origine chromosomique, souvent inductibles par la présence de bêta-lactamines (46).

Elles sont actives sur de nombreux céphalosporines, et surtout de la première génération telles que la céfalotine et, à un degré moindre, les aminopénicillines et les uréidopénicillines (16).

Les céphalosporines de troisième génération qualifiées de non hydrolysables, peuvent voir leur action inhibée par des céphalosporinases inductibles qui ne détruisent pas l'antibiotique, mais inhibent son accès aux PLP. Ces β -lactamases ne sont pas inhibées par l'acide clavulanique.

C. Les bêta-lactamases à spectre élargi

Ces substrats ont été isolés vers 1985 chez les Entérobactéries. Ces β -lactamases, codées par des plasmides, entraînent une résistance (ou une diminution d'activité) vis-à-vis des pénicillines G, pénicillines M, des carboxypénicillines, uréidopénicilline, des céphalosporines de premier et deuxième génération (sauf les céphamycines). Ces enzymes sont bien inhibées par l'acide clavulanique, le sulbactam et le tazobactam (75).

D. Les bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE)

Ces β -lactamases dérivent des enzymes précédentes par mutation des gènes codant pour les β -lactamases à spectre élargi. Le profil de résistance conféré est identique à celui conféré par les β -lactamases à spectre élargi mais, il s'étend aux céphalosporines de troisième génération et à l'aztréonam. Les β -lactamases à spectre étendu sont sensibles aux inhibiteurs. Ces enzymes sont principalement produites par des souches hospitalières de bacilles à Gram négatif (Entérobactéries).

III.5. Principaux bactéries résistantes aux bêta-lactamines

La résistance aux β -lactamines a été observée dès le début de l'antibiothérapie mais sa fréquence était faible. Ultérieurement, ce phénomène étant considéré comme un problème majeur, car leur diffusion est devenue très rapide et qui touche la majorité des bactéries à savoir :

III.5.1. Les Staphylocoques

Les Staphylocoques appartiennent à la famille des Micrococaceae. Se sont des germes cocci arrondis, isolés ou regroupés sous forme de grappe de raisin, non sporulés, non capsulés et immobiles.

Ces germes à Gram positif, ont la capacité de se développer sur le milieu hypersalé et élaborent un certains nombres de substances toxiques et non toxiques.

Les Staphylocoques sont des bactéries pyogènes, responsables de la pluparts des infections de la peau, des muqueuses, des panaris, et les angles.

Toutes les souches de Staphylocoques sont résistantes aux pénicillines, a cause de la production de pénicillinases (76, 22).

A cela s'ajoute les souches de *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline (SARM), qui sont une cause majeure d'infections nosocomiales.

En effet, les SARM sont résistants non seulement à la méthicilline mais également à tous les autres antibiotiques de la même classe.

Le mécanisme de la résistance des *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline est dit intrinsèque, il est due à l'acquisition d'un gène chromosomique appelle *mec*. Ce gène est porté par un élément génétique mobile appelé : Staphylococcal Cassette Chromosome *mec* (SCC*mec*).

La structure de ces SCC*mec* démontre qu'ils sont formés par plusieurs parties :

Le complexe *mec* :

- gène *mecA* et gène régulateurs *mec I* et *mec R1*.
- 2 classes (A et B) décrites chez *Staphylococcus aureus*.

- ✓ A une acquisition d'une β -lactamase à spectre étendu en particulier observée chez *Klebsella pneumonia*
- ✓ Des mutations aux niveaux des porines (36) ; observé principalement chez *Escherichia coli* (figure 27). En effet, cette bactérie possède deux types de porines :
 - OmpF qui correspond à une porine à gros calibre.
 - OmpC qui correspond à un calibre plus petit.

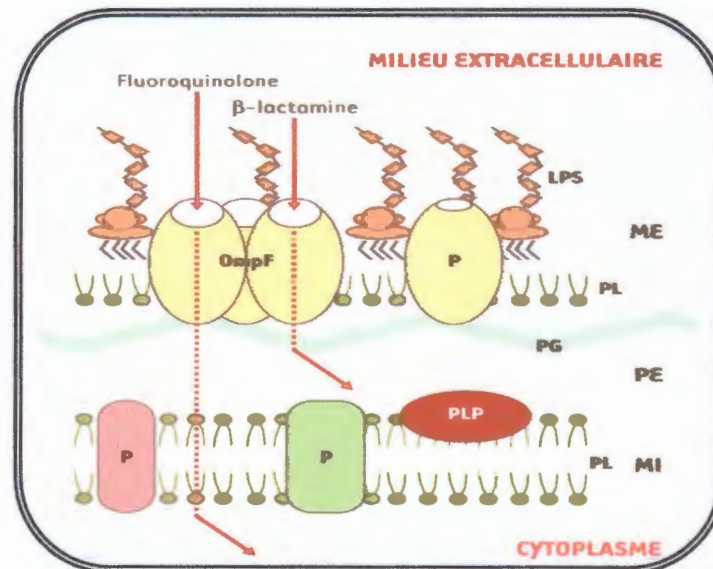


Figure 27 : La structure des porines chez *Escherichia coli* (79).

Lorsque les mutations s'effectuent au niveau de la porine OmpC ça n'entraîne pas de résistance. Par contre les mutations, au niveau des porines OmpF s'accompagne d'une résistance à l'ampicilline et à la céfoxitine. Ces résultats témoignent d'un passage préférentiel des β -lactamines par les porines OmpF. Toutefois l'imipénème qui est très ionisé continue à passer ; l'absence des deux types de porines augmente encore la résistance (16).

III.5.3. Les Pneumocoques

Les *Streptococcus pneumoniae* sont des germes en diplocoques, Gram positif, immobiles et asporulés. Elles sont des commensales des voies aériennes de l'homme, responsables de pneumonie et surtout de complications d'affections virales (gripes, rougeoles) (80). Jusque dans les années 1970, les Pneumocoques étaient sensibles à la pénicilline G qui représentait, avec les amino-pénicillines, le traitement de choix des pneumopathies. Les premiers cas de résistance aux bêta-lactamines ont été décrits en Australie, puis en Afrique du sud et à travers le monde (81). Deux particularités propres au Pneumocoque permettent d'expliquer la dissémination importante de la résistance aux β -lactamines dans la population. Tout d'abord, deux mécanismes peuvent conduire à la résistance :

➤ Le premier, des mutations ponctuelles dans les cibles essentielles des β -lactamines (PLP) (82). Chez *Streptococcus pneumoniae*, six PLP sont identifiées dont cinq de haut poids moléculaire, les PLP1a, 1b, 2x, 2a et 2b et une de bas poids moléculaire la PLP3. La résistance aux β -lactamines résulte de modifications qualitatives et quantitatives des PLP. Les modifications touchent essentiellement les PLP1a, 2x et 2a.

Une résistance significative à la pénicilline G implique souvent au moins trois PLP altérées mais, pour les céphalosporines un seul PLP altérée peut suffire (83).

➤ Le deuxième mécanisme ; des recombinaisons des gènes de PLP issus d'espèces voisines composant la flore oropharyngée, tels les Streptocoques oraux (Streptocoques viridans) (figure28), ceci aboutissant à la formation de PLP mosaïques (84), ou est un moyen de résistance qui caractérise essentiellement les Pneumocoques.

Ces deux mécanismes conduisent à une perte relative de l'affinité d'une plusieurs PLP pour les β -lactamines.

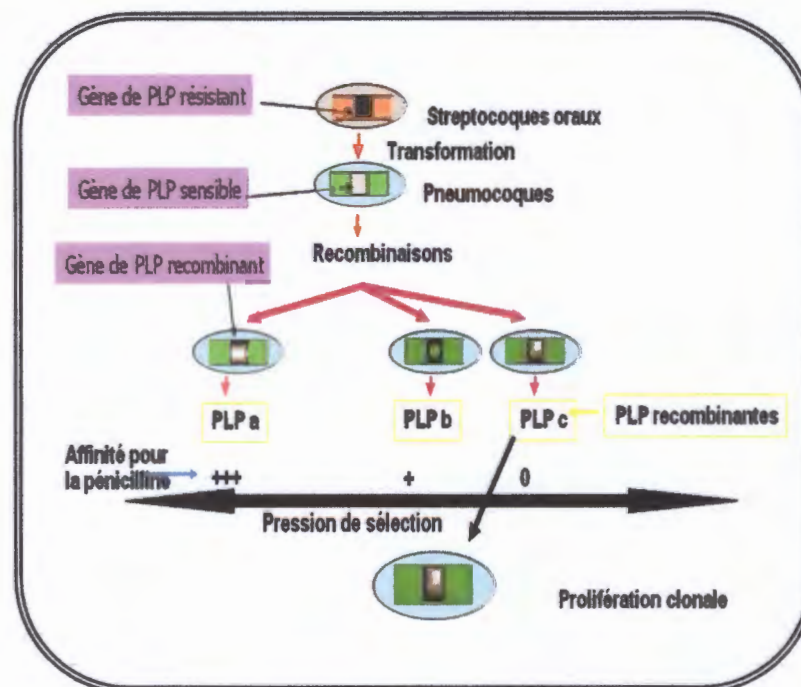


Figure 28: Les recombinaisons entre des gènes de PLP de Pneumocoques et des gènes de PLP de Streptocoques oraux (85).

III.5.4. Les *Pseudomonas*

Les *Pseudomonas* sont des germes sous forme de bacilles, Gram négatif, aérobies stricts et largement présents dans l'environnement. Ce sont des pathogènes opportunistes isolées essentiellement chez des patients présentant une immunodéficience, et très fréquemment impliquées dans les infections nosocomiales.

Les *Pseudomonas* sont naturellement résistants à de nombreux antibiotiques et essentiellement les β -lactamines (86). De plus ces germes peuvent acquérir la résistance à

ces antibiotiques et posent de ce fait un sérieux problème. Cette résistance est due d'une part, à la production de deux types de β -lactamases : la pénicillinase plasmidique, qui entraîne une résistance aux carboxypénicillines et uréidopénicillines ; et la céphalosporinase chromosomique, qui entraîne une résistance à tous les bêta-lactamines sauf céfépime et imipénème (87). D'autre part, elle est due à la perte de la porine D2, qui entraîne une imperméabilité surtout aux imipénèmes (88).

III.5.5. Les *Neisseria*

Les *Neisseria* sont des bactéries en diplocoque, Gram négatif, possédant une catalase, et une oxydase très active. Sont des parasites obligatoires de l'homme. Ces germes pénètrent chez l'homme par voie aérienne et provoque une rhinopharyngite. A partir de ce foyer les souches passent dans le sang et provoquent des septicémies et des méningites (89). Les espèces *Neisseria meningitidis* et *Neisseria gonorrhoeae* sont les plus pathogènes pour l'homme et qui, jusqu'ici posaient des problèmes en ce qui concerne la résistance aux antibiotiques et en particulier la résistance aux β -lactamines.

III.5.5.1. La résistance de *Neisseria meningitidis*

La pénicilline a été long temps considérée comme le traitement optimale des méningites à *Neisseria meningitidis*, mais de puis une dizaine d'années, on assiste à l'apparition, en Europe, en Afrique du sud et aux Etats-Unis de méningocoques de moindre sensibilité à la pénicilline (90). Cette résistance est due essentiellement à deux mécanismes : Le premier mécanisme est lié à une résistance par production de bêtalactamase ; il est caractéristique de quelques souches ayant une CMI de pénicilline supérieur à 1 mg/l. Le second mécanisme de résistance présente chez les souches dites de sensibilité diminuée à la pénicilline, est lié à la diminution de l'affinité des PLP, et de l'imperméabilité de la membrane externe qui entraîne une résistance à bas niveau (91).

III.5.5.2. La résistance de *Neisseria gonorrhoeae*

Les gonocoques deviennent de plus en plus résistants aux antibiotiques, et leurs résistances aux β -lactamines est due à plusieurs mécanismes à savoir; la production de pénicillinase plasmidique, la diminution de la perméabilité, et surtout à des mutations chromosomiques, qui entraînent un réarrangement du gène de la PLP2 et donc une diminution de leur affinité pour les β -lactamines (92).

III.5.6. *Haemophilus influenzae*

Les *Haemophilus influenzae* appartenant à la famille des Pasteurellaceae, immobiles, aéro-anaérobies facultatifs et sporulés. Ce sont des germes pathogènes responsables des infections respiratoires. Leur pathogénicité est liée à une endotoxine (80). La résistance de ces germes aux β -lactamines est décrite en 1973. Les souches d'*Haemophilus influenzae* résistantes à l'ampicilline ont été isolée avec une fréquence croissante.

La résistance est en relation avec la production d'une bêta-lactamase plasmatique dans la majorité des cas inhibée par l'acide clavulanique (93). Ces souches restent sensibles aux céphalosporines de deuxième et troisième génération et l'association amoxicilline-acide

clavulanique. De plus un autre mécanisme non enzymatique de résistance est observée, il est due à une modification de l'affinité de liaison aux protéines cibles ou par diminution de perméabilité. Les deux phénomènes sont croisés pour l'ensemble des β -lactamines (y compris les céphalosporines de troisième génération) (90).

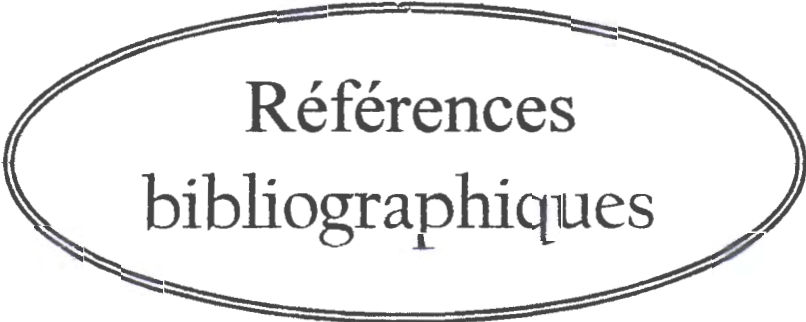
Conclusion

Conclusion

Le problème de la résistance aux antibiotiques et surtout la famille des β -lactamines demeure un véritable obstacle dans le domaine de traitement des maladies infectieuses.

Cette résistance aux effets des médicaments antibactériens est donc un sérieux problème, et menace notre capacité à traiter les infections microbiennes.

Pour cela, la connaissance des mécanismes de résistance aux antibiotiques notamment au niveau moléculaire, permettra aux chercheurs d'adapter les nouveaux antibiotiques, d'éviter l'émergence de nouvelles résistances et de freiner la généralisation des antibiotiques anciens.



Références
bibliographiques

Références bibliographiques

- (1) : **Gangoue Joseph Pieboji., (2007),** Caractérisation des bêta-lactamases et leur inhibition par les extraits de plantes médicinales, Université de Liège.
- (2) : **Walsh C., (2003),** Antibiotics: action, origins, résistance, Washington, Edition ASM Press, Washington.
- (3) : **Fauci A.S., (2001),** Infections diseases: considerations for the 21 st century, Edition Clin, Infect.
- (4) : **Gaudy C et Buxeraud J., (2005),** Antibiotiques : pharmacologie et thérapeutique, Edition Elsevier.
- (5) : **Zenzoby Z.P., (2001),** Dictionnaire de bactériologie vétérinaire, Edition Masson.
- (6) : **Yavan Toiuton et Pitié Salpêtrière., (1995),** Pharmacologie : diplôme d'état d'infirmier(e), 7^{ème} édition, Masson.
- (7) : **Quevauvilliers J., Perlemuter L et Perlemuter G., (2005),** Dictionnaire médical de l'infirmière : encyclopédie pratique, Edition Elsevier Masson.
- (8) : **Carbonnelle B., Denis F., Marmonier A., Pinon G et Vargues R., (1987),** Bactériologie médicale, technique usuelle, 2^{ème} édition, Simmer.
- (9) : **Ferron A., (1972),** Bactériologie : à l'usage des étudiants en médecine, Edition Crouan et Rooues.
- (10) : **Archambaud M., (2000),** Méthodes d'évaluation de l'activité des antibiotiques, Edition Carr, Méd.
- (11) : **Eberlin T., (1997),** Les infections microbiennes, Edition Eric périlleux.
- (12) : **Bocoman W.C et Raud M.J., (1980),** Textbook of pharmacology, Edition Blackoell.
- (13) : **Le Minor L et Verron M., (1982),** Bactériologie médicale, Edition Flammarion médecine science.
- (14) : **Yala D., Merad A.S., Mohamedi D et Ouar korich M.N., (2001),** Classification et mode d'action des antibiotiques, médecine du Maghreb n° 91.
- (15) : **Schorderet M., (1992),** Pharmacologie de concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques, 2^{ème} édition, Office des publications universitaires.
- (16) : **Eberlin T., (1994),** Les antibiotiques : classification, mode d'action, utilisation thérapeutique, Edition Nathan, Paris.

- (17): **Lansing M.P., John P.H., Donald A.K et Dusart J., (2003), Microbiologie, Edition Bœck université.**
- (18): **Moustardier G., (1972), Bactériologie médicale, 4^{ème} édition, Doin.**
- (19): **Lechat., (1982), Abrégé de pharmacologie générale, Edition Paris.**
- (20): **Couil J.M., Dhennin C et Fravat., (2000), Antibiothérapie chez les brûlés, Edition Carr, Méd.**
- (21): **Houicha N., (2000), L'évolution de la sensibilité aux antibiotiques des souches bactériennes isolées sur prélèvement d'urine, Mémoire de fin d'étude, Paramédical.**
- (22): **Eberlin T., (1999), Les antibiotiques, Edition Eric périlleux.**
- (23): **Lectere T., Gaillard J.H et Simonet M., (1994), Microbiologie générale : la bactérie et le monde bactérien, Edition Doin.**
- (24): **L'institut de l'élevage France et L'institut d'Elevage., (2008), Maladies des bovins, Edition France agricole.**
- (25): **Eberlin T., (1994), Les infections microbiennes, Edition Eric périlleux.**
- (26): **Le Minor L et Verron M., (1990), Bactériologie médicale, Edition Dépôt légale.**
- (27): **Berche P., Courvalin P et Nassif X., (2000), La résistance aux antibiotiques.**
- (28): **Philippe Lepoivre., (2003), Phytopathologie : bases moléculaires et biologiques des pathosystèmes et fondement des stratégies, Edition Bœck université.**
- (29): **Lectere H., Gaillard J.L et Simonet M., (1995), Microbiologie générale : la bactérie et le mode bactérien, Edition Doin.**
- (30): **Véronique Fournier., (2003), La résistance bactérienne aux antibiotiques, Université laval.**
- (31): **Francois Pebert. ;(2003), Maladies infectieuses : toutes les pathologies des programmes officiels des études médicales au paramédicales, Edition Heures de France, p (64-66).**
- (32): **Niklin J., Graeme-cook K., Paget T et Killington R., (2000), Essentielle en microbiologie, Edition Berti.**
- (33): **Gérald Vallet., (2008), Mécanismes de résistances des microorganismes aux antibiotiques, Centre hospitalier de verdun.**
- (34): **Lavigne J.P., (2007), Bactériologie : antibiotiques et résistances, Faculté de médecine Montpellier-Nîmes.**
- (35): **Satuart B Levy., (1998), Le paradoxe des antibiotiques : l'état d'urgence, Edition Eurêka n° 31.**

- (36) : Eugénie Bergogne Bérézin et Pierre Dellamonica., (1999), Antibiothérapie en pratique clinique, 2^{ème} édition, Elsevier Masson.
- (37) : Gregory Reychler., (2008), Kinésithérapie respiratoire, Edition Elsevier Masson.
- (38) : Jehl F., Chomar M et Weber M., (2000), Gérard de l'antibiotique à la prescription, Edition Biomerieux.
- (39) : Kezsl K., (1993), Les antibiotiques : classification, mode d'action, résistance, action *in vitro*, Office des publications universitaire.
- (40) : Katzung B. G., (2000), Pharmacologie fondamentale et chimique, 7^{ème} édition, Piccin nuova libreria.
- (41) : Phaneuf et Margot., (1988), Traité de pharmacologie, Edition Montréal HRW.
- (42) : Graham Patrick L., (2003), Chimie pharmaceutique, 2^{ème} édition, Boeck.
- (43) : Singleton P., (1994), Bactériologie, Edition Masson, Paris Milan Barcelone.
- (44) : Michael Neal., (2003), Pharmacologie médicale, 2^{ème} édition, Boeck université.
- (45) : Jean Louis Vincent., (2005), Manuel de réanimation, soins intensifs et médecine d'urgence, 2^{ème} édition, Springer.
- (46) : Maurice Moulin et Antoine Coquerelle., (2002), Pharmacologie, 2^{ème} édition, Elsevier Masson.
- (47) : Offert H., Labetoulle M et Fran F., Thérapeutiques médicamenteuses en ophtalmologie, Edition Masson.
- (48) : Charles Nauciel., (2000), Bactériologie médicale, Edition Masson, Paris.
- (49) : Olivier Letodé., Collectif et François Hervien., (2002), Gènes de résistance aux antibiotiques et plantes transgéniques, Edition Quae.
- (50) : Marctalbert., Gérard Willoquet et Denis Labayb., (2004), Guide pharmaco, Edition L'amarre.
- (51) : Mouton Yves., Montrouge et Libbey J., (1997), Antibiotiques, antiviraux, antiinfectieux, Edition John Libbey Eurotext.
- (52) : Pierre Bégné et Jacque Astuce., (1999), Pathologie infectieuse de l'enfant, 2^{ème} édition, Elsevier Masson.
- (53) : Berche P., Levy Y., Gutanu L., Montrouge., Urotext E et Libbey J., (1997), Antibiotiques : médecine thérapeutique, Deuxième cycle d'études scientifiques, médicales et pharmaceutiques.

- (54) : **Jacq Z et Aigrin E.**, (1997), Pharmacocinétique des antibiotiques, Edition Précis d'antibiothérapie pratique pédiatrique, Paris.
- (55) : **Charles Nauciel et Jean Louis Vilde.**, (2005), Bactériologie médicale, Edition Elsevier Masson.
- (56) : **Hervé S., Blanchard et Alain Philippon.**, (1998), Céphalosporines orales, Edition John Libbey Eurotext.
- (57) : **Barnett E. D et Klein J.O.**, (1997), Use of céphalosporins in infants and children, Edition Curr clin Top infect.
- (58) : **Jean Calop., Samuel Limât et Christine Fernandez.**, (2008), Pharmacie chimique et thérapeutique, 3^{ème} édition Elsevier Masson.
- (59) : **Clive P. Page., Michael J. Curtis., Morley C. Sutter., Brian B. Hoffman et Michael J. Walker.**, (1999), Pharmacologie intégrée, 2^{ème} édition Boeck Université.
- (60) : **Mouton Y., Bingen E., Deboscker Y et Dubreuil L.**, (2000), Antibiotiques, antiviraux, antiinfection, Edition John Libbey and company Ltd.
- (61) : **Catherine Cardonnier et Raoul Herbecht.**, (2001), Infection en hématologie, Edition John Libbey Eurotext.
- (62) : **Schearer M.J., Bechtold H et Andrassy K.**, (1998), Mechanism of cephalosporin induced hypoprothrombinaemia: relation to cephalosporin side chain, vitamin K metabolism and vitamin K status, Edition Jclin pharmacol.
- (63) : **Gorbach S.L.**, (1999), Antibiotic and *clostridium difficile*, Edition N Eng J Med.
- (64) : **Rejean Paradis et Michel Poisson.**, (1997), Les infections dues à la résistance aux antibiotiques, Edition Sentinelle bulletin d'information en maladies transmissibles.
- (65) : **Sanford M.D., Widmer A.F et al.**, (1994), Efficient detection and long-term persistence of the carriage of methicillin-résistant *Staphylococcus aureus*, Edition Cid.
- (66) : **Ruef C.**, (1995), Nosocomial transmission of methicilline résistant *Staphylococcus aureus*: Possible rôle of environnemental contamination, Edition Med Microbiol Lett.
- (67) : **Bert F et Lambert Zechovsky N.**, (2000), *Pseudomonas aeroginosa*: actualités sur la résistance aux β -lactamines et implications thérapeutiques, Edition Doin.
- (68) : **Tulkens P et Spinewine A.**, (2002), Pharmacologie spéciale : Les B-lactames, Université catholique de Louvain.
- (69) : **Marina Julienne et Denis Sergent.**, (1998), Résistance aux antibiotiques : l'état d'urgence, Edition Eurêka n^o 31.

La résistance bactérienne aux bêta-lactamines

Résumé :

Les bêta-lactamines sont les antibiotiques les plus utilisés dans le traitement des maladies infectieuses.

L'utilisation et l'emploi abusif de ces antibiotiques entraînent en revanche l'apparition et l'extension rapide du phénomène de résistance des bactéries à l'égard de ces agents thérapeutiques. Cette résistance est due à plusieurs mécanismes, entre autre la modification de la cible (protéine liant pénicilline), la synthèse des enzymes inactivantes (β -lactamases), et la modification des porines chez les bactéries Gram négatif. La connaissance de ces mécanismes de résistance surtout au niveau moléculaire permet d'éviter l'émergence de nouvelles résistances.

Mots clés : Antibiotiques, β -lactamines, résistance.

Summary :

Bêta-lactamines antibiotics are the most frequently used in the treatment of diseases infectious.

The use and misuse of antibiotics leads however in the emergence and rapid extension of phenomenon of resistance of bacteria against these therapeutic agents.

This resistance is due to several mechanisms, among other modification of the target (the penicillin binding proteins), the synthesis of inactivating enzymes (β -lactamases), and modification of porin from Gram negative bacteria.

The knowledge of these mechanisms of resistance especially at the molecular level to avoid the emergence of new resistance.

Key-words: antibiotics, β -lactamines, resistance.

خلاصة :

بيطالاکطمين من المضادات الحيوية الأكثر استعمالا في معالجة الأمراض الجرثومية. الاستعمال المتكرر و المفرط للمضادات الحيوية أدى مع ذلك , إلى ظهور و انتشار سريع لظاهرة المقاومة البكتيرية اتجاه هذه العوامل العلاجية. هذه المقاومة هي نتيجة لعدة ميكانيزمات , من بينها تعديل المستهدف (البنيسلين ملزمة البروتينات) , صنع الأنزيمات المثبطة (بيطالاکطماز) و التغيير في الثقوب عند البكتريا السالبة الغرام . معرفة ميكانيزمات المقاومة و خاصة على المستوى الجزيئي تسمح بتجنب ظهور أنواع جديدة من المقاومة. الكلمات المفتاح: المضادات الحيوية، بيطالاکطمين ، مقاومة.

Université de Jijel. Faculté des Science exactes et Science de la nature et de la vie.
Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire.

Promotion: Juin 2009