



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
جامعة محمد البشير الإبراهيمي «برج بوعريريج»  
Université Mohamed El Bachir El Ibrahimi Bordj Bou



Arréridj

**Faculté: Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de l'Univers**

**Département: Sciences Biologiques**

**Spécialité: Microbiologie Appliquée (Master 1)**

**Module: Antibiotiques et phénomène de résistance**

**Responsable du module: IRATNI N.**

**Année universitaire: 2020-2021**

# Antibiotiques et phénomène de résistance

## Rappels

### Métabolite primaire et métabolite secondaire

Les métabolites secondaires sont des molécules généralement produites par des organismes après la phase active de croissance, lors de la phase appelée **idiophase** par opposition à la phase de croissance active appelée **trophophase**. La production des métabolites secondaires n'est liée ni aux besoins de croissance, ni aux besoins énergétiques des organismes producteurs. Les différences essentielles entre métabolites primaires et secondaires sont résumées dans le tableau 1.

**Tableau 1:** Principales différences entre les métabolites primaires et secondaires

| Métabolite primaire                            | Métabolite secondaire                                |
|--|--|
| Synthétisé pendant la trophophase              | Synthétisé pendant l'idiophase                       |
| Présent tout au long du cycle cellulaire       | Apparition à un moment du cycle cellulaire           |
| Nécessaire à la croissance                     | Inutile pour la croissance                           |
| Rôle physiologique connu                       | Rôle physiologique mal connu                         |
| Produit dans des conditions de culture diverse | Produit dans des conditions de culture bien définies |
| Ubiquitaire                                    | Spécifique   |
| Voies de synthèse simple et courte             | Synthèse longue et complexe                          |
| Synthèse d'un produit parfaitement défini      | Synthèse d'un mélange de produits                    |
| Structure chimique généralement simple         | Structure chimique souvent complexe                  |
| Concentration élevée                           | Concentration faible                                 |

## I- Définition:

### Définition de WAKSMAN 1951:

Composés chimiques naturels produits par des microorganismes qui ont la propriété d'inhiber la croissance et même de détruire des bactéries ou d'autres microorganismes, en solution diluée, *in vivo* et *in vitro*.

### Définition actuelle:

Composés chimiques élaborés par un microorganisme vivant ou produits par synthèse et qui ont la propriété d'inhiber à faible dose des processus vitaux des virus, microorganismes (bactéries, champignons) ou certaines cellules des êtres pluricellulaires (cellule cancéreuse).

Certains antibiotiques ont été identifiés et beaucoup ont été développés pour être des médicaments destinés aux traitements des maladies infectieuses.

## II-Historique:

Le terme antibiose a été créé en 1889 par VUILLEMIN pour désigner les phénomènes d'antagonismes entre organismes vivants par opposition à symbiose. C'est WAKSMAN qui, à partir de 1942, a développé l'usage de nom antibiotique, l'antibiose étant un cas particulier de l'antagonisme: effet produit par voie chimique par l'intermédiaire de substances antibiotiques.

En 1876, TYNDALL constate que des cultures renfermant plusieurs espèces microbiennes évoluent en se simplifiant: certaines espèces disparaissent. Un champignon se développe souvent: c'est un *Pénicillium*.

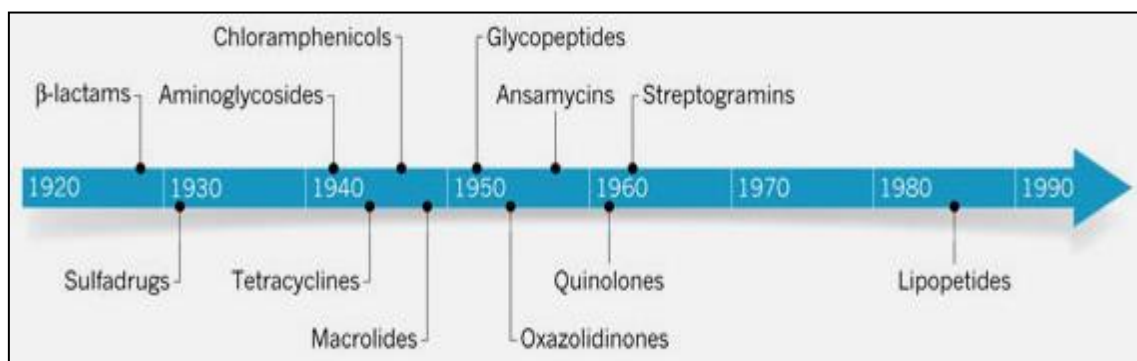
La même observation est faite l'année suivante par PASTEUR qui écrit: "Ces phénomènes d'antagonisme autorisent peut-être les plus grands espoirs au point de vue thérapeutique".

En 1897, DUCHESNE soutient à Lyon sa thèse de Docteur en Médecine sur: "La concurrence vitale chez les microorganismes et l'antagonisme entre les moisissures et les microbes" dans laquelle il entrevoit la possibilité d'applications thérapeutiques.

En 1929, FLEMING remarque que les staphylocoques ensemencés sur une boîte de Pétri disparaissent sous l'action d'une moisissure, le *Pénicillium notatum*. Il le cultive et constate que le filtrat de culture est antagoniste de nombreuses espèces bactériennes surtout à Gram +. Il donne le nom de "pénicilline" à cette substance antibiotique mais toutes ses tentatives pour concentrer et purifier cette substance seront des échecs. En effet, la molécule de pénicilline est fragile et FLEMING aurait dû collaborer avec des biochimistes, spécialistes de l'extraction.

En 1929, DUBOS, ingénieur agronome français se rend aux USA comme boursier de l'Institut Rockefeller de New York. Il étudie la microflore du sol et fait une constatation intéressante: le sol comporte peu de germes pathogènes qu'on y déverse pourtant en quantité. DUBOS montre la présence dans le sol de microorganismes producteurs d'antibiotiques comme la Tyrothricine, isolée du *Bacillus brevis* en 1939 et qui est un mélange de deux antibiotiques: tyrocidine et gramicidine. Avec WAKSMAN, spécialiste des microorganismes du sol et Directeur d'une station agronomique, ils mettent au point les techniques d'isolement encore utilisées aujourd'hui.

En 1940, à Oxford, FLOREY et CHAIN isolent la pénicilline. En 1944, WAKSMAN découvre la Streptomycine et attire l'attention sur les *Actinomycetales* et, particulièrement, le genre *Streptomyces*.



**Figure 1:** Découverte des principaux antibiotiques

### III-Nomenclature:

Le nom d'un antibiotique est d'origine variée. Il peut venir:

**Du nom du microorganisme producteur:** exemples: pénicilline de *Pénicillium notatum*; streptomycine de *Streptomyces griseus*.

**De la structure chimique:** exemples: tétracycline à cause des quatre cycles de la molécule; chloramphénicol à cause de l'atome de chlore et du noyau phényle.

**Des circonstances de l'isolement:** exemples: nystatine de New York State Department of Public Health, nom du laboratoire où il a été isolé; bacitracine de *Bacillus* et de TRACY, nom de la personne d'où a été isolée la première souche.

A côté de sa dénomination commune internationale (DCI) un **antibiotique** peut avoir différents noms commerciaux déposés par différents laboratoires de l'industrie pharmaceutique. La seule règle qui ait été proposée mais qui n'est pas toujours respectée, est de n'utiliser la désinence "mycine" que si l'antibiotique a été isolé d'un streptomycète.

## IV-Classification:

### 1- Selon l'origine taxonomique du microorganisme:

Bactéries comme les *Bacillus*. *Actinomycetales* comme les *Streptomyces*. Champignons comme les *Penicillium*.

### 2- Selon les modalités d'action antibactérienne:

Si l'antibiotique empêche la prolifération des bactéries, on le qualifie d'antibiotique bactériostatique, s'il les élimine complètement, c'est un antibiotique bactéricide. Parfois un même antibiotique, selon la dose administrée, peut être bactériostatique ou bactéricide.

#### Les principales familles à action bactéricide:

- Les bêta-lactamines (exemples: pénicillines, céphalosporines)
- Les aminosides (exemple: streptomycine)
- Les quinolones et les phénicoles (exemples: noxorine, peflacin)

#### Les principales familles à action bactériostatique:

- Les sulfamides (exemples: adiazine, bactrime)
- Les tétracyclines (exemple: vibramycine)

### 3- Selon le type d'activité antibiotique:

Anti Gram+  $\Longrightarrow$  Pénicilline

Anti Gram -  $\Longrightarrow$  Polymyxine

À large spectre  $\Longrightarrow$  Tétracycline

À action locale  $\Longrightarrow$  Soframycine

Antigonococcique  $\Longrightarrow$  Spectinomycine

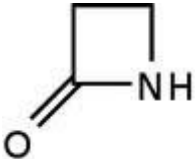
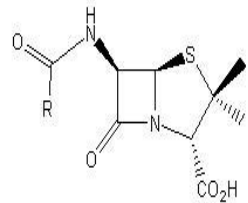
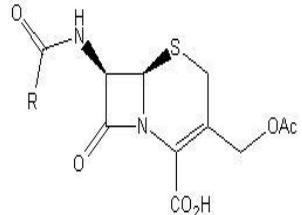
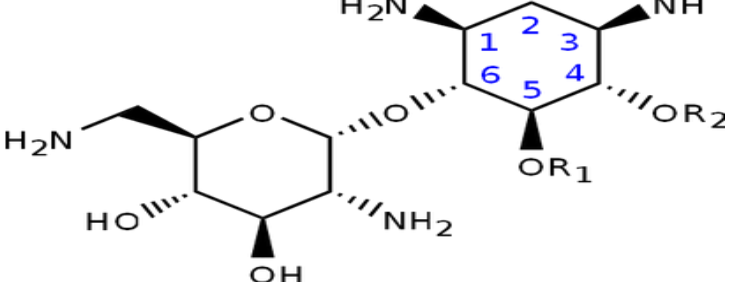
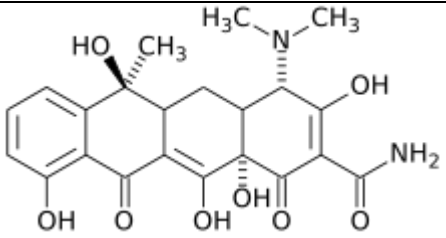
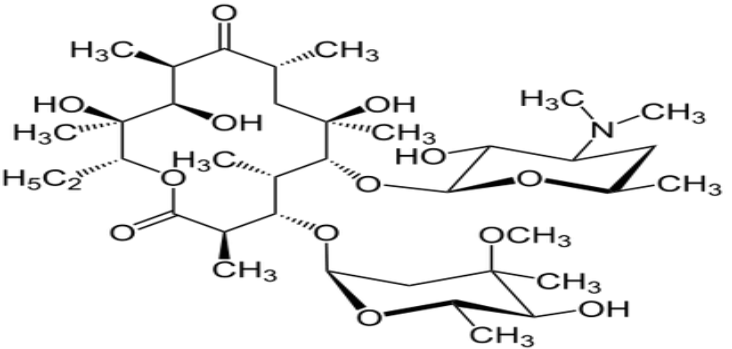
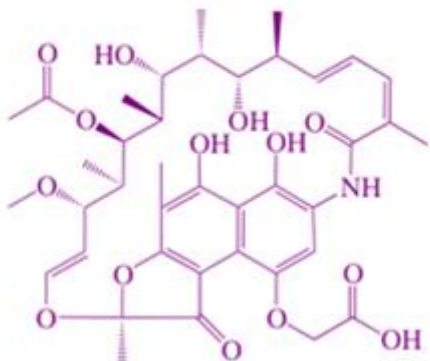
Antituberculeux  $\Longrightarrow$  Rifamycine

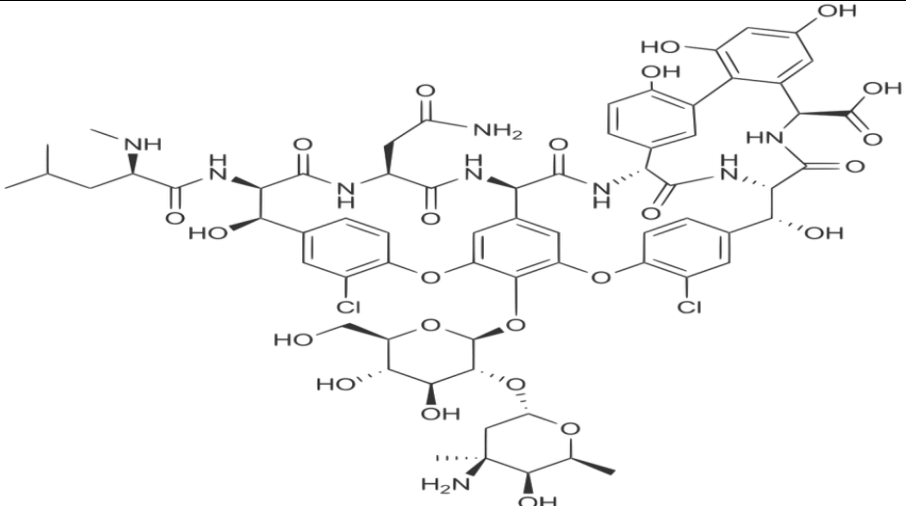
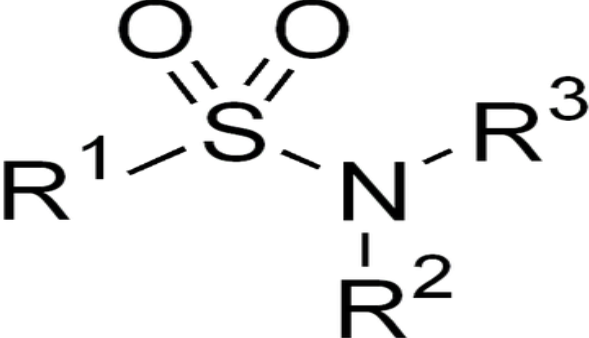
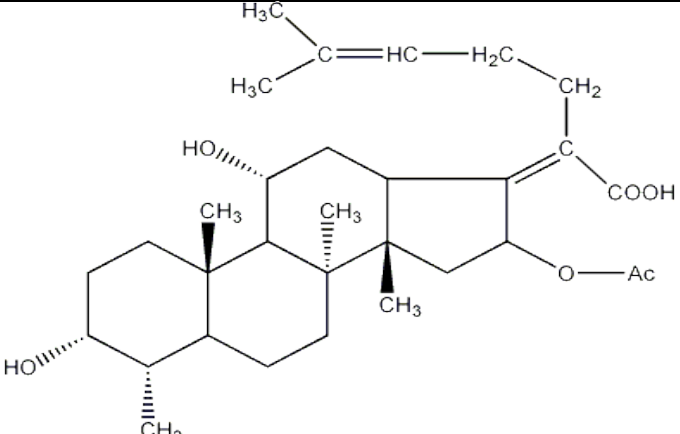
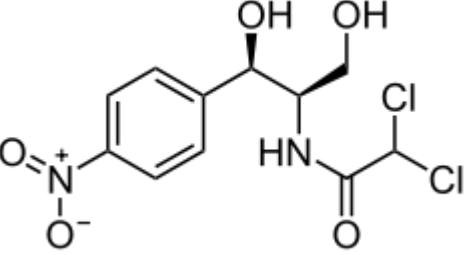
Antifongique  $\Longrightarrow$  Nystatine

Antitumoral  $\Longrightarrow$  Rubidomycine

### 4- Selon la structure chimique de l'antibiotique:

- $\beta$ -lactamines: pénicilline, céphalosporine
- Aminosides: streptomycine, gentamycine
- Tétracyclines: tétracycline, oxytétracycline
- Macrolides: érythromycine, oléandomycine
- Ansamycines: rifamycine, rifampicine
- Antibiotiques divers: chloramphénicol, acide fusidique

|                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| <p><math>\beta</math>-lactamines</p> | <div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="text-align: center; margin-right: 20px;">  <p>Anneau <math>\beta</math>- lactam</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; display: flex; gap: 20px;"> <div style="text-align: center;"> <p>pénicillines</p>  </div> <div style="text-align: center;"> <p>céphalosporines</p>  </div> </div> </div> |
| <p>Aminosides</p>                    |    |
| <p>Tétracyclines</p>                 |   |
| <p>Macrolides</p>                    |  <p style="text-align: center;">Erythromycine</p>  |
| <p>Ansamycines</p>                   | <p style="text-align: center; color: purple;"><b>Rifamycine B</b></p>    |

|                      |  |
|----------------------|--|
| Glycopeptides        |    |
| Sulfamides           |  $  \begin{array}{c}  \text{O} \quad \text{O} \\  \parallel \quad \parallel \\  \text{R}^1 - \text{S} - \text{N} - \text{R}^3 \\    \\  \text{R}^2  \end{array}  $ |
| Antibiotiques divers |  <p>Acide fusidique</p>  <p>Chloramphénicol</p>                              |

### \*Microorganisme producteur:

La grande majorité des antibiotiques est produite par des microorganismes. En effet les bactéries sont responsables de 80% de la production, les champignons de 20%.

Les principaux microorganismes sont:

- Des champignons inférieurs: les moisissures *Penicillium* et *Aspergillus*.
- Des bactéries «classiques»; la production d'antibiotique est essentiellement limitée aux deux genres suivants:
  - ❖ *Bacillus*, produisant surtout des antibiotiques polypeptidiques: *B.licheniformis* (bacitracines), *B.polymyxa* (polymyxines), *B.brevis* (gramicidines), etc....
  - ❖ *Pseudomonas*, produisant des antibiotiques de nature plus variée: acide pyolipique, poeycyanine, etc;
- Les actinomycétales, qui appartiennent encore aux bactéries, mais forment un groupe distinct. on cite:

| Famille                  | Genre                 |
|--------------------------|-----------------------|
| <i>Mycobactériaceae</i>  | <i>Mycobacterium</i>  |
| <i>Actinomycetaceae</i>  | <i>Nocardia</i>       |
|                          | <i>Actinomyces</i>    |
| <i>Streptomycetaceae</i> | <i>Streptomyces</i>   |
|                          | <i>Micromonospora</i> |

La classe des actinomycètes représente actuellement le groupe responsable du major parti des antibiotiques produit industriellement.

Les actinomycètes ont la capacité d'excréter de nombreuses enzymes protéolytiques (protéase), lipase, amylase et cellulase et ainsi de se développer à partir de substrat complexes polymérisé selon des critères morphologique et biochimiques.

Ainsi le genre *Streptomyces* est le plus abondant et responsable de la majeure partie de la production actuelle des antibiotiques.

*Exemple d'antibiotique produit par les streptomycètes:*

**La streptomycine** (groupes des aminoglycosides)  $\Rightarrow$  produite par *streptomyces griseus*, antibiotique à large spectre mais inactif sur les streptocoques et les anaérobies strictes.

**Les chlorotétracyclines:** produites par *Streptomyces aureofaciens*, antibiotique à large spectre actif sur les mycobactéries et les mycoplasmes.

En milieu liquide, la production des antibiotiques est généralement dissociée de la croissance rapide, elle commence lorsque le taux de croissance est faible et peut poursuivre un certains temps à taux de croissance nul, elle nécessite la synthèse d'enzyme spécifique au métabolisme secondaire, synthèse correspondant à la différenciation physiologique.

## V- Antibiotiques antibactériens:

Les antibiotiques sont des agents antibactériens d'origine biologique, produits par des microorganismes (bactéries ou champignons) ou préparés par hémisynthèse à partir des molécules initiales (extractives) (Le principe est de modifier chimiquement la souche de départ pour en améliorer sa activité et diminuer ses effets toxiques); certains produits obtenus par synthèse chimique (sulfamides et dérivés, l'isoniazide, les quinolones et dérivés, etc.) témoignant d'une activité antibactérienne sont classés avec les antibiotiques.

Il existe actuellement 3 méthodes de synthèse des antibiotiques:

1. Méthode biologique
2. Méthode semi-synthétique
3. Méthode synthétique

Les étapes de la *méthode biologique* sont les suivantes:

- I. Mise en culture des souches productrices (*Penicillium notatum*– penicilline, *Actinomyces griseus*– streptomycine, etc.) dans un milieu liquide adéquat.
- II. Extraction de l'AB par diverses méthodes.
- III. Purification et concentration de l'AB.
- IV. Contrôle de la toxicité.
- V. Détermination de l'activité de l'AB.

L'*activité des AB* se mesure en unités de poids (g,  $\mu\text{g}$ ) ou en unités d'action (UA). On appelle une unité d'action la quantité minimale d'un AB qui inhibe la croissance d'une souche modèle dans des conditions standards.

1 UA de la pénicilline correspond à 0,6  $\mu\text{g}$  de substance pure. Pour les autres AB 1 UA = 1  $\mu\text{g}$ .

Les souches productrices finalement retenues doivent répondre à un certain nombre de critères:

- Grande stabilité génétique nécessaire à la production industrielle.
- Capacité de production élevée avec des substrats le moins coûteux possible et des conditions d'extraction simples.

### ➤ **Extraction et purification de l'antibiotique**

L'extraction et la purification des antibiotiques comme toutes molécules antimicrobiennes à partir de bouillon de fermentation ont nécessité la mise au point d'un protocole d'extraction et de purification qui exploite au mieux les propriétés des molécules bioactives.

La conduite d'un procédé d'extraction et de purification des molécules actives est ramenée à trois opérations de base:

- 1- Séparation des particules insolubles, telles que les composantes du milieu de culture, les cellules et le mycélium. Ceci se fait par filtration ou par centrifugation.
- 2- L'extraction du produit se fait par fractionnement avec les solvants organiques ou précipitation par la phase de partition.
- 3- La purification partielle des molécules est réalisée de façon très sélective grâce à l'application de la technique chromatographique.

### **Extraction aux solvants organiques**

Le but de l'extraction à l'aide des solvants organiques est de faire passer l'antibiotique de la phase aqueuse à la phase organique. Cette opération permet déjà de purifier partiellement les molécules présentes dans le surnageant. Le choix du solvant dépend de la stabilité des substances antimicrobiennes dans le solvant lors de l'extraction.

### **Purification partielle par CCM**

Les composés sont purifiés par des techniques chromatographiques; ils sont adsorbés sur un support solide tel que le gel de silice, d'alumine et de cellulose. Ils sont ensuite élués par un système de solvant. La facilité d'élution des composés va dépendre de leur polarité et du pouvoir éluant du solvant. Les principaux adsorbants diffèrent par leurs moments dipolaires, leur densité, leur surface spécifique, le volume des pores et les dimensions des particules.

### ➤ **Exigences envers les AB** (les qualités d'un AB idéal)

1. Toxicité sélective (l'AB doit attaquer une bactérie sans nuire à l'organisme hôte).
2. Effet thérapeutique en doses minimales.
3. Activité prolongée dans l'organisme.
4. L'organisme ne doit pas développer de la résistance à l'AB.
5. Ne pas manifester des effets secondaires.
6. Coût moins cher.

## VI- Antibiotiques antifongiques

Il existe deux grandes catégories d'antifongiques:

- les **antibiotiques antifongiques** qui sont des produits naturels.
- les **antifongiques de synthèse**.

### VI-1- Antifongiques naturels

**La Griseofulvine:** est un antibiotique isolé de *Penicillium griseofulvum*. Il a une action sur la polymérisation des microtubules.

- Son spectre d'activité se limite aux dermatophytes.

**Les Polyènes:** appelés à cause de leur structure à très nombreuses doubles liaisons. Ils sont extraits de cultures d'actinomycètes du genre *Streptomyces*. Ils se fixent sur la membrane cytoplasmique du champignon. Le récepteur est l'ergostérol. Cette fixation entraîne un réarrangement moléculaire au niveau de la membrane qui aboutit à la formation de pores d'où s'échappent des constituants indispensables à la vie de la cellule.

Les principales substances de ce groupe sont "*l'amphotéricine B (Fungizone) et nystatine*"

- Tous les *Candida* sont sensibles et en particulier au niveau digestif.
- La sensibilité est croisée, comme pour tous les polyènes.
- Il n'y a pas de résistance acquise sous traitement.

### VI-2- Antifongiques de synthèse

**La 5-Fluorocytosine ou Ancotil** est un antimétabolite de la cytosine. Certains champignons ont une cytosine perméase nécessaire à la traversée de la membrane. La 5-FC entre en compétition avec la cytosine. Une cytosine désaminase transforme la 5-FC en 5-Fluoro-uracile, métabolisée en 5-fluorouridine puis phosphorylée. Elle est incorporée à l'ARN et cela bloque la synthèse des protéines.

- Les *Candida* ne sont pas tous sensibles à la 5-FC. Ils peuvent faire preuve de résistance primaire ou secondaire. L'espèce *C.albicans* admet deux sérotypes définis par des antigènes de surface différents A et B. Le type A est sensible et le type B est presque toujours résistant.

**Les dérivés Imidazolés** sont caractérisés par la présence d'un noyau imidazole diversement substitué. Ils bloquent la transformation du méthyl-lanostérol en ergostérol principal stérol membranaire.

- Tous les *Candida* sont sensibles aux imidazoles. Il existe une sensibilité croisée.
- Il n'y a pas de résistance croisée sous traitement.

## VII- Facteurs influençant la production d'antibiotique

### VII-1- Facteurs nutritionnels

La composition du milieu peut réguler la production en réprimant les gènes de biosynthèse des enzymes du métabolisme secondaire et/ou en inhibant leur activité.

Les milieux doivent permettre de fournir sans limitation les précurseurs nécessaires aux synthèses des antibiotiques tout en évitant ces phénomènes de répression et/ou d'inhibition.

#### 1/- Régulation catabolique par la source carbonée:

Pour la plupart des microorganismes producteurs d'antibiotiques, une source de carbone rapidement assimilable tel que le glucose exerce une action négative sur la biosynthèse de ceux-ci. Par contre des sources

d'énergie lentement catabolisable tels que l'amidon, les dextrines, faisant intervenir des amylases exo cellulaires sont favorables.

### **2/-Régulation par les acides gras:**

Les acides gras jouent un rôle intéressant. Ils sont présents dans les huiles et peuvent être ajoutés sous forme pure. L'addition d'oléate de méthyle (1%) dans le milieu producteur améliore de plus de 700% la production de la nigéricine. Cette action peut s'expliquer par une modification de perméabilité et par solubilisation intra et extracellulaire de cet antibiotique hydrophobe.

Dans la synthèse des macrolides par exemple, les enzymes du métabolisme secondaire utilisent les acétyles coenzyme A comme précurseurs du cycle lactonique.

### **3/- Régulation par la source azotée:**

Les fortes concentrations des milieux en ammonium ou en composées azotées rapidement métabolisées suppriment la biosynthèse de nombreux antibiotiques. Les ions ammonium imposent un taux de croissance élevé réprimant les gènes de biosynthèse de nombreuses enzymes impliquées dans la dégradation des acides aminés, inhibent certaines de leurs activités. Lors des phases de production, les ions ammonium doivent être à concentration limitant ou remplacés par des sources d'azote lentement métabolisées.

### **4/- Régulation par le phosphate:**

La synthèse de nombreuses familles d'antibiotique est supprimée en présence de fortes concentrations en phosphate, celui-ci réprime directement la biosynthèse des enzymes du métabolisme secondaire.

### **5/-Les oligoéléments:**

Toutes une série d'éléments traces, cofacteurs de la croissance des organismes sont nécessaires à des concentrations très faibles (environ  $10^{-7}$ ) (Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Mo). Certains jouent un rôle important, quantitativement et qualitativement, dans la biosynthèse des antibiotiques. Le Mn, Fe, Zn sont les ions métalliques les plus importants pour la production des antibiotiques.

## **VII-2- Facteurs physico-chimique et environnementaux**

### **1/-pH:**

Le pH joue un rôle primordial dans la production des métabolites secondaires. De faibles variations de pH peuvent avoir des effets marqués sur la productivité de la souche.

### **2/-La température:**

Si la plage de température permettant une croissance des microorganismes est de l'ordre de 25°C celle permettant une synthèse d'antibiotiques n'est que de 5 à 10°C. Les températures optimales pour la production sont situées dans des zones souvent étroites et les optima souvent plus bas que pour la croissance.

### **3/-L'aération:**

Toutes les productions des antibiotiques se déroulent dans les conditions aérobies. Comme pour les facteurs environnementaux, les optima de concentration en oxygène ne sont pas nécessairement les mêmes pour la croissance et pour la synthèse des métabolites secondaires par exemple la production de céphalosporine augmente alors que celle de la pénicilline N diminue si la concentration en oxygène est élevée.

## **VIII- Familles des antibiotiques**

### **VIII-1- Familles des $\beta$ -lactamines**

La famille des  $\beta$ -lactamines comprend un grand nombre de molécules, toutes caractérisées par la présence d'un cycle  $\beta$ -lactame indispensable à l'activité antibiotique. Les  $\beta$ -lactamines sont des molécules cycliques qui interfèrent avec les étapes finales de la synthèse du peptidoglycane. Ils exercent une action bactéricide sur de nombreuses espèces bactériennes. La thienamycine connu sous le nom de imipénème, l'un des derniers antibiotiques découvert possédant un cycle lactame et doté d'un large spectre d'action, est produit par l'espèce actinomycetale, *Streptomyces cattleya*.

### a) Les pénicillines

Le terme pénicilline regroupe plus de 50 antibiotiques chimiquement apparentés. Toutes les pénicillines ont une structure commune dans laquelle la chaîne cyclique  $\beta$ -lactame tient lieu de noyau. De ce fait, on les appelle aussi  $\beta$ -lactam. Elles se distinguent par les chaînes latérales chimiques qui sont rattachés au noyau. Les pénicillines sont produites par voie naturel ou par voie semi-synthétique.

Elles agissent en faisant obstacle à l'assemblage du réseau macromoléculaire du peptidoglycane; ce qui bloque les dernières étapes de la formation de la paroi cellulaire; en particulier celle des bactéries à Gram positif. Du même coup, elles inhibent la croissance du microorganisme dépourvu de protection, celui-ci meurt rapidement.

### b) Les céphalosporines

Les céphalosporines appartiennent à la classe des céphèmes. Elles ont été classées en quatre générations selon leur spectre d'activité. La céphalosporine C est un antibiotique naturel extrait du *Cephalosporidium*, un champignon. Elle fut le premier membre de cette famille. Celle-ci s'étoffait peu à peu sous l'impulsion des chercheurs, qui ont synthétisé des molécules de plus en plus efficaces et de moins en moins sensibles aux défenses des bactéries. On parle de céphalosporines de 1<sup>ère</sup>, 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération. Ces dernières ont la particularité d'être efficaces sur des zones de l'organisme qui ne pouvaient être traitées jusque-là, comme le liquide céphalo-rachidien. On peut citer les plus avancées: céfépime et ceftiofime.

## VIII-2- Les aminosides

Les aminoglycosides, ou aminosides, forment une famille d'antibiotiques dont les molécules sont reliées par des liaisons glycosidiques. Ils comprennent la streptomycine et la gentamicine, qui perturbent les premières étapes de la synthèse des protéines en modifiant la conformation de la sous-unité 30S du ribosome procaryote. Il en résulte des erreurs de lecture du code génétique des ARNm. L'antibiotique le plus connu est la streptomycine produite par *Streptomyces griseus* et la gentamicine produite par *Micromonospora purpurea*.

## VIII-3- Les phénicol

On retrouve dans ce groupe le chloramphénicol, facile à synthétiser. Ce sont des antibiotiques à large spectre, capables de traiter de nombreuses zones de l'organisme, dont le système nerveux central, mais à toxicité élevée. On les utilise par exemple dans le traitement des méningites. Le chloramphénicol est un antibiotique bactériostatique à large spectre qui perturbe la synthèse des protéines. En se liant à la sous unité 50S du ribosome, il inhibe la formation des liaisons peptidiques dans les polypeptides en croissance. Du fait de sa structure chimique relativement simple, il est moins dispendieux à synthétiser chimiquement qu'à isoler à partir de culture de *Streptomyces*. Sa faible taille moléculaire facilite sa diffusion dans des régions du corps habituellement inaccessibles à beaucoup d'autres agents.

## VIII-4- Les tétracyclines

Les tétracyclines possèdent une structure particulière, elles sont formées de 4 cycles accolés sur lesquels sont fixées diverses chaînes latérales. Ces antibiotiques inhibent la synthèse protéique en empêchant la liaison de l'aminoacyl-ARNt à la sous unité 30S du ribosome bactérien. Elles s'interposent entre les ARNt porteurs des acides aminés et la sous-unité 30S du ribosome, ce qui empêche l'ajoute de nouveaux acides aminés au polypeptide en formation.

## VIII-5- Les macrolides

Les macrolides font partie d'une famille d'antibiotiques qui tire son nom du macrocycle lactone que ces agents renferment. Les macrolides comportent un grand cycle de 14, 15 ou 16 carbones. Ils ont un spectre étroit. Ces antibiotiques traversent les membranes bactériennes pour parvenir dans le cytoplasme de la bactérie où ils vont se fixer sur leur cible: l'unité 50S du ribosome. Cette fixation perturbe la synthèse des protéines. Ce groupe agit par blocage de la synthèse protéique des germes résistants aux  $\beta$ -lactamines et aux tétracyclines (en particulier les

staphylocoques). Il se caractérise par une forte élimination biliaire pour la spiramycine et, à moindres degrés, l'érythromycine.

### VIII-6- Les quinolones

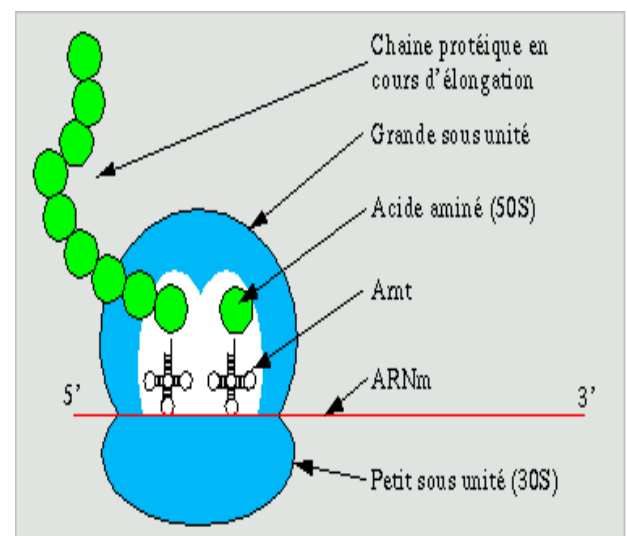
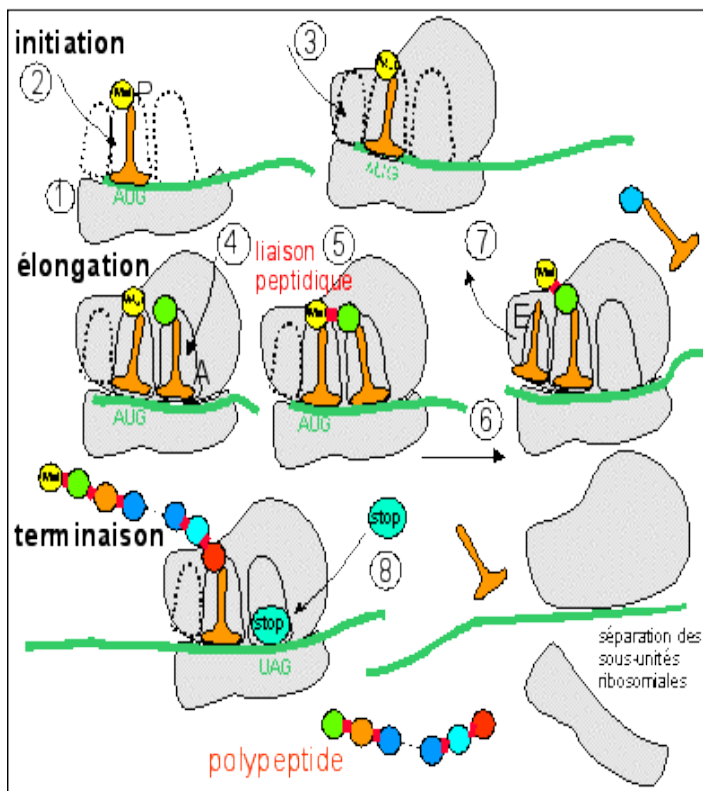
Les quinolones sont des composés cycliques et l'ajoute de fluor sur la structure de base a permis d'obtenir les fluoroquinolones. Toutes les molécules de cette famille inhibent la réplication de l'ADN bactérienne. Pour ce faire, elles se fixent sur une enzyme indispensable à la réplication: la gyrase ou ADN gyrase, cette enzyme était intracytoplasmique. La quinolone doit traverser les différentes membranes bactériennes.

### VIII-7- Les polypeptides

Ce sont des antibiotiques bactéricides à spectre étroit, on les utilise dans les infections sévères à bacilles à Gram négatif. Ce sont les antibiotiques de références pour le traitement des endocardites. La famille de polypeptide, qui comprend la colistine, la polymyxine B, la bacitracine et la tyrothricine, présente les caractéristiques communes suivantes:

- structure polypeptidique
- activité contre les bacilles à Gram négatifs sauf la bacitracine
- faible absorption; d'où leur usage en antibiothérapie digestive.

La colistine entre dans la composition de nombreuses spécialités où elle est associée aux sulfamides, aux  $\beta$ -lactamines et aux macrolides.



## BETA-LACTAMINES

### Pénicillines

|  |  |
|--|--|
| Benzylpénicilline sodique  | Pénicilline G  |
| Méthyl 5 phényl 3<br>isoxazolyl 4 pénicillinate<br>de sodium monohydraté | Oxacilline   |
| Amino-pénicillines :   | Ampicilline<br>Amoxicilline<br>Amoxicilline-acide clavulanique |
| Carboxy-pénicillines   | Ticarcilline<br>Ticarcilline + acide clavulanique              |
| Ureido-pénicillines  | pipéracilline<br>Pipéracilline-acide clavulanique              |

### Céphalosporines

|      |                  |            |  |
|------|------------------|------------|--|
| I.V. |                  |            |  |
|      | 1 <sup>ère</sup> | Génération | Céphalotine                              |
|      | 2                | G          | Céfoxitine<br>Cefotetan                  |
|      | 3                | G          | Céfotaxime<br>Ceftriaxone<br>Ceftazidime |
|      | 4                | G          | Céfépime                                 |
| P.O. | 2                | G          | Cefuroxime                               |
|      | 3                | G          | Cefpodoxime                              |

Monobactames Aztréonam

Carbapénèmes Imipenem  
Ertapenem

|                                   |   |   |
|-----------------------------------|---|---|
| GLYCOPEPTIDES                     |   | Vancomycine<br>Teicoplanine   |
| FOSFOMYCINE                       |   | Fosfomycine   |
| POLYMXINES                        |   | Colistine   |
| SULFAMIDES<br>ET<br>TRIMETHOPRIME | } | Triméthoprim-sulfaméthoxazole   |
| QUINOLONES                        |   |   |
| quinolones                        |   | Acide nalidixique   |
| fluoroquinolones                  |   | Péfloxacin<br>Ofloxacin<br>Ciprofloxacine                             |
| "    "    "    ciblées            |   | Lévofloxacine<br>Moxifloxacine  |
| RIFAMYCINES                       |   | Rifampicine<br><br>Rifabutine   |
| NITRO-IMIDAZOLES                  |   | Métronidazole   |
| PHENICOLES                        |   | Thiamphenicol   |
| TETRACYCLINE                      |   | Tétracycline<br>Oxytétracycline<br><br>Doxycycline<br><br>Minocycline |

## MACROLIDES, LINCOSAMIDES ET SYNERGISTINES

|               |                         |  |
|---------------|-------------------------|--|
| Macrolides    |                         |  |
| 14 C          | naturels<br>semi-synth. | Erythromycine<br>Roxithromycine<br>Clarithromycine |
| 15 C          |                         | Azithromycine                                      |
| 16 C          | naturels                | Spiramycine<br>Josamycine                          |
| Lincosamides  |                         | Lincomycine<br>Clindamycine                        |
| Synergistines |                         | Pristinamycine<br>Virginiamycine                   |
| Kétolides     |                         | Télithromycine                                     |

ACIDE FUSIDIQUE                      Acide fusidique

## AMINOSIDES

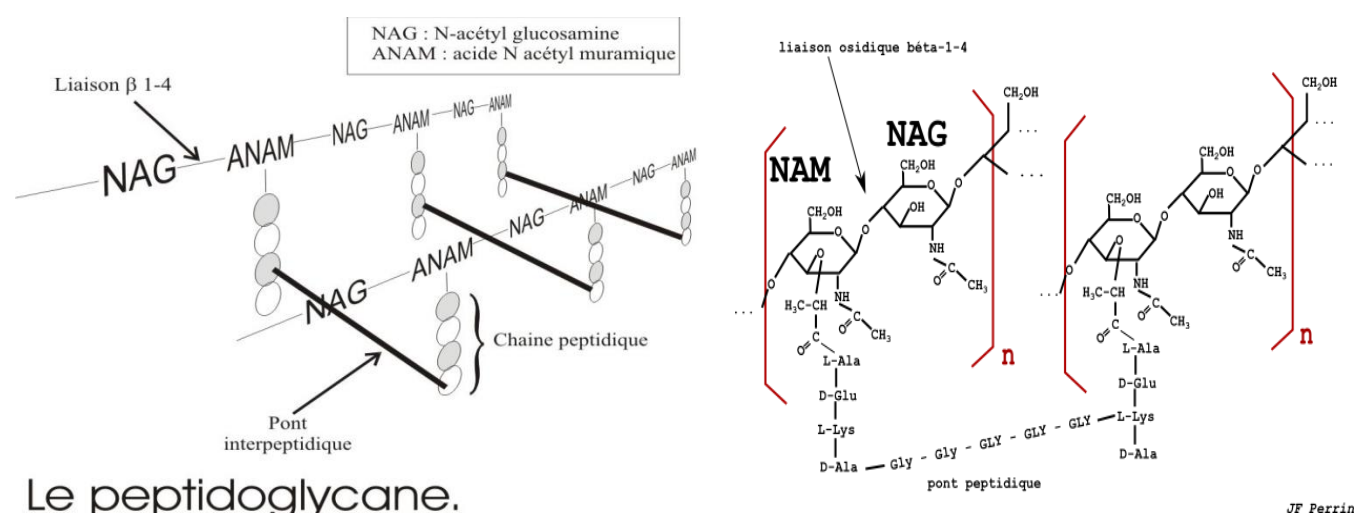
|                         |  |
|-------------------------|--|
| Groupe des kanamycines  | Kanamycine<br>Tobramycine<br>Amikacine |
| Groupe des gentamicines | Gentamicine<br>Nethilmicine            |

## IX- Mécanismes d'action des antibiotiques

Le mode d'action des antibiotiques varie d'une classe à une autre:

### IX-1- Action sur la paroi bactérienne

De nombreux antibiotiques inhibent la synthèse du peptidoglycane, composant essentiel de la paroi des bactéries à Gram+ et à Gram-. La synthèse de la paroi bactérienne comporte trois étapes successives: la première qui se passe à l'intérieur de la bactérie, consiste en la formation des unités de base, l'UDP-N-acétyl-glucosamine et l'UDP-N-acétylmuramyl-tétrapeptide. La deuxième étape permet le passage par un système de transporteurs lipidiques à travers la membrane cytoplasmique de ces deux précurseurs et leur addition pour former une molécule de disaccharide-tétrapeptide. Au cours de la troisième étape, cette molécule s'intègre au peptidoglycane préexistant et, à ce stade, deux enzymes essentielles interviennent: une transglycosylase qui permet l'attachement des disaccharides-tétrapeptides entre elles aboutissant à la formation des chaînes polysaccharidiques, et une transpeptidase qui réticule les chaînes entre elles par formation d'une liaison peptidique entre l'alanine-4 d'un disaccharide -tétrapeptide et le peptide d'une chaîne voisine. Chacune de ces trois étapes peut être perturbée par l'action des antibiotiques. Par exemple, les  $\beta$ -lactames inhibent la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane.

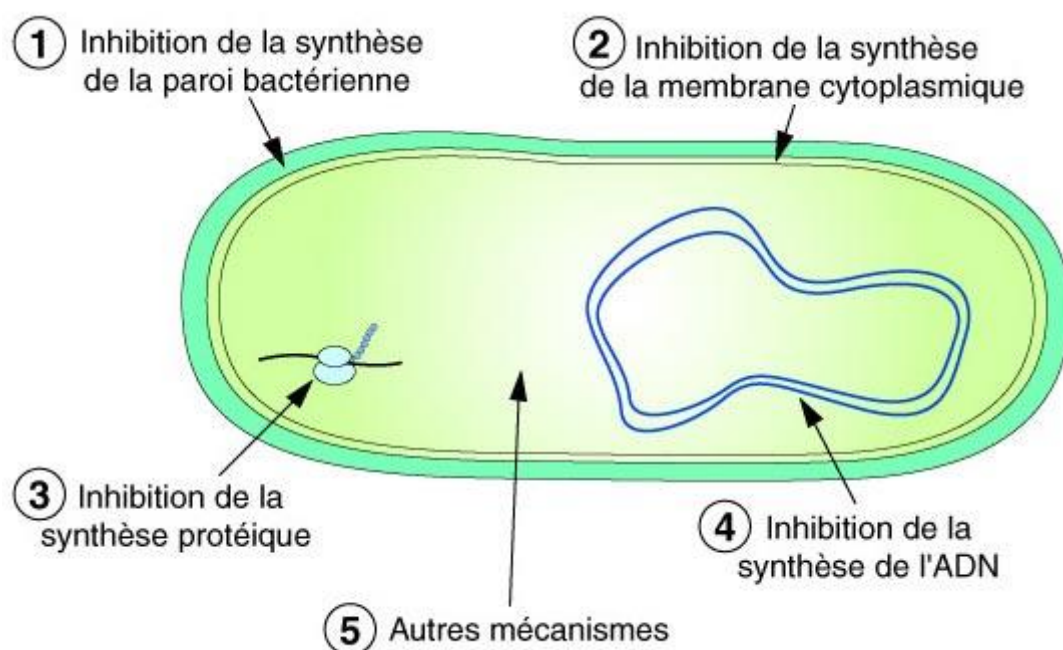


utilisées en tant qu'antibactériens comme la novobiocine (glycoside) qui inhibe la réplication de l'ADN et la rifamycine (ansamycine) qui ploque la synthèse de l'ARNm par inhibition de l'ARN polymérase bactérienne.

Dans cette classe, on trouve deux groupes d'antibiotiques. Un premier agit directement sur la synthèse des acides nucléiques, et un deuxième groupe intervient au niveau de leurs précurseurs de synthèse.

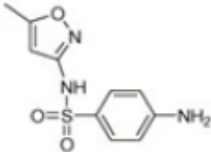
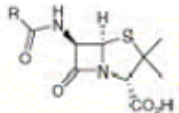
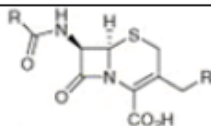
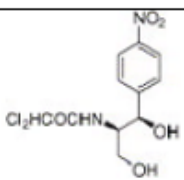
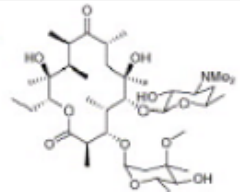
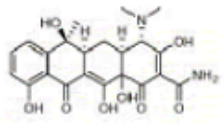
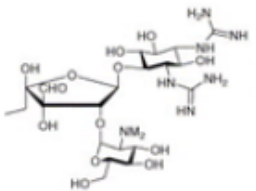
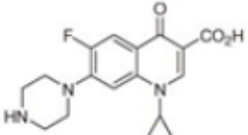
Dans le premier groupe on peut distinguer les quinolones qui agissent sur les enzymes réglant la conformation de l'ADN tel que les topo-isomérases (essentiellement l'ADN gyrase). L'arrêt de l'activité de ces enzymes bloque tout changement de conformation et toute synthèse d'ADN.

Le deuxième groupe d'antibiotiques agit sur les précurseurs de synthèse des acides nucléiques qui sont les folates. Ces derniers et en particulier l'acide tétrahydrofolique joue un rôle essentiel dans la synthèse des bases puriques et pyrimidiques. Pour ce deuxième groupe, on peut citer les sulfamides et les 2-4-diaminopyrimidines.



**Figure 2: Cibles de l'action des antibiotiques.**

**Tableau 3:** Mode d'action des principales classes d'antibiotiques

| Classe  | Origine                                      | Mode d'action  | Exemple          | Structures chimiques  |
|---|--|--|------------------|---|
| Sulfamides  | Synthétique                                  | - Inhibent la synthèse de l'acide folique<br>- Entraînent une diminution de la production                            | Sulfaméthoxazole |    |
| $\beta$ - Lactames de 1 <sup>ère</sup> génération | <i>Penicillium notatum</i>                   | Inhibent la synthèse du peptidoglycane par blocage de la transpeptidation  | Pénicilline      |    |
| $\beta$ - Lactames de 2 <sup>ème</sup> génération | <i>Cephalosporum</i>                         |  | Céphalosporine   |    |
| Phénylpropanoïdes                                 | <i>Streptomyces venezuelae</i>               | Se fixent sur l'ARN 23S de la sous-unité 50S du ribosome empêchant l'élongation du peptide au cours de la traduction | Chloramphénicol  |    |
| Macrolides  | <i>Streptomyces erythraeus</i>               |  | Erythromycine    |  |
| Tétracyclines                                     | <i>Streptomyces</i>                          | Bloquent la traduction en se fixant sur la sous-unité 30S du ribosome  | Tétracycline     |  |
| Aminoglycosides                                   | <i>Streptomyces</i> ou <i>Micromonospora</i> | Se fixent sur la sous-unité 30S du ribosome et bloquent en partie la traduction en engendrant des erreurs de lecture | Streptomycine    |  |
| Quinolones et fluoroquinolones                    | Synthétique                                  | Inhibent la gyrase bactérienne   | Ciprofloxacine   |  |

# Les cibles bactériennes des antibiotiques

## L'ADN

Quinolones  
Rifamycines  
Nitroimidazolés  
Sulfamides

## La paroi

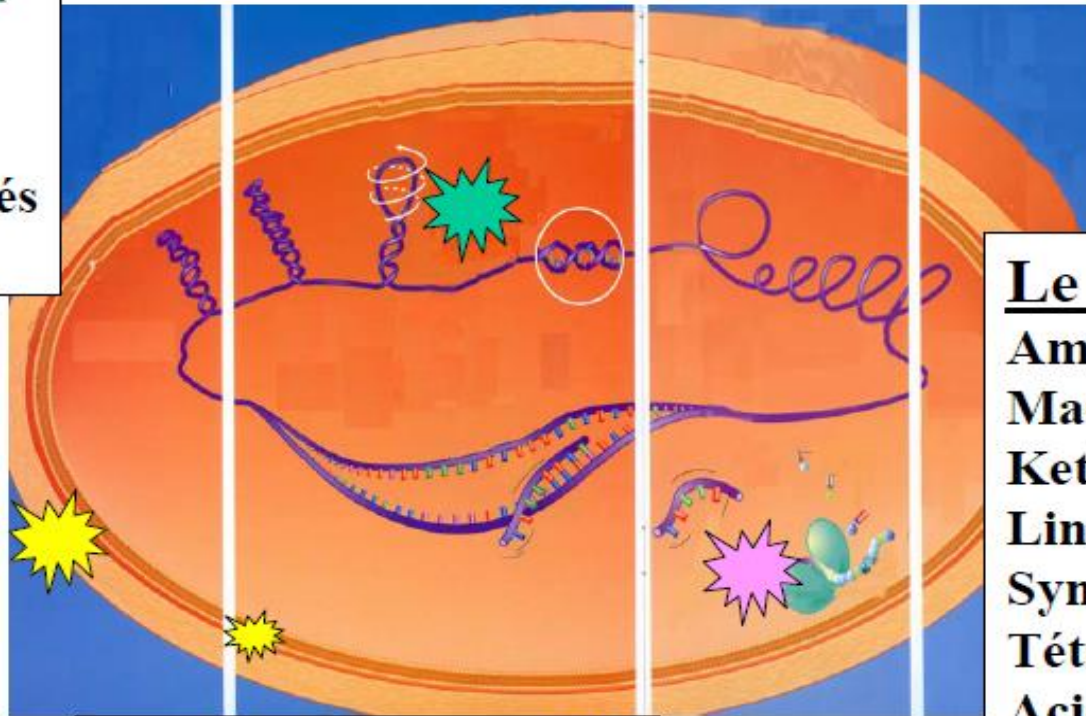
$\beta$ -lactamines  
Glycopeptides  
Fosfomycine

## Les membranes

Polymyxines  
Lipopeptides

## Le ribosome

Aminosides  
Macrolides  
Ketolides  
Lincosamides  
Synergistines  
Tétracyclines  
Acide fusidique  
Phénicolés  
Oxazolidinone



## X- Résistance aux antibiotiques

La résistance aux antibiotiques apparaît comme un événement normal de l'évolution des microorganismes. Elle est toutefois favorisée par l'usage des antibiotiques qui exercent une pression de sélection en privilégiant la croissance de souches résistantes ou en induisant l'expression de phénotypes inductibles.

### Plusieurs facteurs sont responsables de la résistance bactérienne:

- des facteurs propres aux bactéries, facteurs génétiques, expliquant l'apparition des bactéries résistantes à un ou plusieurs AB;
- des facteurs favorisant la sélection et la diffusion des souches bactériennes résistantes. Ils tiennent essentiellement à nos habitudes thérapeutiques et à un mauvais usage de l'AB.

### On distingue 2 types de résistance:

1. **Naturelle**, qui exprime un caractère inné, constant pour une espèce donnée. Dans certains cas la bactérie résiste à l'action d'un AB parce qu'elle est dépourvue de la structure qui constitue la cible de l'AB. Ainsi, les espèces de *Mycoplasma* qui n'ont pas de paroi cellulaire ne seront pas sensibles aux pénicillines, dont la cible (le peptidoglycane) est un composant de la paroi cellulaire. Il se peut que certaines bactéries n'effectuent pas le processus inhibé par l'AB: les sulfamides n'affecteront pas les bactéries qui tirent normalement leur acide folique, tout à fait, du milieu environnant. La résistance peut aussi être due à ce que la cellule empêche l'AB d'atteindre sa cible: les mycobactéries sont résistantes aux AB qui ne peuvent pas pénétrer la paroi cellulaire de ces bactéries;
2. **Acquise**, qui affecte les bactéries ou les souches d'une espèce sensible. Dépend de la pression de sélection exercée par les AB utilisés en thérapeutique.

Les bactéries peuvent devenir résistantes à l'action des AB par 4 **mécanismes** principaux:

1. Diminution de la perméabilité membranaire
2. Altération de la cible moléculaire
3. Excrétion accrue de l'AB qui entraîne une concentration insuffisante au niveau de la cible
4. Inactivation enzymatique de l'AB, qui peut être hydrolyse (pénicillinase, céphalosporinase) ou modifie dans sa structure chimique (acétylase, adénylase, phosphorylase) etc.

La résistance acquise peut avoir une manifestation *phénotypique* (les bactéries "dormantes", les formes "L" de bactéries) ou *génétique* (chromosomique, plasmidique).

- La résistance **chromosomique** se produit par mutations. En présence d'un AB, les rares individus (1 pour  $10^6$  à  $10^8$  bactéries) qui ont subi au hasard une mutation intéressant le mécanisme d'action de cet AB seront seuls aptes à se multiplier. L'AB agit comme agent sélecteur des mutants résistants qui préexistent dans la population sensible.

La résistance acquise par mutation est liée essentiellement à 2 mécanismes: diminution de la perméabilité et altération des cibles moléculaires. En pratique, la résistance chromosomique est responsable d'environ 10 % des résistances acquises rencontrées en clinique.

- La résistance **plasmidique** (extra-chromosomique) se réalise par transfert des gènes entre bactéries par l'intermédiaire d'un plasmide R. Chaque plasmide peut coder pour la résistance à une ou simultanément à plusieurs antibiotiques, d'où le nom de résistance multiple. Cette résistance plasmidique est dite épidémique. Les plasmides peuvent, chez les bactéries à Gram négatives, se transmettre par conjugaison, entre souches appartenant à une même espèce ou à des espèces différentes.

### X-1- Génétique moléculaire

La variabilité génétique peut être le fait de différents mécanismes. Suivant la taille de l'élément génétique modifié ou son origine, on distinguera principalement:

- les mutations ponctuelles, qui vont conduire à la production d'une cible altérée ne liant plus l'antibiotique.
- les réarrangements d'un segment d'ADN par un processus d'insertion, d'inversion, de duplication, de délétion ou encore de transposition. Ils peuvent réprimer l'expression d'un gène ou donner naissance à un gène conférant la résistance par l'un des mécanismes détaillés plus loin. Ces réarrangements sont souvent le fait de transposons, c'est-à-dire, de séquences d'ADN capables de se transférer indépendamment du reste du chromosome.
- l'acquisition d'ADN étranger sous la forme de plasmides, bactériophages ou transposons. Ce type de résistance est particulièrement préoccupant car il permet une dissémination rapide du gène entre bactéries d'un même type (ou

bien entre espèces voire entre genres bactériens), conduisant à la prolifération de souches difficiles à éradiquer et compromettant à long terme le succès des traitements antibiotiques.

## X-2- Les stratégies de résistance aux antibiotiques

Pour résister aux antibiotiques, les bactéries peuvent mettre en œuvre 4 stratégies:

- Le **brouillage**: L'inactivation de l'antibiotique, pour le rendre inoffensif, grâce à des **enzymes**
- Le **blindage**: Empêcher l'accès de l'antibiotique à sa cible. ex: les tétracyclines, macrolides et les quinolones, que certaines bactéries rejettent à l'extérieur, à l'aide d'une **pompe**, ou encore en renforçant la **paroi**.
- Le **camouflage**: les bactéries peuvent se modifier, pour ne plus correspondre à la cible de l'antibiotique, et se rendre insensibles à son action: les **récepteurs** sont altérés pour empêcher l'antibiotique de "s'arrimer".
- **L'esquive**: Les bactéries peuvent substituer à la cible une autre molécule, non affectée par l'antibiotique.

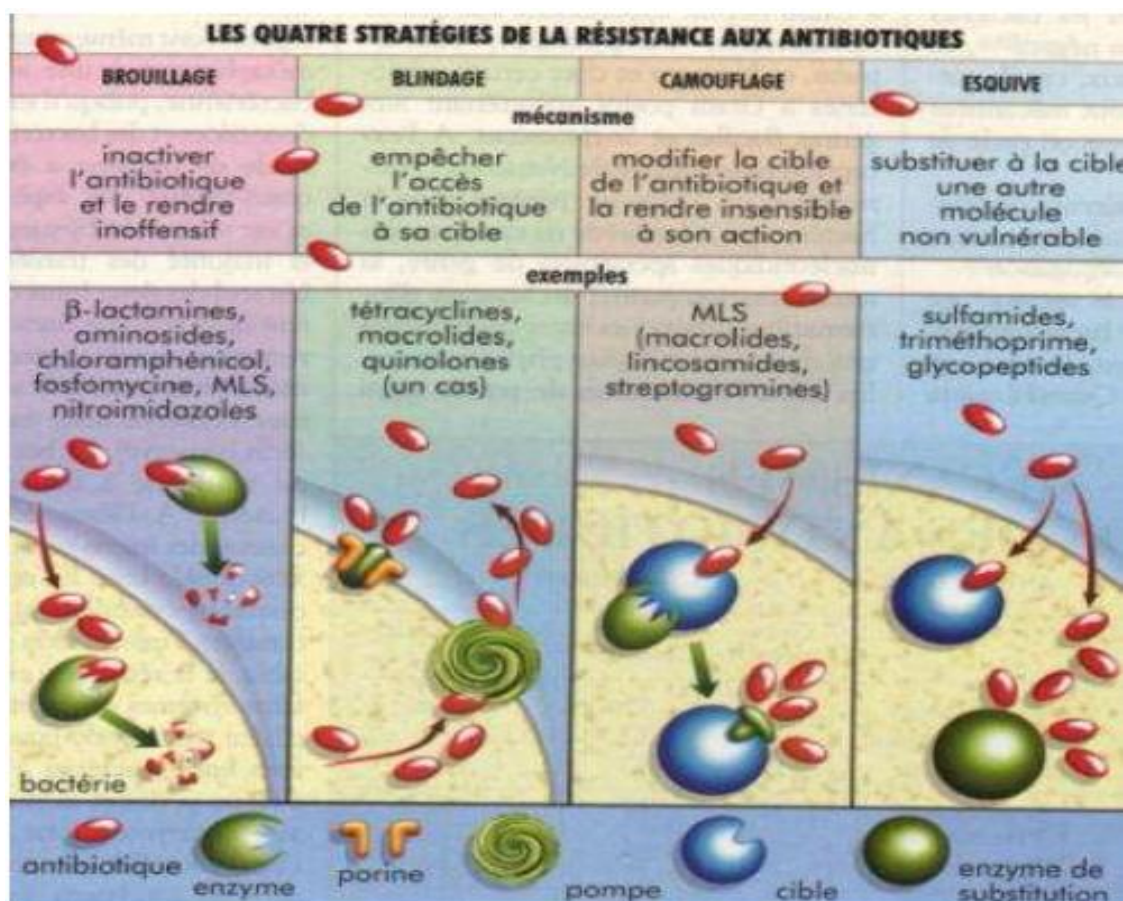


Figure 3: Les stratégies de la résistance aux antibiotiques

## X-3- Mécanismes de résistance aux antibiotiques

Les mécanismes de résistance décrits à l'heure actuelle sont résumés au tableau 4 et illustrés à la figure 2, mais il est bien clair que la situation est en constante évolution.

| <i>Si l'antibiotique doit:</i>   | <i>La bactérie peut:</i>  |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• pénétrer</li> </ul>                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• devenir imperméable ou s'opposer à son transport</li> </ul>          |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• ne pas être modifié ni détruit</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• synthétiser des enzymes qui le modifient ou l'hydrolysent</li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• se fixer à une cible</li> </ul>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• protéger la cible</li> </ul>   |

On peut les classer en 4 groupes:

### a) Inactivation enzymatique de l'antibiotique

Ce mode de résistance implique l'inactivation de l'antibiotique par une enzyme bactérienne.

**Les  $\beta$ -lactamases** catalysent l'hydrolyse du cycle  $\beta$ -lactame. On en distingue plusieurs classes:

- Classe A: enzymes caractérisés par la présence d'une sérine dans leur site actif, qui dégradent préférentiellement les pénicillines. Elles sont inhibées par l'acide clavulanique.
- Classe B: métallo-enzymes qui ne sont actifs qu'en présence de  $Zn^{2+}$ . Ils sont donc inhibés par des agents chélateurs. Ces enzymes ont généralement un large spectre d'activité.
- Classe C: enzymes présentant surtout une activité sur les céphalosporines. Elles ne sont pas inhibées par l'acide clavulanique.
- Classe D: ces enzymes agissent principalement sur les pénicillines; elles sont variablement inhibées par l'acide clavulanique.

Les  $\beta$ -lactamases sont le plus souvent codées par des plasmides. Les plus grands producteurs de  $\beta$ -lactamases sont les staphylocoques, mais surtout les Gram (-). Les anaérobies produisent surtout des céphalosporinases.

**Les enzymes modifiant les aminoglycosides** se répartissent en 3 classes: les N-acétyltransférases, les O-nucléotidases, les O-phosphorylases. Plusieurs enzymes distincts peuvent inactiver une même position sur la molécule d'aminoglycoside, et une même bactérie peut posséder les gènes codant pour plusieurs enzymes.

Ces gènes sont parfois localisés sur le chromosome (éventuellement, sur des transposons) mais sont le plus souvent portés par des plasmides transférables. On les trouve fréquemment chez *Pseudomonas aeruginosa*, les entérobactéries et les coques à Gram (+). Leur impact clinique est exacerbé par la cotransmission fréquente de  $\beta$ -lactamases.

**La chloramphénicol-acétylase** confère la résistance de Gram (+) et (-) au chloramphénicol. L'usage de cet antibiotique étant très limité donc l'impact de ce type de résistance est faible. Ce gène est par contre utilisé comme outil en biologie moléculaire: il peut être inséré dans un plasmide à transférer dans une cellule eucaryote et permet de vérifier le niveau d'expression des promoteurs en mesurant l'acétylation de chloramphénicol dans le milieu de culture.

**L'érythromycine estérase** inactive le cycle lactone de l'érythromycine. Ce mode de résistance plasmidique est toutefois assez rare et n'a été décrit que pour des *E. coli*.

**Une fluoroquinolone acétylase** active sur les molécules présentant un substituant pipérazine a été récemment décrite.

### b) Altération de la cible bactérienne

#### b-1) Altération de la cible ribosomiale

Les antibiotiques qui agissent sur la synthèse protéique peuvent voir leur activité annihilée par une mutation de leur site de fixation sur le ribosome bactérien.

Au niveau de la sous-unité 50S, une méthylation confère la résistance croisée aux **macrolides, lincosamides et streptogramines** chez *S. aureus*, *S. sanguis*, *B. fragilis*, ou *C. perfringens*. Elle peut être constitutive ou inductible, plasmidique ou chromosomique. De même, une altération de la liaison des **tétracyclines** d'origine encore inconnue rend résistants les Gram (+), *Neisseria* et *Campylobacter*.

Au niveau de la sous-unité 30S, une mutation confère la résistance à la **streptomycine**.

Les autres aminoglycosides semblent à ce jour à l'abri de ce mode de résistance, probablement parce qu'ils possèdent, contrairement à la streptomycine, des sites de fixation multiples sur les ribosomes.

#### b-2) Altérations des précurseurs de la paroi

Les **glycopeptides** doivent leur action antibiotique à leur liaison aux extrémités D-Ala- D-Ala des chaînes pentapeptidiques des précurseurs de peptidoglycan. Des souches d'entérocoques ont acquis un ensemble de gènes conduisant à la production d'une série d'enzymes permettant la synthèse de peptidoglycane au départ d'un précurseur caractérisé par une extrémité D-Ala-D-Lac à laquelle les glycopeptides ne se lient plus. Suivant le phénotype de la souche, on distingue la résistance induite par l'exposition à la vancomycine ou à la teicoplanine

(VanA) ou à la vancomycine seule (VanB et VanC). VanA confère la résistance à la vancomycine et à la teicoplanine, VanB confère la résistance à la vancomycine mais en principe pas à la teicoplanine puisque celle-ci n'est pas inductrice, VanC ne confère la résistance qu'à la vancomycine.

### b-3) Altérations d'enzymes-cible

Les antibiotiques inhibiteurs d'enzyme sont rendus inactifs lorsqu'une mutation de l'enzyme-cible y empêche leur liaison.

- La résistance aux  **$\beta$ -lactames** peut être due à une diminution de l'affinité de leur liaison aux PBP (Penicillin Binding Proteins) suite à une mutation de celles-ci, ou à une diminution du nombre de PBP produites. Ces deux mécanismes peuvent se rencontrer chez les Gram (+) alors que seule la réduction d'affinité est documentée chez les Gram (-). L'exemple le plus connu de ce type de résistance est constitué par les MRSA (Methicillin Resistant *S. aureus*).

- La résistance aux **sulfamides** et au **triméthoprime** est le plus souvent due à la production de dihydroptérolate synthase (plasmidique) ou de dihydrofolate réductase (chromosomique ou plasmidique) modifiées et ne liant plus l'antibiotique.

- La résistance aux **fluoroquinolones** peut être due à la mutation de l'ADN gyrase, qui empêche la formation du complexe ternaire fluoroquinolone - gyrase - ADN. Ce mode de résistance est décrit pour *P. aeruginosa*, les entérobactéries, *E. coli* et les Gram (+).

### c) Altération de la concentration de l'antibiotique dans la bactérie

#### c-1) Altération des membranes bactériennes

La membrane externe des Gram (-) peut constituer une barrière à la pénétration des antibiotiques. En effet, le passage de petites molécules hydrophiles n'est possible que grâce à la présence de porines qui forment des canaux aqueux à travers cette membrane. En revanche, des molécules trop volumineuses ou insuffisamment hydrophiles ne pourront emprunter cette voie d'accès et ne pénétreront que modestement dans les bactéries.

Toute mutation affectant une porine va perturber la pénétration de l'antibiotique dont elle permet l'entrée. Il existe ainsi des défauts de pénétration des  **$\beta$ -lactames** principalement, mais aussi des **aminoglycosides**, du **chloramphénicol** ou des **quinolones**.

La membrane interne porte elle aussi des transporteurs susceptibles de favoriser la pénétration des antibiotiques. Ainsi, les **aminoglycosides** polycationiques et donc très hydrophiles nécessitent l'intervention d'un transporteur anionique actif pour rejoindre leur cible intracellulaire. Un traitement au long cours par un aminoglycoside peut induire une résistance réversible par altération du système de transport.

#### c-2) Efflux de l'antibiotique

Une réduction de l'accumulation intrabactérienne suite à l'expression d'un transporteur actif qui expulse l'antibiotique, a été décrite pour la première fois vis-à-vis des **tétracyclines**. Aujourd'hui, il apparaît qu'il s'agit d'un mécanisme de résistance extrêmement répandu et capable de réduire l'activité de quasi toutes les classes d'antibiotiques (par exemple,  $\beta$ -lactames, macrolides, fluoroquinolones, sulfamides, aminoglycosides...).

De façon inquiétante, on décrit à présent des pompes capables de reconnaître plusieurs classes d'antibiotiques et donc responsables d'une résistance croisée. Ces pompes sont particulièrement présentes chez les bactéries à Gram-négatif, comme *Pseudomonas aeruginosa*. Ainsi, sont substrats de la seule pompe MexAB OprM:  $\beta$ -lactames, acide fusidique, tétracyclines, macrolides, lincosamides, chloramphénicol, rifampicine, fluoroquinolones et sulfamides. Par ailleurs, une bactérie peut aussi exprimer plusieurs pompes et donc résister de la même façon à un grand nombre de classes d'antibiotiques.

### d) Multiplication ou protection de la cible

Une stratégie plus rare consiste dans une multiplication de la cible, de telle sorte que l'antibiotique est «noyé» et incapable de saturer celle-ci. Un exemple est décrit chez *S. aureus*, où des souches présentent un niveau de résistance intermédiaire aux **glycopeptides** par production d'une paroi épaisse où abondent des résidus D-Ala-D-Ala (phénotype VISA [Vancomycin Intermédiaire *S. aureus*]).

Un autre mécanisme consiste dans la protection de la cible. C'est le cas pour la résistance aux **tétracyclines**, qui peut résulter d'une protection ribosomale. Celle-ci est assurée par la production de protéines cytoplasmiques qui lient les tétracyclines. De la même manière, on a décrit récemment une résistance aux **fluoroquinolones** médiée par la production de protéines dont la structure tertiaire mime celle de l'ADN, déplaçant les fluoroquinolones de leur liaison à l'acide nucléique.

#### e) "Court-circuit" de l'action antibiotique

Des souches bactériennes auxotrophes caractérisées par une déficience dans les enzymes-cible des antibiotiques peuvent survivre si elles trouvent dans leur environnement la substance normalement produite par ces enzymes. Par exemple, des bactéries ayant perdu leur thymidilate synthase sont résistantes au **triméthoprim** et survivent en présence de thymidine.

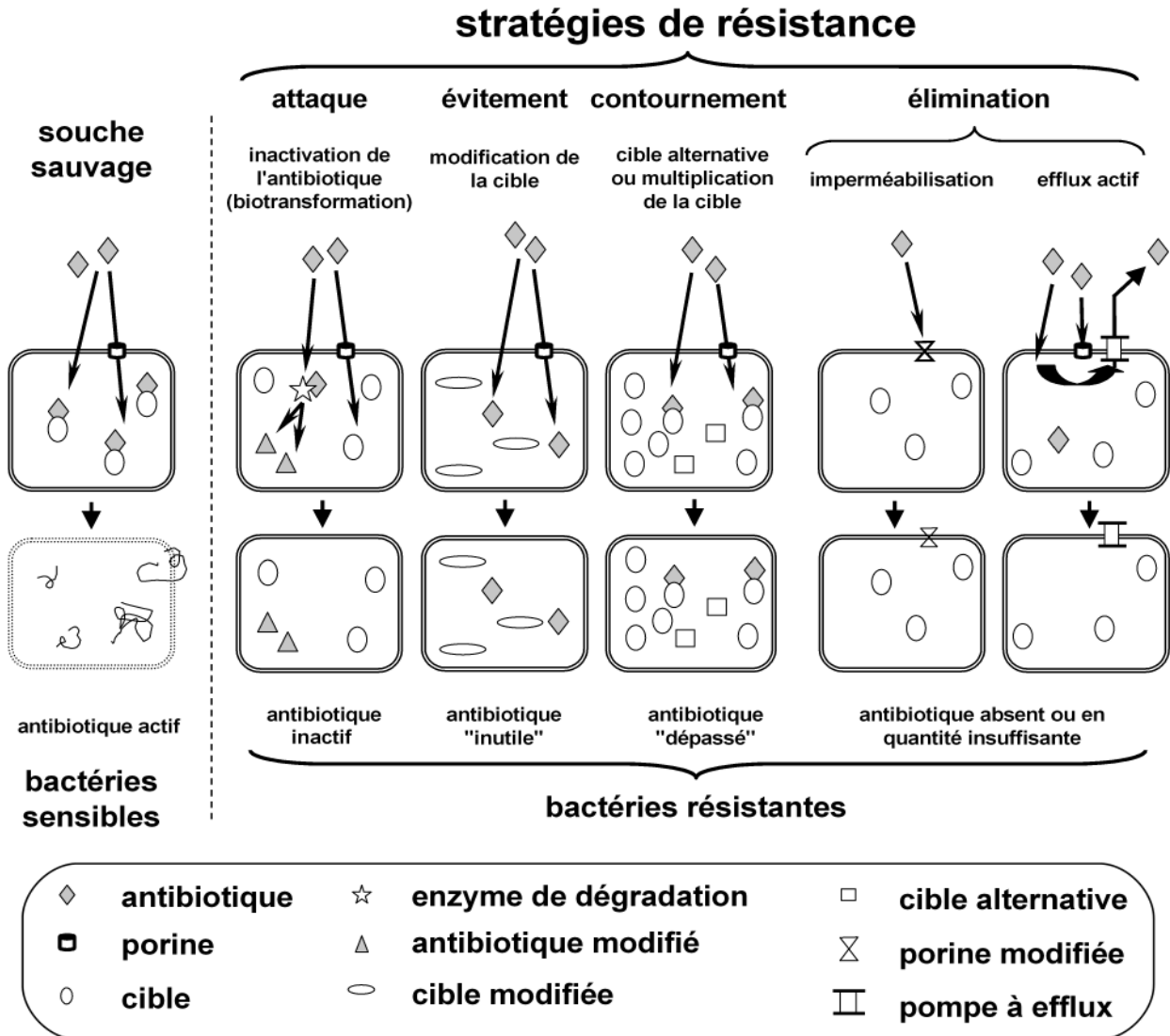


Figure 4: Illustration des principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques

**Tableau 4 : principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques et leur support génétique**

| type d'antibiotique | Mécanisme de résistance          |                        |                        |        |                           |                              |   |             |
|---------------------|----------------------------------|------------------------|------------------------|--------|---------------------------|------------------------------|---|-------------|
|                     | modification enzymatique de l'AB | altération membranaire | altération de la paroi | efflux | altérations des ribosomes | altération de l'enzyme-cible | surproduction ou protection de la cible | auxotrophes |
| $\beta$ -lactame    | P/C                              | C                      | -                      | C      | -                         | C                            | -                                       | -           |
| glycopeptide        | -                                | -                      | P/C                    | -      | -                         | -                            | +                                       | -           |
| polymyxine          | -                                | C                      | -                      | -      | -                         | -                            | -                                       | -           |
| macrolide           | P                                | -                      | -                      | P/C    | P                         | -                            | -                                       | -           |
| lincosamide         | -                                | -                      | -                      | C      | P                         | -                            | -                                       | -           |
| phénicolé           | P                                | P                      | -                      | C      | C                         | -                            | -                                       | -           |
| tétracycline        | -                                | P/C                    | -                      | P/C    | P                         | -                            | -                                       | -           |
| aminoglycoside      | P/C                              | C                      | -                      | C      | C                         | -                            | -                                       | -           |
| rifampicine         | -                                | -                      | -                      | C      | -                         | C                            | -                                       | -           |
| quinolone           | P                                | -                      | -                      | C      | -                         | C                            | P                                       | -           |
| sulfamidé           | -                                | C                      | -                      | +      | -                         | P/C                          | C                                       | P/C         |
| trimethoprim        | -                                | P/C                    | -                      | P/C    | -                         | P/C                          | C                                       | P/C         |

P: résistance plasmidique; C: résistance chromosomique; -: mode de résistance encore non décrit