



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE
RABAT



Année: 2020

Thèse N°: 27

DÉTERMINER L'EFFET DE CERTAINS ANTIBIOTIQUES SUR LA BIOSYNTHÈSE DU PEPTIDOGLYCANE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR :

Madame Sara EL GHAFFOULI

Née le 08 Avril 1995 à Salé

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Antibiotique - Biosynthèse - Mécanisme - Peptidoglycane - Résistance

Membres du Jury :

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Monsieur Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Monsieur Rachid ABI

Professeur de Microbiologie

Président et Rapporteur

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT



DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013	: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION:

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Toufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Jamal TAOUFIK

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz

Médecine Interne – **Clinique Royale**

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi

Anesthésie -Réanimation

Pr. SETTAF Abdellatif

Pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENS Aid Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. LACHKAR Hassan

Médecine Interne

Pr. YAHYA OUI Mohamed

Neurologie

Décembre 1989

Pr. ADNA OUI Mohamed

Médecine Interne – *Doyen de la FMPR*

Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. HACHIM Mohammed*

Médecine-Interne

Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

Pr. TAZI Saoud Anas

Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim

Anesthésie Réanimation- *Doyen de FMPO*

Pr. BAYAHIA Rabéa

Néphrologie

Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Chirurgie Générale

Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif

Chirurgie Générale

Pr. BENS OUDA Yahia

Pharmacie galénique

Pr. BERRAHO Amina

Ophtalmologie

Gynécologie Obstétrique *Méd. Chef Maternité des Orangers*

Pr. BEZAD Rachid

Pharmacologie

Pr. CHERRAH Yahia

Histologie Embryologie

Pr. CHOKAIRI Omar

Pédiatrie

Pr. KHATTAB Mohamed

Pharmacologie- *Dir. du Centre National PV Rabat*

Pr. SOULAYMANI Rachida

Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique *V.D à la pharmacie+Dir. du CEDOC +*

Directeur du Médicament



Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika

Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Doyen de FMPT



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la FMPA*
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale – *Directeur du CHIS-Rabat*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie *Directeur Hôpital My Ismail Meknès*
Chirurgie – Pédiatrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed0
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal

Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie *Inspecteur du Service de Santé des FAR*
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur Hôp. Mil. d'Instruction Med V Rabat*

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie

Directeur Hôp. Ar-razi Salé

Gynécologie Obstétrique

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie



Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHRAIR ABDELLEH *

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSE Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie
Neurologie

ORL
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - *Directeur Hôp. d'Enfants Rabat*
Neuro-Chirurgie



Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUIJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik

Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie - *Directeur Hôpital Ibn Sina*
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale



Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Noureddine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina *
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*

Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie(*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire.
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie



Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Décembre 2006

Pr SAIR Khalid

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nouridine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed *
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRANI Saad *
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. RABHI Moncef *
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame

Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Chirurgie générale *Dir. Hôp.Av.Marrakech*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation *Directeur ERSSM*
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie



Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TABERKANET Mustafa *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2008

Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AIT BENHADDOU El Hachmia
Pr. AKHADDAR Ali *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir

Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. BOUI Mohammed *

Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. CHTATA Hassan Toufik *
Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*

Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*

Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie

Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie



Anesthésie réanimation
Médecine Interne

Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Moutassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr.ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek *
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal *
Pr. RAISSOUNI Maha *

** Enseignants Militaires*

Février 2013

Pr.AHID Samir
Pr.AIT EL CADI Mina
Pr.AMRANI HANCHI Laila
Pr.AMOR Mourad
Pr.AWAB Almahdi
Pr.BELAYACHI Jihane
Pr.BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr.BENCHEKROUN Laila
Pr.BENKIRANE Souad

Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie



Pr.BENNANA Ahmed*	Informatique Pharmaceutique
Pr.BENSGHIR Mustapha *	Anesthésie Réanimation
Pr.BENYAHIA Mohammed *	Néphrologie
Pr.BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr.BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr.CHAIB Ali *	Cardiologie
Pr.DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr.DINI Nouzha *	Pédiatrie
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr.EL FATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr.EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr.EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr.EL JAUDI Rachid *	Toxicologie
Pr.EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr.EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr.EL KHLouFI Samir	Anatomie
Pr.EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr.EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr.ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr.FIKRI Meryem	Radiologie
Pr.GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr.IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr.IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr.KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr.KADIRI Mohamed *	Psychiatrie
Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr.MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr.MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr.MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr.NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr.OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr.OUKABLI Mohamed *	Anatomie Pathologique
Pr.RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr.RATBI Ilham	Génétique
Pr.RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr.REDA Karim *	Ophthalmologie
Pr.REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr.RKAIN Hanan	Physiologie
Pr.ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr.ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr.ROUIBAA Fedoua *	Gastro-Entérologie



Pr SALIHOUN Mouna
Pr.SAYAH Rochde
Pr.SEDDIK Hassan *
Pr.ZERHOUNI Hicham
Pr.ZINE Ali*

Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr.BOUSLIMAN Yassir

Toxicologie

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr.BENCHAKROUN Mohammed *
Pr.BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SABRY Mohamed*
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génycologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique



AVRIL 2014

Pr.ZALAGH Mohammed

ORL

PROFESSEURS AGREGES :

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique

Pr. DOBLALI Taoufik*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*
AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHRI Latifa
JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
Pr. NITASSI Sophia
JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*
** Enseignants Militaires*

Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie



2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie



Mise à jour le 10/10/2018

Khaled Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines



DÉDICACES



A

ALLAH

*Tout puissant Qui m'a inspiré Qui m'a guidé dans
le bon chemin*

Je Vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour Votre clémence et miséricorde

A Ma très chère Mère,

Rabea El Meliani

*Aucun mot, aussi expressif qu'il soit, ne saurait remercier à sa juste valeur,
l'être qui a consacré sa vie à parfaire mon éducation avec un dévouement
inégal.*

*C'est grâce à ALLAH puis à toi que je suis devenue ce que je suis aujourd'hui.
Accepte ce travail comme le témoignage de ma reconnaissance, ma gratitude et
mon profond amour.*

Puisse ALLAH m'aider pour rendre un peu soit-il de ce que tu m'as donné.

Puisse ALLAH t'accorder santé, bonheur et longue vie.



A mon très cher père

Abdelkébir Aouab

*Aucun mot ne saurait exprimer la profonde gratitude et l'immense amour que
j'ai pour toi.*

Ton soutien a été pour moi un stimulant tout au long de mes études.

J'espère, cher père, que j'ai gagné ta confiance, ta satisfaction et ta fierté.

Que ALLAH te protège et t'accorde santé, longue vie et bonheur.

A ma grand-mère maternelle

Hajja Latifa

*Qui m'a accompagné par ses prières, sa douceur,
Je ne trouverai jamais l'expression forte pour t'exprimer mon affection
Puisse Dieu te prêter longue vie et beaucoup de santé et de bonheur.*

A mes tantes et oncles

*Vos encouragements et votre soutien m'ont toujours été d'un grand secours.
Puisse Dieu, le tout puissant vous préserver du mal, vous combler de santé, de
bonheur et vous procurer une longue vie.*

A mes cousins et cousines

*Soraya, Mounia, Zakaria, Hamza, Khawla, hajar, Lamiae,
Fadwa, Basma, Walid, Nora...*

*En souvenir d'une enfance dont nous avons partagé les meilleurs et les plus
agréables moments. Pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent,*

A mon futur mari

Marouane El Mabrouk

J'aimerais bien que tu trouves dans ce travail l'expression de mes sentiments de reconnaissance les plus sincères

C'est grâce à ton aide et à ta patience avec moi que ce travail a pu voir le jour.

Que Dieu le tout puissant nous accorde un avenir meilleur.

A mes beaux parents

MR. El Mabrouk Ahmed et sa femme Rabia et leur

fils Mohamed Amine

Vous m'avez accueilli les bras ouverts.

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon grand respect et mon estime envers vous.

Pour vos conseils et votre soutien moral.

A mes sœurs et frères de coeur :

Jawhar et son épouse Marine

Fatine et son époux Saïd

Malak et son époux Hajj Abderrezak

Adam et son épouse Lamiae

Chakir et son épouse Kawtar

Vos encouragements et votre soutien m'ont toujours été d'un grand secours.

*Puisse Dieu, le tout puissant vous préserver du mal, vous combler de santé, de
bonheur et vous procurer une longue vie.*

A ma meilleure amie et sœur

Sarah Slimani

Tu es la seule personne qu'il me reste quand tout s'écroule dans ma vie, celle sur qui je peux toujours compter.

Tu es surtout la personne avec qui je peux parler de tout et de rien, la personne qui m'écoute et ne me juge pas.

J'espère que ton avenir sera tout en rose et que notre amitié durera pour toujours.

A ma tante Hafida Majda Bendahmane

En témoignage de mon amour, de mon admiration et de ma grande affection, je te prie de trouver dans ce travail l'expression de mon estime et mon sincère attachement. Je prie dieu le tout puissant pour qu'il te donne bonheur et prospérité.

*A Maryam El hadri, Wijdane Elbatane, Sara Aourarh, Hala Dinar,
Hiba Dehane, Karima SifNasr, Doaa ElBazi, Imane Elhamraoui*

*On a entamé cette aventure ensemble, et nous voilà maintenant qu'on la
termine ensemble. C'est grâce à notre union qu'on a pu passer les obstacles et
arriver à ce jour-là.*

Merci d'avoir rendu ce parcours, aussi long que fatiguant, amusant.

*A mes amis d'enfance : Chaim ae Boukhriss, Oumeima Elkhatib,
Zineb Saif, Yusra Elalami, Oussama Zellou, Fatima-Zahra
Elmanjra, SawsaneTebaa, Hajar Kachani, Rim Chaibi*

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs, de tous les moments
que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une
vie pleine de santé et de bonheur.*



REMERCIEMENTS

A Notre Maître, Président du jury et Rapporteur de thèse :

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Bactériologie

CHU Ibn Sina-Rabat

Nous vous remercions pour la gentillesse avec laquelle vous avez dirigé ce travail.

L'honneur que vous accordez en présidant ce travail, n'a d'égal que notre profonde gratitude et reconnaissance.

Veillez trouver ici, l'expression de notre haute estime et de notre haute considération.



A notre maître et juge de thèse :

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de pédiatrie

HFR-Rabat

Vous nous faites l'honneur d'être parmi nos juges.

*Veillez accepter, cher Maître, l'expression de notre profond respect et notre
grande considération.*

A notre maître et juge de thèse

Monsieur Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Hôpital Militaire d'instruction Mohammed V-Rabat

Vous avez très aimablement accepté de siéger au jury de notre thèse.

Votre sympathie à notre égard nous a profondément marqué.

*Veillez trouver ici, l'expression de notre grande estime et notre sincère
gratitude.*



A notre maître et juge de thèse

Monsieur Rachid ABI

Professeur de Microbiologie

Hôpital Militaire d'instruction Mohammed V-Rabat

Nous sommes heureux de vous compter parmi nos juges

*Veillez accepter mes sincères remerciements de même que le témoignage de
mon profond respect.*



LISTE DES ABRÉVIATIONS

7-ACA	: acide 7-aminocéphalosporanique
<i>A. baumannii</i>	: <i>Acinetobacter baumannii</i>
ADN	: acide-désoxyribonucléique
ARN	: acide-ribonucléique
ATB	: Antibiotique
ATPase	: adénosine triphosphatase.
<i>B.subtilis</i>	: <i>Bacillus subtilis</i>
BGN	: bactérie à Gram négatif
BGP	: bactérie à Gram positif
b-lactamine	: bêta-lactamine
C55-P	: Undécaprényl phosphate
C55-PP	: Undécaprényl pyrophosphate
CMI	: Concentration Minimale Inhibitrice
Ddl	: D-Alanine-D-alanine ligase
D-Lac	: Dlactate
<i>E. avium</i>	: <i>Enterococcus avium</i>

<i>E. casseliflavus</i>	: <i>Enterococcus casseliflavus</i>
<i>E. coli</i>	: <i>Escherichia coli</i>
<i>E. durans</i>	: <i>Enterococcus durans</i>
<i>E. faecalis</i>	: <i>Enterococcus faecalis</i>
<i>E. faecium</i>	: <i>enterococcus faecium</i>
<i>E. gallinarum</i>	: <i>Enterococcus gallinarum</i>
<i>E. mundtii</i>	: <i>Enterococcus mundtii</i>
GISA	: staphylocoques dorés de sensibilité intermédiaire aux glycopeptides
GlcNAc	: N-acétylglucosamine
GTs	: glycosyltransférases
H. influenzae	: <i>Haemophilus influenzae</i>
hétéroVISA	: staphylocoques dorés de sensibilité intermédiaire hétérogène à la vancomycine
K_m	: l'affinité de l'enzyme pour le substrat
meso-A2pm	: acide meso-diaminopimélique
MraY	: phospho-N-acétylmuramyl-pentapeptide transférase
MurNAc	: Acide N-acétylmuramique
<i>N. gonorrhoeae</i>	: <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>N. meningitidis</i>	: <i>Neisseria meningitidis</i>
<i>P. aeruginosa</i>	: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

PEP	: phosphoénolpyruvate
Pi	: Phosphate inorganique
PLP ou PBP	: protéines de liaison aux pénicillines.
<i>S. aureus</i>	: <i>Staphylococcus aureus</i> .
<i>S. pneumoniae</i>	: <i>Streptococcus pneumoniae</i>
UDP	: Uridine diphosphate
UDP-MurNAc-pentapeptide	: UDP-N-acétylmuramyl-pentapeptide
VISA	: staphylocoques dorés de sensibilité intermédiaire à la vancomycine.
<i>Vmax</i>	: Vitesse d'hydrolyse



**LISTE DES
ILLUSTRATIONS**

Listes des figures

Figure 1: Schéma simplifié d'une cellule bactérienne présentant les différents modes d'action des antibiotiques	6
Figure 2: La structure générale d'une cellule bactérienne	11
Figure 3: Image microscopique d'une bactérie encapsulée (à gauche), non encapsulée (à droite).....	12
Figure 4: Les types de ciliature des bactéries.....	13
Figure 5: schéma montrant la formation du glycocalyx par les molécules glucidiques extracellulaires	14
Figure 6: Les différents constituants de la membrane plasmique.....	17
Figure 7: Comparaison des enveloppes des bactéries Gram-positives et Gram-négatives	19
Figure 8: composition et structure du peptidoglycane chez diverses espèces bactériennes	22
Figure 9: Schéma de la voie de biosynthèse du peptidoglycane chez <i>E. coli</i>	23
Figure 10: Formation de l'UDP-N-acétylglucosamine	24
Figure 11: Synthèse de l'acide UDP-N-acétylmuramique.....	25
Figure 12: Structure du lipide II d'une bactérie à Gram négatif.....	27
Figure 13: Polymérisation du peptidoglycane.....	30
Figure 14: Voies de transpeptidation	32
Figure 15: Cycle communbêta-lactame.....	36
Figure 16: Acide 6-amino-pénicillanique.	37
Figure 17: Acide 7-aminocéphalosporanique	38
Figure 18: classification des bêta-lactamines selon la structure chimique	38

Figure 19: Homologie structurale entre la pénicilline et le dipeptide terminal D-Ala-D-Ala.....	41
Figure 20: Inhibition de la synthèse du peptidoglycane de <i>S.aureus</i> par les bêta-lactamines	42
Figure 21: 2 formes chimiques de la fosfomycine	43
Figure 22: Représentation de la régulation des gènes glpT(glycérol-3-P[G3P]dépendant) et uhpT(Glucose-6-P[G6P]dépendant).....	44
Figure 23: Représentation du mécanisme d'action de la fosfomycine mimant le substrat de MurA(transférase):le phosphoénol pyruvate	45
Figure 24: structure chimique de la vancomycine	46
Figure 25: structure chimique de teicoplanine	47
Figure 26: Mode d'action des glycopeptides	48
Figure 27: Représentation schématique des principaux mécanismes de résistance aux bêta-lactamines	54
Figure 28: Les constituants de la paroi d'une BGN.	55
Figure 29: La localisation des b-lactamases dans BGN et BGP	59
Figure 30: Mécanisme enzymatique de résistance aux bêta-lactamines.....	59
Figure 31: Mécanisme de résistance aux glycopeptides	65

Liste des tableaux

Tableau I : Comparaison des enveloppes des bactéries Gram-positives et Gram-négatives	19
--	----



SOMMAIRE

Introduction et objectifs.....	1
I. Objectif général.....	2
II. Objectifs Spécifiques.....	2
Généralités sur les antibiotiques	3
I. Historique	4
II. Définition actuelle	5
III. Classification des antibiotiques	5
1. Classification par famille chimique	5
2. Classification par mode d'action	6
IV. Choix de l'antibiotique	7
V. L'antibiorésistance	7
Anatomie fonctionnelle de la bactérie	9
I. Constituants de la bactérie	10
1. Définition d'une bactérie	10
2. Méthode d'étude	10
3. Structure de la bactérie.....	11
3.1. La capsule	11
3.2. Les cils ou Flagelles	12
3.3. Le glycocalyx	13
3.4. Les pili ou fimbriae.....	14
3.5. La Spore bactérienne	15
3.6. Le cytoplasme	15
3.7. L'appareil nucléaire des bactéries	15
3.8. L'ADN extra-chromosomique.....	16
3.9. Les ribosomes	16

3.10. La membrane cytoplasmique	16
3.11. La paroi bactérienne.....	17
II. Les peptidoglycanes	21
1. Structure du peptidoglycane	21
2. Biosynthèse du peptidoglycane	22
2.1. Dans le cytoplasme	23
2.1.1. Synthèse de l'UDP-N-acétylglucosamine	24
2.1.2. Synthèse de l'acide UDP –N-acétylmuramique	24
2.1.3. Synthèse de l'UDP-MurNAc-pentapeptide	25
2.1.4. Voies annexes	26
2.2. Dans la membrane cytoplasmique	26
2.2.1. Formation du lipide I	26
2.2.2. Formation du lipide II.....	26
2.2.3. Translocation du lipide II à travers la membrane plasmique	28
2.3. Polymérisation du peptidoglycane.....	29
Les Antibiotiques actifs sur la biosynthèse du peptidoglycane.....	34
I. Les bêta-lactamines	35
1. Classification des bêta-lactamines	35
1.1. Dérivés de l'acide 6-amino-pénicillanique	36
1.2. Dérivés de l'acide 7-amino-céphalosporanique	37
1.3. Monobactames	38
2. Mode d'action des bêta-lactamines.....	39
2.1. Pénétration des bêta -lactamines à travers la membrane externe	39
2.2. Fixation et action sur les protéines de liaison à la pénicilline	39

II. Fosfomycine	43
1. Structures chimiques	43
2. Mode d'action	43
III. Glycopeptides	45
1. Structures chimiques	45
2. Mode d'action	47
La résistance bactérienne aux antibiotiques.....	49
I. La consommation des antibiotiques en FRANCE : en 2017 ET depuis	
10 ANS	50
1. En ville	50
2. En établissements de santé.....	51
II. La résistance bactérienne aux antibiotiques	52
1. Mécanismes de la résistance bactérienne aux bêta-lactamines	52
1.1. Mécanismes non enzymatiques	54
1.1.1. Imperméabilité de la membrane externe	54
1.1.2. Systèmes d'efflux	56
1.1.3. Modification des protéines liant la pénicilline	57
1.2. Mécanismes enzymatiques	57
2. Mécanismes de résistance à la fosfomycine	61
3. Mécanismes de résistance aux glycopeptides.....	63
3.1. Modification de la cible des glycopeptides	63
3.2. Modification de la paroi bactérienne	66
Conclusion et perspectives.....	67
Résumés	69
Références	73



Introduction et objectifs

Anton VAN LEEUWENHOEK (1632-1723) , drapier hollandais et grand amateur de loupes et instruments d'optique , découvre et décrit entre 1674 et 1687 le monde microbien .Mais celui-ci n'est véritablement reconnu qu'à partir du milieu du XIXe siècle à la suite des travaux de Louis PASTEUR puisqu'il démontra en 1859 le rôle des microorganismes comme agents infectieux , Pasteur conçut également des milieux de culture , des procédés de destruction des microorganismes comme l'autoclave et la pasteurisation(1) .

En 1878, SEDILLOT crée le terme de microbes parmi lesquels on distinguera ensuite les virus et les bactéries(1).

Ces bactéries ont souvent été considérées comme des agents pathogènes et agressifs grâce à leurs différents constituants tels que le peptidoglycane qui est actuellement neutralisé par certains antibiotiques.

I. Objectif général

- Etudier l'effet de certains antibiotiques sur le peptidoglycane de la paroi bactérienne.

II. Objectifs Spécifiques

- Détailler la structure de la bactérie et les étapes de synthèse du peptidoglycane.
- Etudier les antibiotiques actifs sur le peptidoglycane.
- Déterminer le mécanisme d'action des antibiotiques sur le peptidoglycane.
- Déterminer les modes de résistance utilisés par la bactérie.



Généralités sur les antibiotiques

I. Historique

Après l'adoption de la théorie du germe puis la théorie de l'évolution : les microorganismes ont été identifiés comme causes de maladies, les scientifiques se sont mis à chercher des substances qui pourraient inhiber partiellement ou totalement leur développement.

En **1867**, un jeune étudiant Ernest Duchesne a décrit les propriétés anti-infectieuses d'un bouillon de culture de moisissure du genre *penicillium*.

En **1889** le terme antibiose fut proposé en opposition au phénomène de symbiose puis discuté et en **1932**, le terme médical antibiotique fut adopté.

En **1940**, les antibiotiques sont apparus et les maladies infectieuses (ex : syphilis) furent en voie d'éradication ce qui eut un impact considérable sur la santé des êtres vivants (homme, animaux et végétaux).

Au début , l'antibiotiques était d'origine microbienne puis l'antibiotique de synthèse apparut en **1957** d'où la définition du terme antibiotique par Turpin et Velu : « Tout composé chimique ,élaboré par un organisme vivant ou produit par synthèse ,à coefficient chimio thérapeutique élevé dont l'activité thérapeutique se manifeste à très faible dose ,d'une manière spécifique, par l'inhibition de certains processus vitaux, à l'égard des virus, des micro-organismes ou même de certaines cellules des êtres pluricellulaires »

En médecine humaine on peut voir la dénomination « antibiotique antifongique » pour les classes pharmaceutique ayant un large spectre d'action comprenant bactérie et champignons(2).

II. Définition actuelle

Un antibiotique est une substance chimique produite par un microorganisme (le plus souvent un champignon), capable de détruire (bactéricide) ou d'empêcher la croissance (bactériostatique) des bactéries. Par extension, toute substance naturelle, synthétique ou semi-synthétique susceptible d'empêcher le développement des microorganismes est appelée antibiotique(3).

III. Classification des antibiotiques

Les différents antibiotiques exploités en médecine thérapeutique peuvent être classés par famille chimique et par leurs modes d'action :

1. Classification par famille chimique(4)

- Bêtalactamines : Pénicillines, Inhibiteurs de bêtalactamases, Céphalosporines, Céphamycine , Carbapénèmes, Monobactame.
- Glycopeptides : Vancomycine, teicoplanine, télavancine.
- Polypeptides : Polymyxines, Lipopeptides.
- Quinolones : Quinolones 1ère génération, Fluoroquinolones.
- Rifamycines : Rifampicine, rifabutine.
- Sulfamide : Sulfaméthoxazole – triméthoprime.
- Nitro-imidazolés : Métronidazole, ornidazole.
- Aminosides : Tobramycine, gentamicine, amikacine.
- Tétracyclines : Cyclines, Glycylcyclines.
- Macrolides, lincosamides, synergistines, kétolides.

2. Classification par mode d'action (5)

- 4 catégories d'antibiotiques peuvent être désignées selon le mode d'action (figure1) :

⇒ Inhiber la synthèse de la paroi bactérienne :

Bétalactamines / Glycopeptide / Fosfomycine.

⇒ Inhiber la synthèse des protéines :

Aminoside / Macrolides / Rifampicine / tétracycline.

⇒ Inhiber le fonctionnement de l'ADN :

Quinolones / Sulfamide / Triméthoprine.

⇒ Destruction de la membrane cytoplasmique.

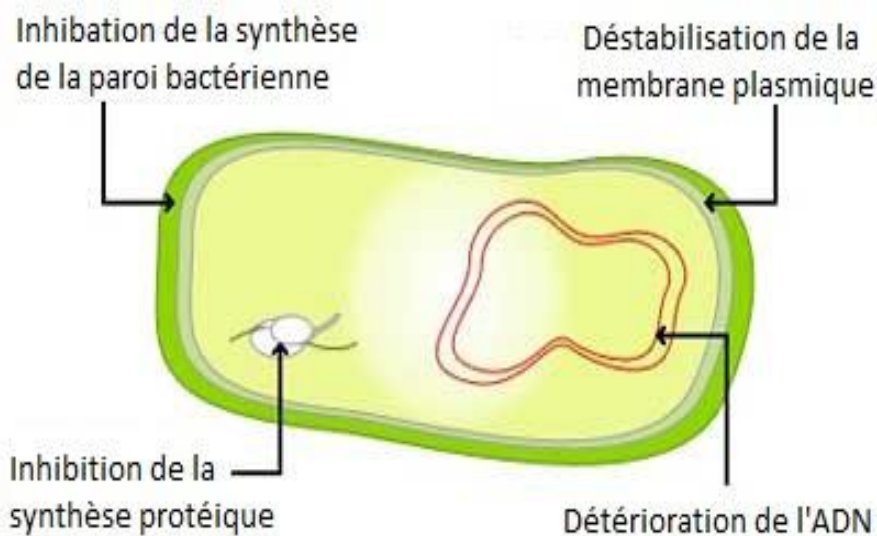


Figure 1: Schéma simplifié d'une cellule bactérienne présentant les différents modes d'action des antibiotiques(6)

IV. Choix de l'antibiotique (7)

Il est en fonction des critères suivants :

- Sensibilité du germe : antibiogramme permettant de choisir l'antibiotique le plus actif ;
- Localisation de l'infection : l'antibiotique doit parvenir à forte concentration au lieu de l'infection (bien connaître le métabolisme du médicament) ;
- Mode d'administration : il dépend de la présentation du médicament (forme orale ou injectable) et des possibilités d'administration chez le malade (vomissements ou coma) ;
- Contre-indications du produit : la toxicité propre du produit et l'état du malade (vieillard, nouveau-né, femme enceinte, pathologies associées).
- le coût : A efficacité et tolérance égales, il faut préférer l'antibiotique le moins coûteux.

V. L'antibiorésistance

L'utilisation excessive des antibiotiques, la prescription de molécules à large spectre et de doses suboptimales sont des facteurs induisant l'installation de la résistance bactérienne : la bactérie n'accumule plus l'antibiotique, l'inactive ou change sa cible(8).

La résistance à un antibiotique peut être naturelle, acquise, croisée ou associée.

- Elle est naturelle si ce caractère est présent chez toutes les souches d'une même espèce ou d'un même genre. Elle peut être liée aux caractères physiologiques de l'espèce ou à la présence d'un gène de résistance.

Cette résistance naturelle est due à l'absence de contact entre l'antibiotique et la cible, il s'agit du phénotype sauvage.

- Elle est acquise si elle est présente chez certaines souches d'une espèce normalement sensible, son apparition est due à une mutation ou à l'acquisition de matériel génétique étranger(4).
- Les gènes de résistance codent pour des enzymes inactivatrices, il s'agit du phénotype résistant(4).
- Elle est croisée si elle concerne des antibiotiques appartenant ou non à la même famille, elle résulte de la présence d'un seul mécanisme biochimique(4).
- Elle est associée si elle concerne des antibiotiques appartenant à différentes familles, elle résulte de la présence de plusieurs mécanismes(4).

Pour avoir une meilleure utilisation des antibiotiques et être actif sur les bactéries impliquées dans les infections, on doit limiter l'émergence des souches résistantes grâce à la connaissance des mécanismes d'action des antibiotiques.



Anatomie fonctionnelle de la bactérie

I. Constituants de la bactérie

1. Définition d'une bactérie

Une bactérie est un être unicellulaire qui possède les éléments essentiels à la vie cellulaire(1).

La taille d'une bactérie varie entre 1 à 10 μm . Le poids d'une bactérie est d'environ 10-12 g. Elle contient 70% d'eau. Rapporté au poids sec, une bactérie est constituée de protéines (55%), de lipides (10%), de lipopolysaccharides (3%), de peptidoglycane (3%), de ribosomes (40%), d'ARN (20%) et d'ADN (3%)(9).

2. Méthode d'étude

Compte tenu de leur taille (de l'ordre du micron), la visualisation de la bactérie nécessite l'utilisation de différentes sortes de microscopes :

- * Le microscope optique pour observer la cellule dans son ensemble.
- * Le microscope électronique pour observer l'ultrastructure des constituants de la cellule(10).

3. Structure de la bactérie (figure 2)

cellule bactérienne

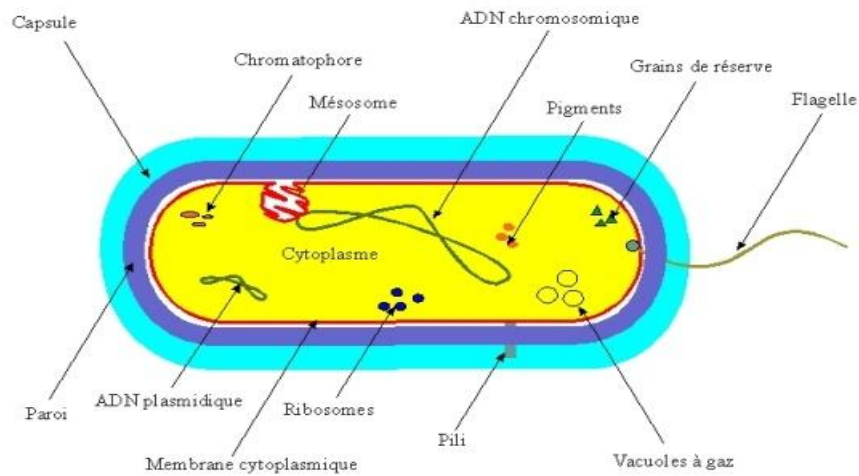


Figure 2: La structure générale d'une cellule bactérienne(11).

3.1. La capsule

- Ce constituant inconstant est le plus superficiel (figure3).
- La plupart des capsules sont composées de polysaccharides (quelquefois polypeptides, composés d'acide D-glutamique, comme chez *Bacillus anthracis*)(9).
- elle joue un rôle important dans le pouvoir pathogène de certaines espèces bactériennes en les protégeant contre la phagocytose(1)

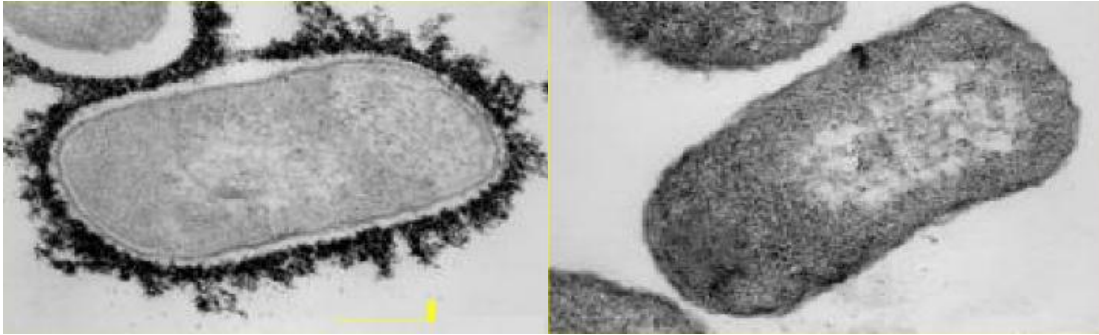


Figure 3: Image microscopique d'une bactérie encapsulée (à gauche), non encapsulée (à droite)(11)

3.2. Les cils ou Flagelles :

- structures inconstantes chez les bactéries.
- Ce sont des appendices filamenteux, composés entièrement de protéines.
- les protéines flagellaires sont appelées **flagellines**.
- sont attachés dans le cytoplasme bactérien par une structure complexe.
- Ils constituent les organes de **locomotion** des bactéries.
- Leurs nombre varie de 1 à 30 selon les espèces.
- Ils peuvent être : (figure4)
 - Fixés sur toute la surface de la bactérie : **ciliature péritriche**.
 - Rassemblés à un ou deux pôles : **ciliature polaire**.(1)
- Ils jouent un rôle **antigénique** utilisé pour la différenciation des espèces bactériennes(9).

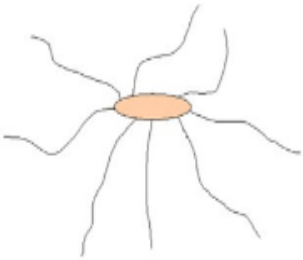



Ciliature péritriche	Ciliature polaire
 <p data-bbox="231 526 518 571">Ex : entérobactérie mobile</p>	<p data-bbox="1061 246 1356 403">Ciliature polaire monotriche Ex : <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Aeromonas</i> spp, <i>Vibrio</i> spp</p>  <p data-bbox="1061 436 1356 593">Ciliature polaire multitriche Ex : <i>Pseudomonas fluorescens</i></p>  <p data-bbox="1061 627 1388 739">Ciliature amphitriche et multitriche Ex : <i>Plesiomonas</i>, <i>Helicobacter</i></p> 

Figure 4: Les types de ciliature des bactéries(10).

3.3. Le glycocalyx (figure5)

- feutrage polysaccharidique.
- Appelé **slime** car il engue les cellules.
- Il est responsable de l'attachement des bactéries aux cellules (cellules buccales, respiratoires.....) ou à des supports inertes (plaque dentaire sur l'émail dentaire, biofilms sur les cathéters, ou encore les prothèses dans le cas de bactéries d'intérêt médical).
- Il protège les bactéries de la dessiccation et les rend résistantes aux antiseptiques, désinfectants, antibiotiques(9).

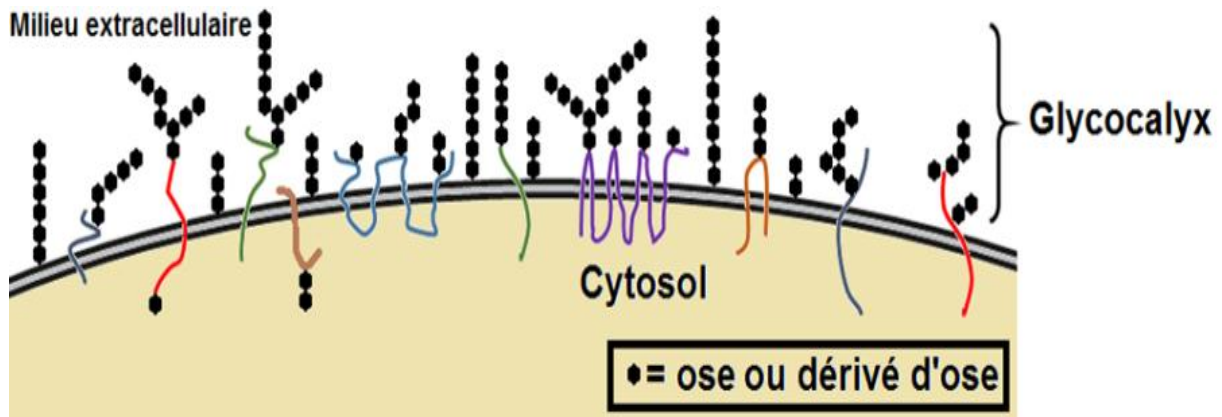


Figure 5: schéma montrant la formation du glycocalyx par les molécules glucidiques extracellulaires(12).

3.4. Les pili ou fimbriae

- Ils peuvent être observés chez les bactéries à Gram négatif, rarement chez les bactéries à Gram positif.
- Plus fins que les flagelles, **rigides et cassants**.
- Il s'agit de la polymérisation d'une sous-unité polypeptidique (piline) assemblée à des polypeptides mineurs comme l'adhésine(9).
- On distingue 2 types de pili, différent par leur diamètre (de 3 à 8 nm) et leurs fonctions:
 - Les pili communs : ils ont un rôle dans l'adhésion des bactéries aux cellules hôtes.
 - Les pili sexuels :ils jouent un rôle dans la conjugaison bactérienne (transfert de plasmides d'une bactérie à une autre)(10).

3.5. La Spore bactérienne

- la sporulation : propriété de certaines bactéries, entre autres d'intérêt médical (genre *Clostridium* et *Bacillus*) de se différencier en formes de survie appelées spores.
- C'est une cellule bactérienne au repos.
- Elle est hautement résistante à la dissection, à la chaleur et aux agents chimiques(1).

3.6. Le cytoplasme

- C'est un gel dans lequel baignent les différents éléments cellulaires(10).
- Il contient une variété importante d'inclusions .Elles servent à emmagasiner des réserves organiques (glycogène, poly-B-hydroxybutyrate) ou inorganiques (granules de polyphosphate ou métachromatique, magnétosomes)(9).

3.7. L'appareil nucléaire des bactéries

- C'est le support de l'information génétique.
- Il s'agit d'une formation en double hélice circulaire (parfois linéaire), surenroulée grâce aux topo-isomérases. Longueur 1 mm. Il est composé d'ADN (60%), d'ARN (30%) et de protéines (10%).

3.8. L'ADN extra-chromosomique

- Non indispensable à la vie de la bactérie.
- Les plasmides :
 - Ce sont des molécules d'ADN double brin qui se répliquent indépendamment du chromosome, qui peuvent s'intégrer à celui-ci et qui sont transmissibles.

3.9. Les ribosomes

- **Petites granulations sphériques de 10 à 30 nm de diamètre** qui sont très abondantes dans le cytoplasme des bactéries en croissance.
- Ils jouent un rôle fondamental dans la **biosynthèse des protéines**. C'est à leur niveau que les acides aminés s'unissent les uns aux autres par liaison peptidique pour former une protéine(10).

3.10. La membrane cytoplasmique

- Elle **limite le cytoplasme** de la bactérie(10).
- C'est une membrane trilamellaire formée d'une double couche de phospholipides dont les pôles hydrophobes sont face à face, associée à des protéines (figure6).
- Certaines protéines, les perméases, ont un rôle important dans les échanges.
- D'autres ont un rôle dans la synthèse du peptidoglycane et sont des protéines de liaison aux pénicillines (PLP ou PBP)et d'autres protéines sont des enzymes respiratoires ou impliquées dans la production d'énergie (ATPase)(9).

- C'est une barrière semi-perméable qui permet aux bactéries de concentrer des substances dans leur cytoplasme et d'empêcher la pénétration de substances indésirables(10).

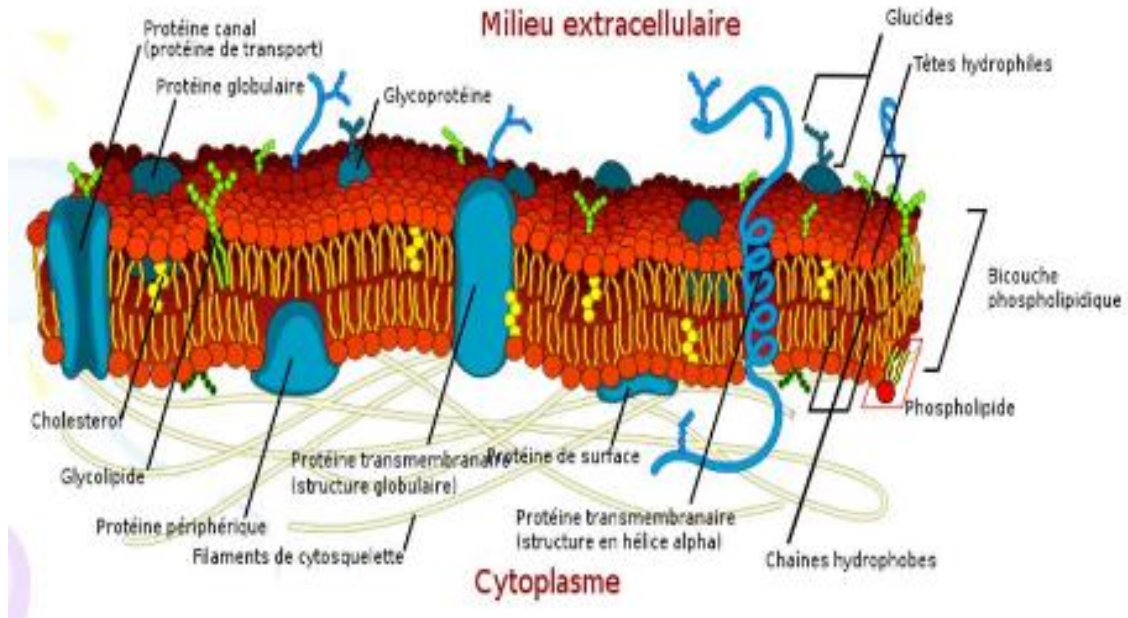


Figure 6: Les différents constituants de la membrane plasmique(13).

3.11. La paroi bactérienne (figure7)

- Méthode d'étude :

Coloration de Gram : elle est fondée sur l'action successive d'un colorant, le cristal violet, d'iode puis d'un mélange d'alcool et d'acétone. Christian Gram (1853-1938) a été l'inventeur de la coloration en 1884. Son intérêt est de donner une information rapide et médicalement importante, car le pouvoir pathogène et la sensibilité aux antibiotiques sont radicalement différents.

Elle permet de distinguer la paroi des bactéries ayant du peptidoglycane.

Coloration en 4 étapes :

1. coloration par le violet de gentiane ;
2. mordantage avec du lugol (solution d'iode iodo-iodurée) ;
3. décoloration par l'alcool
4. coloration par la safranine

Etapes 1 et 2 = coloration en violet du contenu de la bactérie et fixation par le lugol des structures internes.

Etape 3 = décoloration du cytoplasme des bactéries ayant une paroi pauvre en peptidoglycane qui laisse passer l'alcool pour éliminer le violet de gentiane = bactérie à Gram négatif

Etape 4 = contre-coloration par la safranine teintant en rose les bactéries précédemment décolorées.

Les bactéries à Gram positif restent colorées en violet (pas de passage à travers la couche de peptidoglycane)(9).

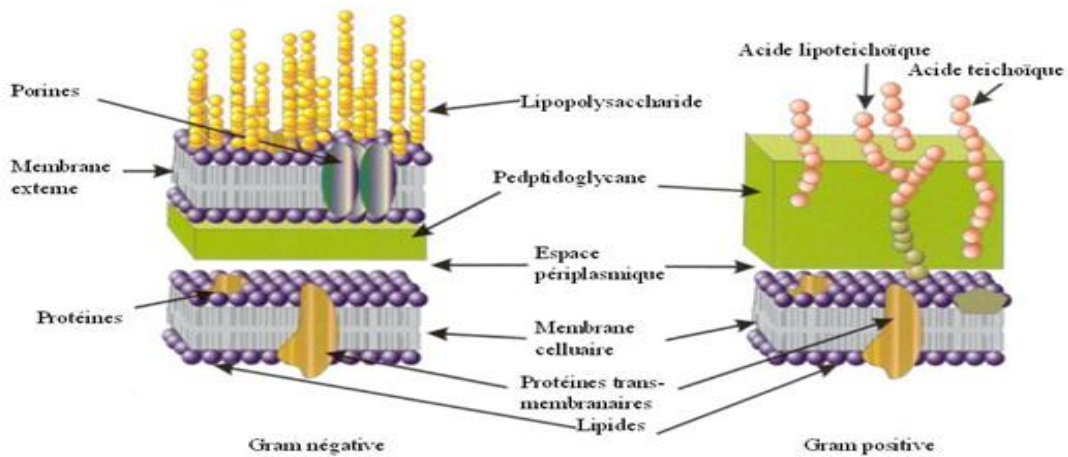


Figure 7: Comparaison des enveloppes des bactéries Gram-positives et Gram-négatives(14).

- Types de la paroi bactérienne (Tableau I):

Tableau I : Comparaison des enveloppes des bactéries Gram-positives et Gram-négatives(15).

	Bactéries à Gram +	Bactéries à Gram -
Aspect en microscopie électronique	Une couche épaisse et amorphe	Deux couches séparées par un espace clair
Présence d'une membrane externe	Non	Oui
Présence d'un espace périplasmique	Non	Oui
Peptidoglycane	Epais (10 à 80nm), représente 40% du poids sec, détermine la morphologie bactérienne.	Mince (2 à 6nm), représente moins de 10% du poids sec, détermine la morphologie bactérienne.
Acides téichoïques	Présents	Absents
Présence de protéines	Possible : liaisons covalentes avec le peptidoglycane, rôle éventuel dans le pouvoir pathogène, rôle éventuel dans l'antigénicité spécifique.	Fréquente
Présence de polysaccharides	Possible : antigènes spécifiques de groupe pour certaines espèces	Possible
Lipopolysaccharides	Absents	Présents

•Rôle de la paroi bactérienne :

- La paroi est l'enveloppe caractéristique de la cellule procaryote. Elle est un véritable exosquelette qui lui confère sa forme et lui permet de résister à la forte pression osmotique interne comprise entre 5 et 20 atmosphères.

Elle peut présenter une carte d'identité appelée :

- Lisotype : les acides teichoïques permettent la fixation des bactériophages sur la paroi Gram positive, puis la lyse de la bactérie. Cette propriété permet la différenciation entre les espèces bactériennes.
- Sérotype : les différents constituants de la paroi tels que les lipopolysaccharides chez les Gram négatives sont à l'origine de nombreuses propriétés antigéniques lesquelles permettent la distinction sérologique des espèces bactériennes proches(11).
- Elle est le site d'action d'enzymes exogènes (lysozyme) ou endogènes (autolysines) ou d'antibiotiques qui inhibent la synthèse du peptidoglycane(9).
- Elle joue un rôle non spécifique contre l'infection en activant le complément par la voie alterne libérant les fractions C3a et C5a (effet chimiotactique) et C3b (effet opsonisant) et ce grâce au LPS et au peptidoglycane(9) .

II. Les peptidoglycanes

La structure de la paroi bactérienne est différente selon qu'il s'agit de BGN ou BGP , cependant , dans les deux cas , le peptidoglycane substance spécifique des cellules bactériennes , en est un **constituant majeur**(16).

1. Structure du peptidoglycane

Le peptidoglycane est un polymère complexe formé de 3 éléments différents (figure8) :

- * une épine dorsale faite d'une alternance de molécules de N-acétylglucosamine et d'acide N- acétylmuramique ;
- * un ensemble de chaîne latérales peptidiques, composées de 4 acides aminés et attachées à l'acide N-acétylmuramique;
- * un ensemble de « ponts interpeptidiques »(9).

L'épinedorsale est la même pour toutes les espèces bactériennes tandis que les chaînes latérales de térapeptides et les ponts interpeptidiques varient d'une espèce à l'autre.

La plupart des chaînes latérales comportent la L-alanine en position 1 (attachée à l'acide N-acétyl- muramique), le D-glutamate en position 2, l'acide diamino-pimélique, la lysine ou un autre acide aminé en position 3, et la D-alanine en position 4(1).

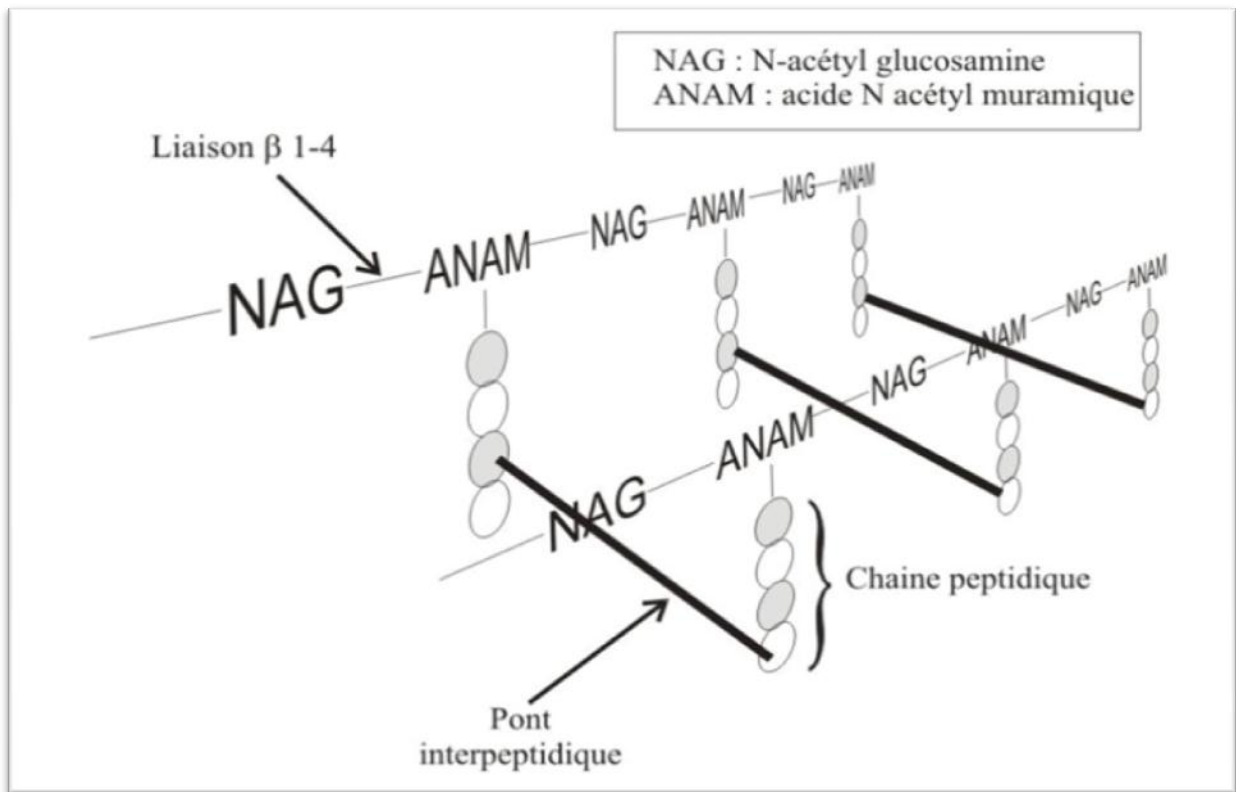


Figure 8: composition et structure du peptidoglycane chez diverses espèces bactériennes(10).

2. Biosynthèse du peptidoglycane

La synthèse du peptidoglycane s'effectue dans 3 milieux différents (figure9) :

- La formation d'un monomère disaccharide-pentapeptide débute dans le cytoplasme et se termine dans la membrane cytoplasmique.
- La polymérisation des chaînes glycanes et le pontage transpeptidique se déroule sur le côté externe de la membrane cytoplasmique(17).

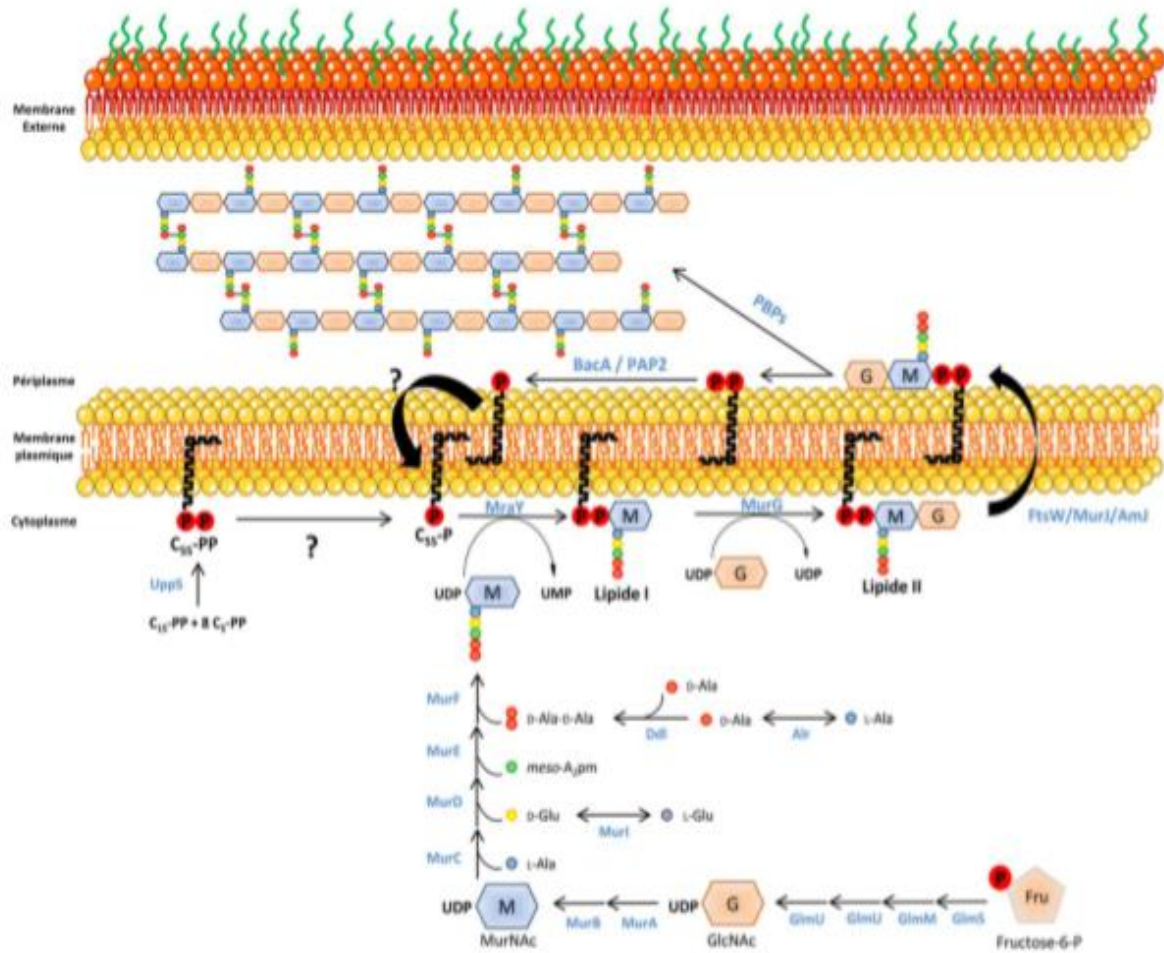


Figure 9: Schéma de la voie de biosynthèse du peptidoglycane chez *E. coli*(18).

2.1. Dans le cytoplasme

La synthèse du peptidoglycane débute toujours au niveau du cytoplasme par la formation de deux principaux précurseurs nucléotidiques : l'UDP-N-acétylglucosamine (UDP-GlcNAc) et l'acide UDP-N-acétylmuramyl-pentapeptide (UDP-MurNAc-pentapeptide). La formation de ces deux précurseurs peut se diviser en quatre étapes : (i). Formation de l'UDP-GlcNAc à partir du fructose-6-phosphate, (ii). Formation de l'UDP-MurNAc à partir de

l'UDP-GlcNAc, (iii). Assemblage de la sous-unité peptidique pour former l'UDP-MurNAc-pentapeptide, (iv). Synthèses annexes permettant la formation de l'acide D-glutamique et du dipeptide D-alanyl-D-alanine (Figure 9)(18).

2.1.1. Synthèse de l'UDP-N-acétylglucosamine

L'UDP-GlcNAc est synthétisé à partir du fructose-6-phosphate en quatre étapes faisant intervenir trois enzymes différentes (Figure 10) : GlmS, GlmM et GlmU(18).

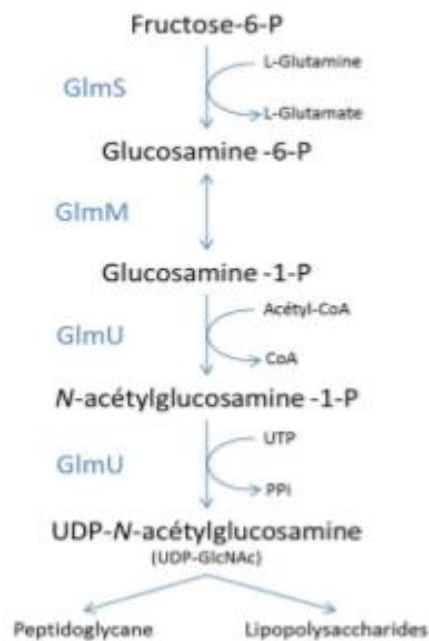


Figure 10: Formation de l'UDP-N-acétylglucosamine(18).

2.1.2. Synthèse de l'acide UDP –N-acétylmuramique

La formation de l'acide UDP-N-acétylmuramique (UDP-MurNAc) à partir de l'UDP-GlcNAc se fait en deux étapes et nécessite l'intervention de deux enzymes distinctes : MurA et MurB(figure 11)(18).

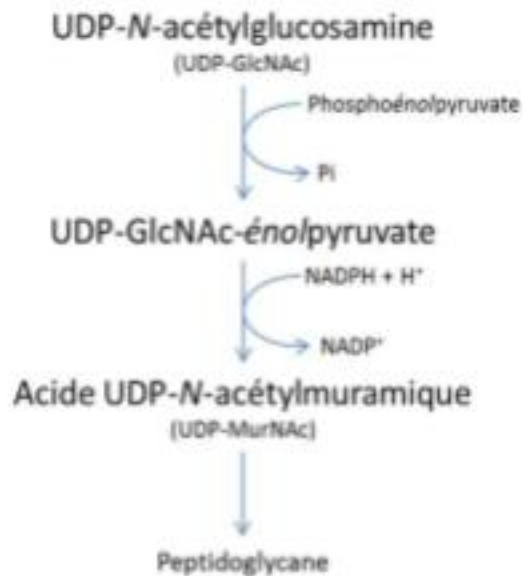


Figure 11: Synthèse de l'acide UDP-N-acétylmuramique (18).

Lors de la première étape, catalysée par MurA, un groupement énolpyruvate provenant du phosphoénolpyruvate (PEP) est transféré sur le groupement hydroxyle en position 3 de l'UDP-GlcNAc. Cela aboutit à la formation de l'UDP-GlcNAc-énolpyruvate. Cette réaction enzymatique est la première directement impliquée dans la voie de biosynthèse du peptidoglycane.

La seconde étape permettant la formation de l'UDP-MurNAc et ce grâce à l'enzyme MurB qui est responsable de la réduction du groupement énolpyruvate de l'UDP-GlcNAc-énolpyruvate(18).

2.1.3. Synthèse de l'UDP-MurNAc-pentapeptide

L'UDP-MurNAc-pentapeptide est synthétisé à partir de l'UDP-MurNAc suite aux actions consécutives de quatre enzymes hautement spécifiques appelées Mur ligases ou Mur synthétases : MurC, MurD, MurE et MurF (Figure 9) .Ces quatre enzymes permettent les ajouts successifs de la L-Ala, du D-Glu, d'un acide diaminé tel que le mesoA2pm - essentiellement retrouvé chez les

bactéries à Gram négatif ou la L-Lys - essentiellement retrouvée chez les bactéries à Gram positif et enfin d'un dipeptide dont la séquence est en général D-Ala-D-Ala(19). Ce pentapeptide est greffé au niveau du groupement D-lactoyl de l'UDP-MurNAc.

La fixation du pentapeptide sur l'UDP-MurNAc permettra ainsi la réticulation du peptidoglycane(18).

2.1.4. Voies annexes

On retrouve dans la composition du peptidoglycane des acides aminés de la série D (D-alanine / Dipeptide D-ala-D-ala / D-glutamate). Ce type d'acide aminé n'est pas fréquemment rencontré et ils sont uniquement synthétisés pour intégrer la voie de biosynthèse du peptidoglycane(18).

2.2. Dans la membrane cytoplasmique

2.2.1. Formation du lipide I

L'enzyme MraY (phospho-N-acétylmuramyl-pentapeptide transférase) est responsable du transfert du motif phospho-MurNAc-pentapeptide de l'UDP-MurNAc-pentapeptide sur l'undécaprényl phosphate, permettant ainsi la formation du lipide I (C55-PP-MurNAc-pentapeptide) avec libération d'UMP (Figure 9)(18) .

2.2.2. Formation du lipide II

L'enzyme MurG catalyse la condensation entre le motif GlcNAc, issu de l'UDP-GlcNAc, avec une molécule de lipide I. Cette condensation a lieu au niveau du groupement hydroxyle en position 4 du MurNAc et du groupement hydroxyle en position 1 de la glucosamine, aboutissant ainsi à la formation

d'une liaison β -(1 \rightarrow 4) entre ces résidus (Figure 12), ainsi cela aboutit à la formation du lipide II (C55-PP-MurNAc(-pentapeptide)-GlcNAc) qui est le dernier précurseur dans la voie de biosynthèse du peptidoglycane(18) .

Le lipide II est synthétisé par MurG sur la face cytoplasmique de la membrane plasmique. Cependant, la polymérisation du peptidoglycane a lieu au sein du périplasma. Le motif disaccharide pentapeptide a donc besoin d'être transporté à travers la membrane cytoplasmique pour être pris en charge par les PBPs(19).

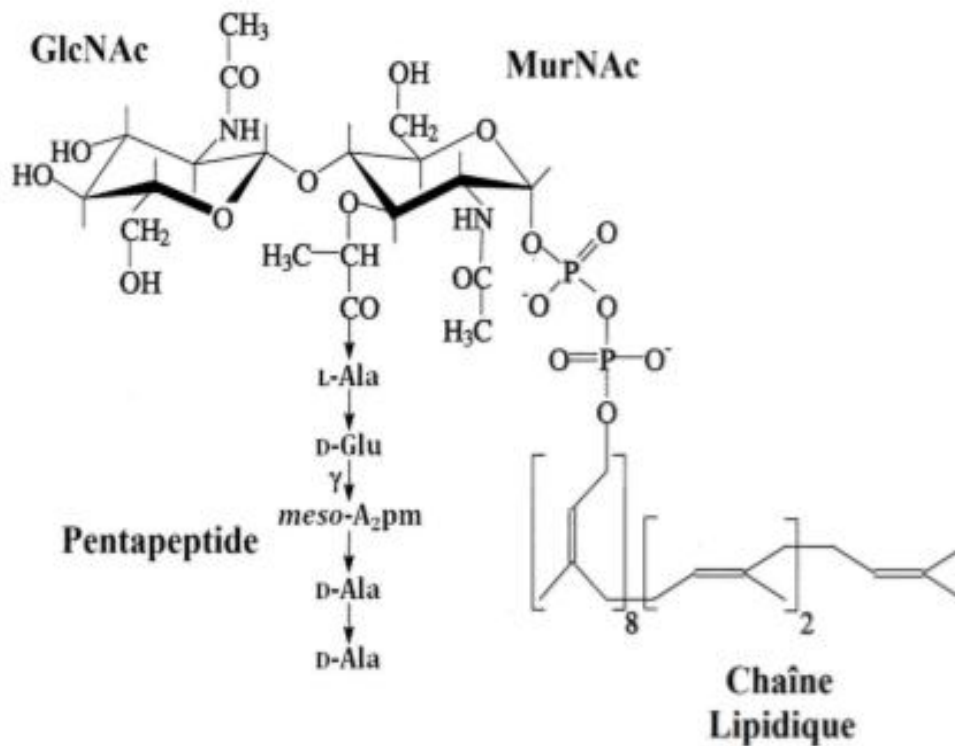


Figure 12: Structure du lipide II d'une bactérie à Gram négatif(18).

2.2.3. Translocation du lipide II à travers la membrane plasmique

La translocation du lipide II à travers la membrane plasmique est une étape essentielle dans la voie de biosynthèse du peptidoglycane.

Actuellement, plusieurs hypothèses sont formulées sur l'identité des différents acteurs impliqués dans ce mécanisme :

- En **1994**, Bugg et Brandish ont d'abord proposé que le lipide II puisse diffuser de manière spontanée à travers la membrane pour atteindre le périplasme.
- En **2007**, van Dam et ses collaborateurs ont refusé l'hypothèse précédente en démontrant à l'aide d'un lipide II fluorescent que sa diffusion simple était trop lente pour subvenir aux besoins de la synthèse du peptidoglycane dans le périplasme, ils ont montré que la translocation faisait intervenir une machinerie protéique spécialisée où plusieurs protéines membranaires ont été proposées.
- En **2011**, Mohammadi et ses collaborateurs ont montré que la protéine FtsW d'*E.coli* possédait *in vitro* une activité flippase pour le lipide II au sein de protéoliposomes reconstitués et au sein de vésicules membranaires issues d'une souche d'*E.coli*(20).
- En **2014** Sham et ses collaborateurs ont montré *in vivo* l'implication de la protéine MurJ dans la translocation du lipide II à travers la membrane plasmique chez *E.coli* , alors qu'en **2009** Fay et Dworkin avaient montré que MurJ ne joue pas ce rôle chez *B.subtilis*
- En **2015** Meeske et ses collaborateurs ont montré que la protéine AmJ possède une activité flippase pour le lipide II.

L'identité de la protéine responsable du transport du lipide II risque de faire débat encore quelque temps(18).

2.3. Polymérisation du peptidoglycane(18)

Une fois transloqué du côté périplasmique, le lipide II sert de substrat pour les étapes finales de la biosynthèse du peptidoglycane.

Des protéines présentes chez toutes les bactéries contenant du peptidoglycane et ayant un ancrage membranaire appelées PBPs (protéines liant la pénicilline ou « Penicillin-Binding Proteins »), catalysent dans un premier temps la synthèse des nouvelles chaînes glycanes par des réactions de transglycosylation grâce aux glycosyltransférases (GTs) , et assurent la transpeptidation entre deux motifs peptidiques situés sur deux chaînes de glycanes adjacentes (une existante et une néo-synthétisée) (figure 13) .

Les PBPs de classe A possèdent les deux activités alors que les PBPs de classe B ne possèdent que l'activité transpeptidase.

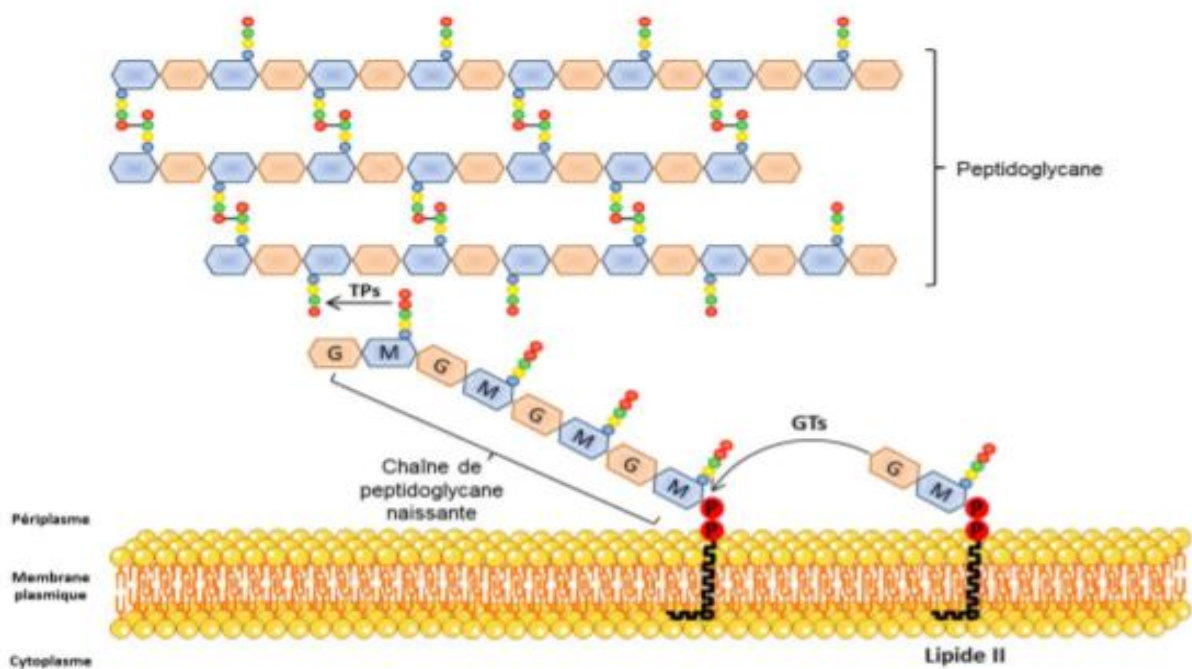


Figure 13: Polymérisation du peptidoglycane(18).

La polymérisation d'une chaîne de glycane s'effectue par additions successives de motifs GlcNAc-MurNAc(-pentapeptide), portés par le lipide II, sur une chaîne de glycane en croissance . Pour cela, le groupement hydroxyle en position C4 du GlcNAc porté par le lipide II va effectuer une attaque nucléophile sur le carbone anomérique en C1 de la chaîne de glycane en croissance (Figure 13).La transglycosylation aboutit ainsi à la formation d'une nouvelle liaison β -(1→4) et entraîne de façon concomitante la libération de C55PP, qui sera recyclé par la suite en C55-P.

L'étape de transglycosylation est suivie par la réaction de transpeptidation qui permet la formation d'un pont peptidique entre le résidu D-Ala en position 4 d'un pentapeptide donneur et l'acide diaminé en position 3 d'un pentapeptide accepteur. L'énergie nécessaire à la formation de cette nouvelle liaison

peptidique est fournie par la rupture de la liaison D-Ala-D-Ala du pentapeptide donneur. Ces ponts interpeptidiques, de type 4→3, sont classiquement synthétisés par le domaine D,D-transpeptidase des PBPs en suivant un mécanisme en deux étapes. Tout d'abord, il y a la formation d'un acyl-enzyme entre une sérine catalytique et la fonction carboxyle du résidu de D-Ala en position 4 du pentapeptide donneur, ce qui entraîne le départ du résidu de D-Ala terminal. L'acyl-enzyme est ensuite attaqué par la fonction amine du pentapeptide accepteur, ce qui aboutit à la formation d'une nouvelle liaison peptidique (Figure 14)(18).

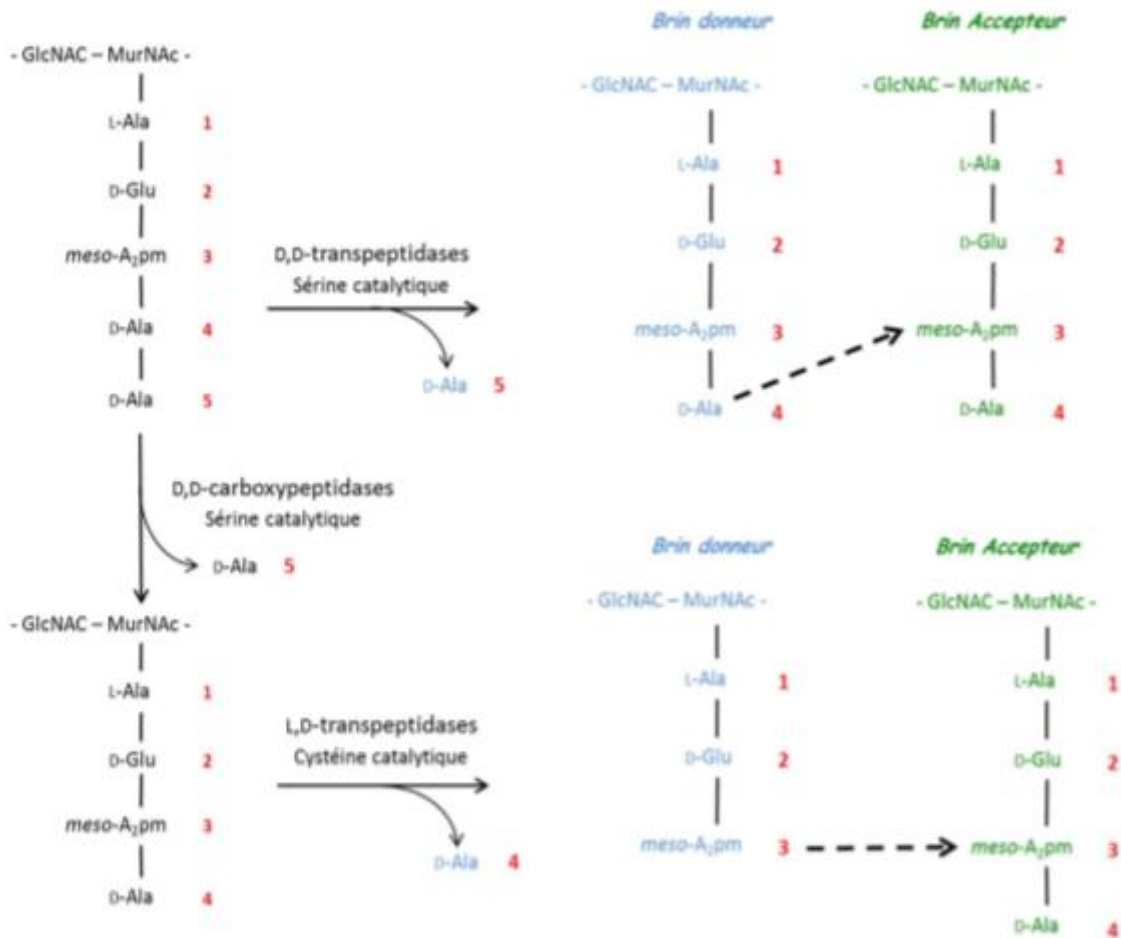


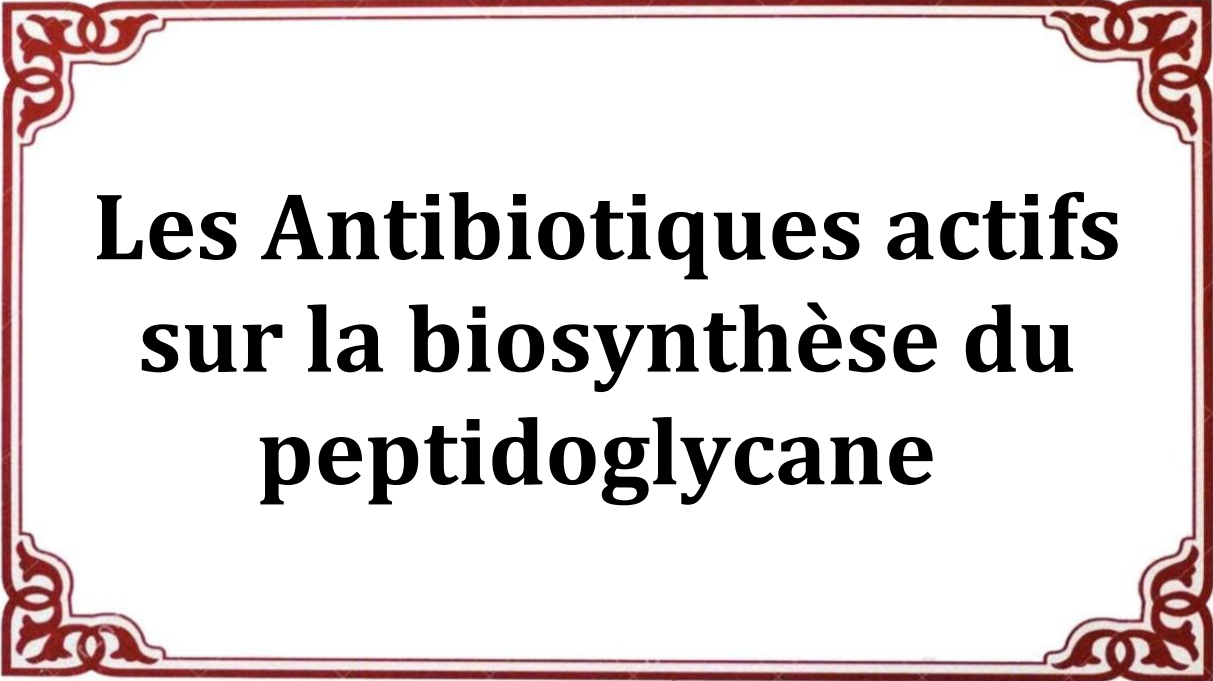
Figure 14: Voies de transpeptidation (18).

D'autres protéines intervenant dans la réticulation du peptidoglycane ont également été identifiées : les L,D-transpeptidases. Ces enzymes synthétisent des ponts interpeptidiques de type 3→3(21).

La nature des ponts interpeptidiques présentés jusqu'ici (4→3 et 3→3) ne reflète pas la diversité des ponts peptidiques retrouvée au sein de l'ensemble du monde bactérien. En effet, la nature de ces ponts va dépendre de la composition du lipide II, qui peut varier en fonction des espèces bactériennes(21).

Une fois polymérisé au sein du périplasme, le peptidoglycane n'est pas une structure figée. Au contraire, il s'agit d'une structure dynamique qui subit de nombreuses modifications lors des étapes d'élongation ou de division cellulaire(18).

La macromolécule réticulée tridimensionnelle est ainsi constituée et sa solidité dépend de l'importance des interconnexions. La paroi de la bactérie est ainsi une unique macromolécule(9).



**Les Antibiotiques actifs
sur la biosynthèse du
peptidoglycane**

Le peptidoglycane constitue une cible préférentielle et privilégiée dans la lutte contre les microorganismes pathogènes. De nombreuses molécules antibiotiques ciblent ainsi sa voie de biosynthèse. Les exemples qui seront mentionnés par la suite concernent des molécules qui sont actuellement utilisées cliniquement pour traiter des infections causées par des bactéries pathogènes(18).

I. Les bêta-lactamines

Par le nombre, la diversité des molécules et par leurs indications thérapeutiques, les bêta-lactamines constituent la famille d'antibiotique la plus importante depuis plus de 60 ans. Ils sont doués d'un large spectre d'activité antibactérienne associée à une bonne diffusion tissulaire et action bactéricide(22).

1. Classification des bêta-lactamines

Les bêta-lactamines, qu'elles soient naturelles ou produites par hémisynthèse, sont classées en fonction de la nature du noyau entrant dans leur structure de base.

La structure du noyau de base, qui comporte toujours le cycle bêta-lactame(figure15), permet de répartir ces produits en trois grands groupes : les dérivés de l'acide 6-amino-pénicillanique, les dérivés de l'acide 7-amino-céphalosporanique et les monobactames(16).

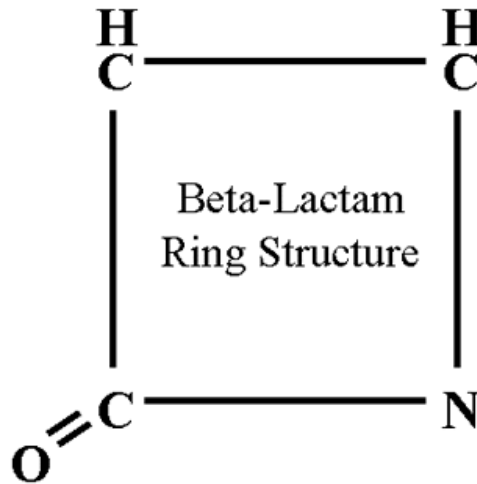


Figure 15: Cycle commun bêta-lactame(23).

1.1. Dérivés de l'acide 6-amino-pénicillanique (16)

Leur noyau de base associe un cycle b-lactame à un cycle thiazolidine (figure16), spécifique des pénicillines (figure18). Il intègre le grand groupe des bêta-lactamines ayant un noyau péname, caractéristique des pénicillines, parmi lesquelles il y a lieu de distinguer au moins sept sous-groupes différenciés par leur structure chimique, leur stabilité, leur spectre et leur activité antibactérienne, il s'agit de:

- phénoxy-pénicillines et analogues de la pénicilline G
- méthicilline et isoxazoly-pénicillines
- aminopénicillines
- carboxypénicillines
- acyluréidopénicillines
- amidinopénicillines
- pénicillines sulfonées
- méthoxycarboxypénicillines.

D'autres b-lactamines ont un noyau qui dérive du noyau pénème par substitution du soufre en position 1 :

- acide claviluniqué (figure18).
- carbapénèmes (figure18).

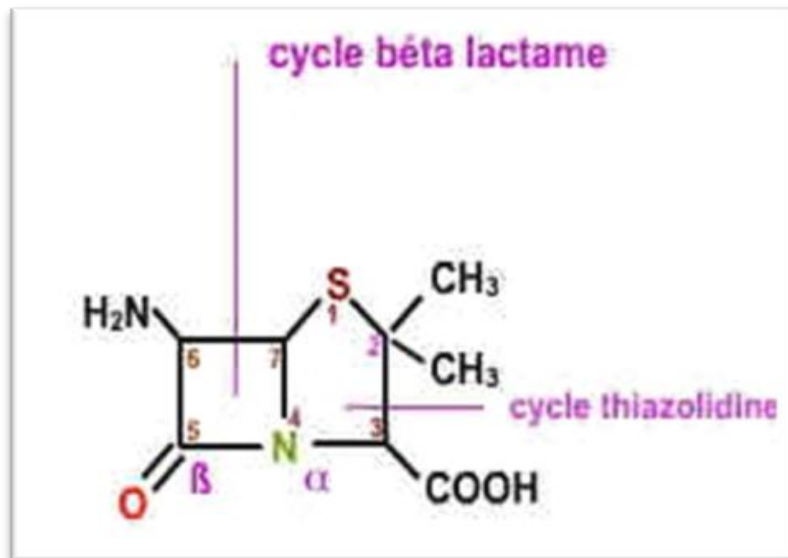


Figure 16: Acide 6-amino-pénicillanique(24).

1.2. Dérivés de l'acide 7-amino-céphalosporanique

Leur noyau de base associe un cycle b-lactame à un cycle dihydrothiazine pour former l'acide 7-aminocéphalosporanique ou 7-ACA (noyau céphème) (figure17), qui distingue les céphalosporines (figure18) des pénicillines(16).

La particularité du noyau céphème et les nombreux radicaux de substitution proposés expliquent les propriétés antibactériennes différentes des céphalosporines, justifiant leur distinction fonctionnelle en plusieurs générations, de spectre et d'intérêt clinique variables(16).

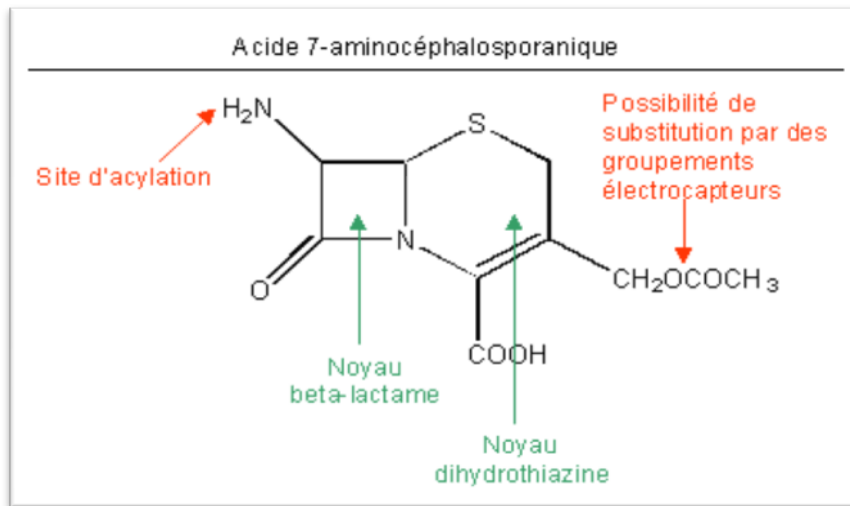


Figure 17: Acide 7-aminocéphalosporanique(24).

1.3. Monobactames

Leur noyau se caractérise par la présence du noyau monocyclique, azétidine, limité au cycle b-lactame (figure18)(16).

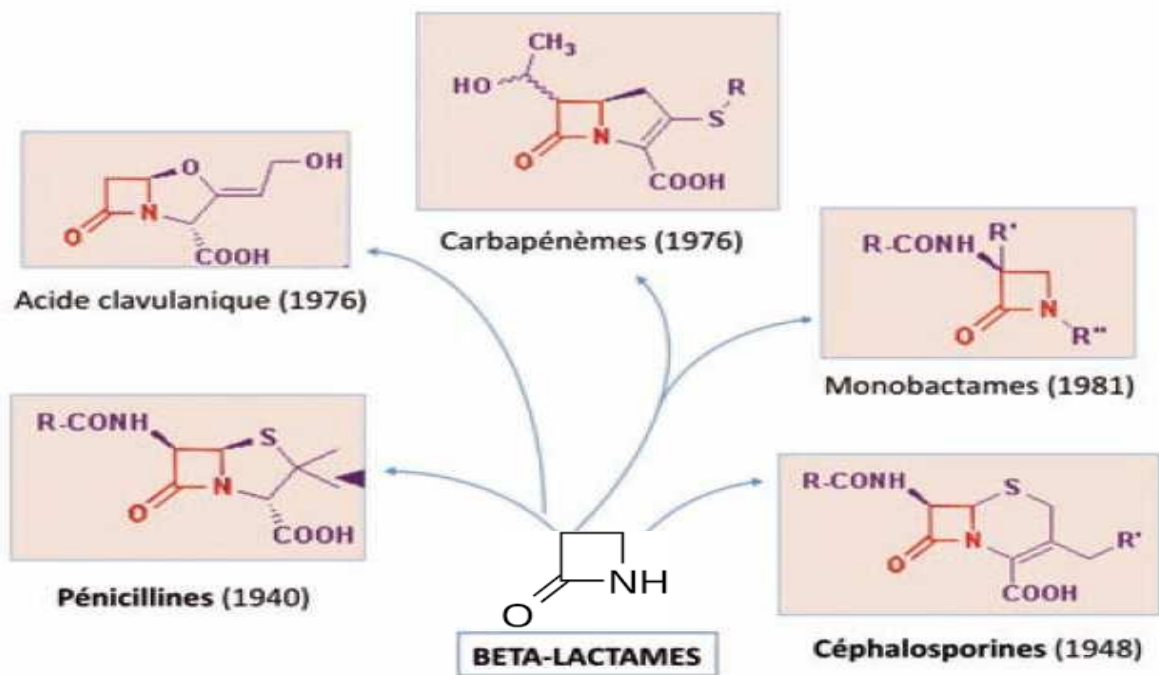


Figure 18: classification des bêta-lactamines selon la structure chimique (25).

2. Mode d'action des bêta-lactamines

2.1. Pénétration des bêta -lactamines à travers la membrane externe

Chez les bactéries à Gram négatif, les bêta-lactamines doivent traverser la membrane externe pour atteindre les PLP cibles. Cette membrane agit comme une barrière hydrophobe et les bêta-lactamines, qui sont le plus souvent des molécules hydrophiles, vont traverser cette barrière essentiellement par la voie des porines(16).

Les porines représentent une très forte proportion des protéines transmembranaires de la membrane externe bactérienne (environ 10^5 chez *E. coli*) et jouent un rôle-clé dans la pénétration des bêta-lactamines. Leur regroupement en trimères pour former des canaux transmembranaires avec une structure en tonneau et un canal central hydrophile rempli d'eau permet la diffusion au travers de la membrane de divers solutés hydrophiles, dont les bêta-lactamines hydrophiles(16).

Après avoir traversé la membrane externe des bactéries à Gram négatif, les bêta-lactamines diffusent facilement à travers le peptidoglycane, qui est une structure réticulée laissant passer des molécules de 100 000 daltons alors que le poids moléculaire des bêta-lactamines varie de 300 à 700 daltons(16).

Chez les bactéries à Gram positif, la pénétration est toujours possible puisqu'il n'existe pas de membrane externe(16).

2.2. Fixation et action sur les protéines de liaison à la pénicilline

Les PLP, qui sont les cibles de b-lactamines, sont des protéines dont le site actif enzymatique est enchâssé sur la face extérieure de la membrane cytoplasmique. Ce sont des polypeptides qui ont un poids moléculaire de 40 000

à 120 000 daltons. La plupart des bactéries contiennent 1 000 à 10 000 molécules de PLP par cellule, ce qui représente environ 1% des protéines membranaires totales. Chez les bacilles à Gram négatif, on retrouve entre six et huit PLP désignées d'un nombre en fonction de leur taille décroissante: 1a, 1b, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8. Ces PLP, dont le nombre et le poids moléculaire varient en fonction des espèces, sont au nombre de sept pour les entérobactéries et *P. aeruginosa*, cinq pour *A. baumannii*, huit pour *H. influenzae*. Les quatre premières PLP (1a à 3) ont une activité transglycosylase/D-alanyl-D-alanine transpeptidase et jouent un rôle majeur dans la survie de la bactérie alors que les PLP4 à 6 ont une activité D-alanyl-D-alanine carboxypeptidase et ne sont pas essentielles à la survie bactérienne. L'inactivation simultanée des PLP1a et 1b, impliquées dans l'élongation cellulaire, aboutit à la formation de sphéroplastes, rapidement suivie d'une lyse et de la mort bactérienne. L'inactivation de la PLP2, impliquée dans la réalisation de la forme bactérienne, aboutit à la formation de cellules ovoïdes osmotiquement stables, alors que celle de la PLP3, impliquée dans la formation du septum de la division cellulaire, aboutit à la formation de longs filaments qui vont se lyser lentement. L'inactivation des PLP4, 5 ou 6, qui ne sont pas des PLP essentielles, n'entraîne pas de conséquences évidentes pour la bactérie. À des concentrations faibles, chaque bêta-lactamine a une affinité préférentielle différente vis-à-vis de chacune des PLP. Si on augmente la concentration de l'antibiotique, d'autres PLP moins affines sont également inhibées. À titre d'exemple, chez *E. coli*, l'ampicilline se fixe surtout sur les PLP2 et 3, l'amoxicilline sur les PLP1a, 1b et 2, les céphalosporines le plus souvent sur les PLP1a et 3 et l'imipénème sur les PLP2 et 4. En règle générale, les bêta-lactamines n'ont pas ou très peu d'affinité pour les PLP de bas poids moléculaire(16).

Les bêta-lactamines ciblent spécifiquement les étapes de transpeptidation lors de la polymérisation du peptidoglycane :

Ils possèdent tous au moins un cycle β -lactame qui est à l'origine de l'activité antimicrobienne. Ce cycle mime la structure du dipeptide D-Ala-D-Ala qui se trouve à l'extrémité du pentapeptide du lipide II (figure 19). Cette ressemblance avec le dipeptide terminal leur permet d'interagir avec les transpeptidases impliquées dans la réticulation du peptidoglycane. Cette interaction est responsable de la formation d'un complexe penicillinoyl-enzyme inactif suite à la création d'une liaison covalente entre la protéine et l'antibiotique (figure 20). L'inhibition de la réaction de transpeptidation est responsable de la désorganisation de la structure du peptidoglycane, qui ne peut plus assurer sa fonction, entraînant ainsi la lyse de la bactérie cible(18,26).

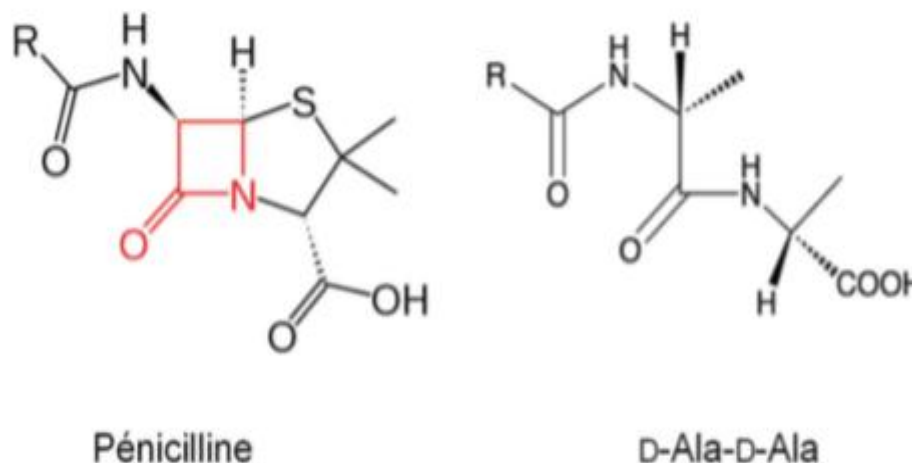
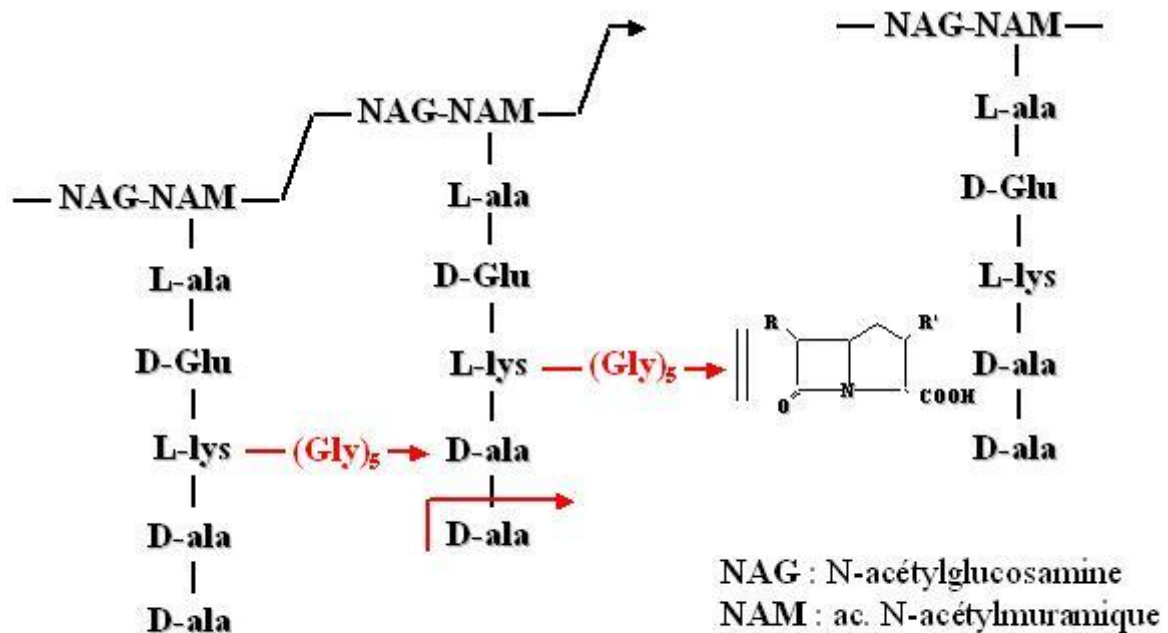


Figure 19: Homologie structurale entre la pénicilline et le dipeptide terminal D-Ala-D-Ala(18).



Inhibition de la synthèse du peptidoglycane de *Staphylococcus aureus* par les β -lactamines

Figure 20: Inhibition de la synthèse du peptidoglycane de *S.aureus* par les bêta-lactamines(27).

Si la lyse bactérienne peut théoriquement survenir par l'action des forces osmotiques sur une paroi altérée, le processus de lyse bactérienne résulte surtout de la mise en jeu d'un système faisant intervenir des autolysines. Ces autolysines sont des hydrolases endogènes présentes chez toutes les bactéries qui, sous le contrôle strict de mécanismes de régulation, peuvent dégrader à plusieurs niveaux la structure du peptidoglycane bactérien. Elles sont actives au cours de la phase de croissance bactérienne, ce qui explique que les bêta-lactamines n'ont en règle générale pas d'action bactéricide sur les bactéries en phase stationnaire, mais uniquement sur celles en phase de croissance(16).

II. Fosfomycine

1. Structures chimiques

La fosfomycine est une petite molécule dérivée de l'acide phosphorique.

Elle est commercialisée sous deux formes chimiques, la fosfomycine sodique et la fosfomycine-trométamol, dont l'utilisation et les indications sont distinctes (figure 21) (28).

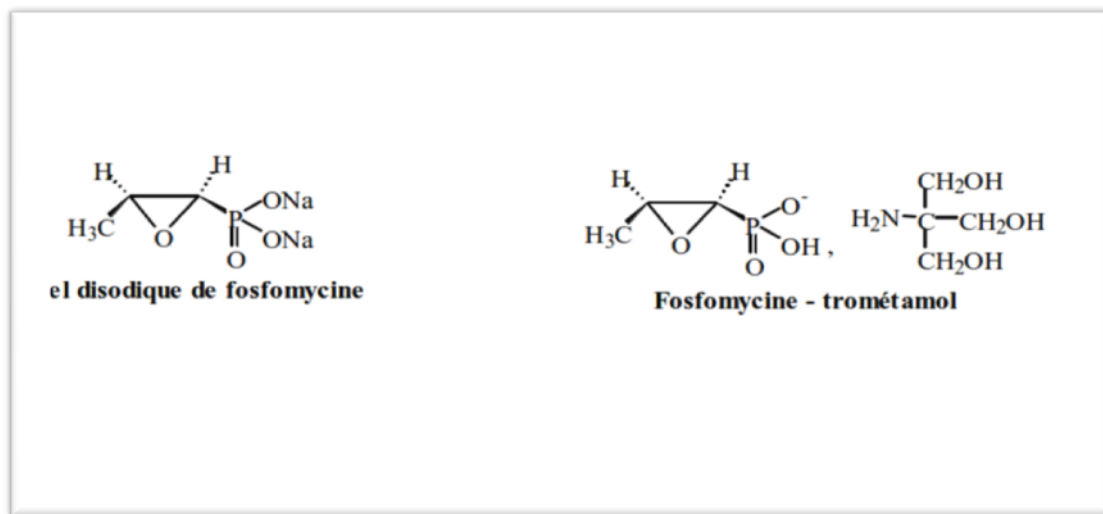


Figure 21: 2 formes chimiques de la fosfomycine (29).

2. Mode d'action

La fosfomycine pénètre à l'intérieur de la cellule par deux systèmes d'import permettant le transport actif : GlpT (transporteur du L- α -glycérophosphate), UhpT (transporteur du glucose-6-phosphate) (30). L'expression d'UhpT nécessite en effet la présence de G6P, ainsi que de plusieurs régulateurs dont UhpA, UhpB et UhpC. UhpC est un composant membranaire qui, en présence de G6P, active UhpB, qui lui-même phosphoryle

UhpA, une protéine de réponse régulatrice (figure 21). UhpA phosphorylée se lie au promoteur d'*uhpT* et induit sa transcription. L'expression des deux transporteurs GlpT et UhpT nécessite, par ailleurs, la présence de taux élevés d'AMP cyclique (AMPc) et de sa protéine réceptrice (CRP)(31).

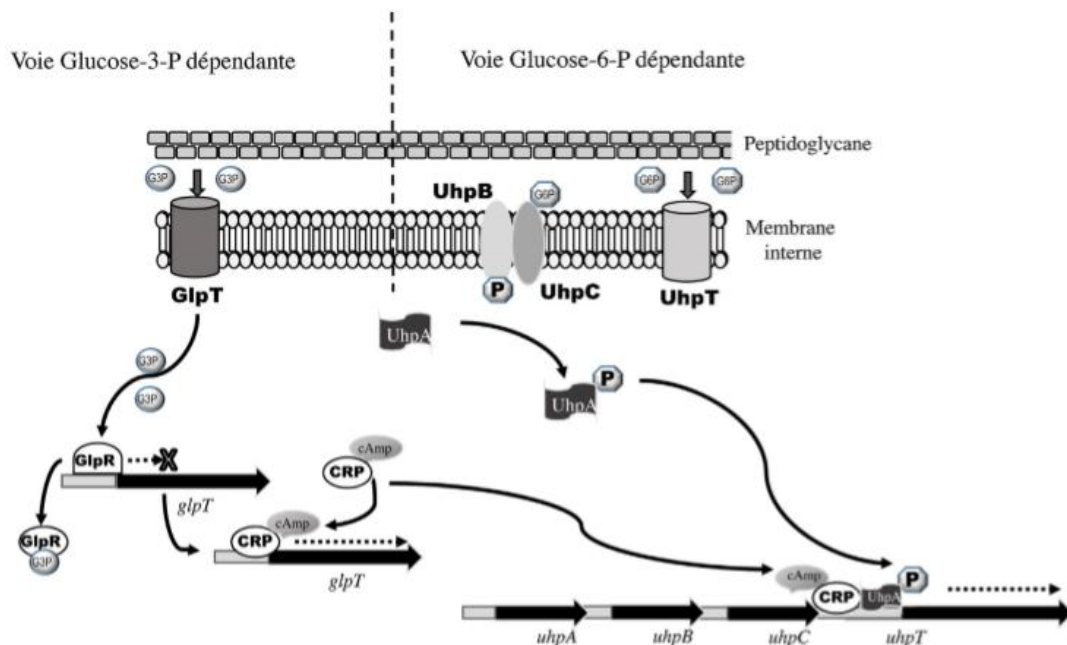


Figure 22: Représentation de la régulation des gènes *glpT*(glycérol-3-P[G3P]dépendant) et *uhpT*(Glucose-6-P[G6P]dépendant)(31).

La fosfomycine est un analogue structural du PEP et inhibe ainsi l'enzyme cytoplasmique MurA (figure 22), en se liant de façon covalente et irréversible au niveau du résidu catalytique Cys115(18,32) .

Cet antibiotique possède un large spectre d'activité puisqu'il agit à la fois sur les bactéries à Gram positif et à Gram négatif(31).

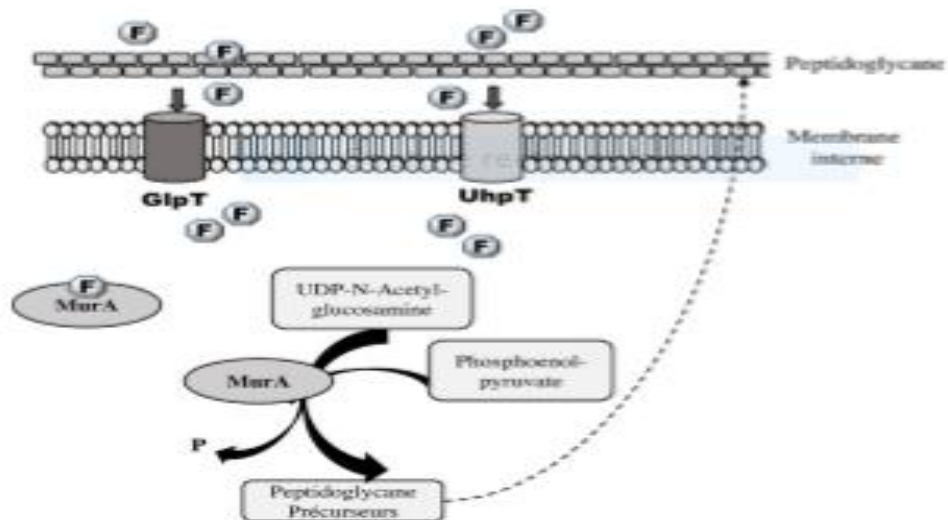


Figure 23: Représentation du mécanisme d'action de la fosfomicine mimant le substrat de MurA(transférase):le phosphoénol pyruvate (PEP)(31).

III. Glycopeptides

1. Structures chimiques

Antibiotiques polypeptidiques de structure complexe, nombreuses molécules ont été étudiées ou sont en cours de développement, mais seulement 2 glycopeptides actuellement utilisés en clinique :

- Vancomycine (figure23)
- Teicoplanine (figure24)(33).

Ils diffèrent par :

- Leur composition
- Leurs critères pharmacocinétiques et pharmacodynamiques
- Leurs voies d'administration

Ce sont des molécules complexes :

- De poids moléculaire élevé : entre 1500 et 2000 daltons.
- Formées d'un noyau commun de 7 acides aminés(34).

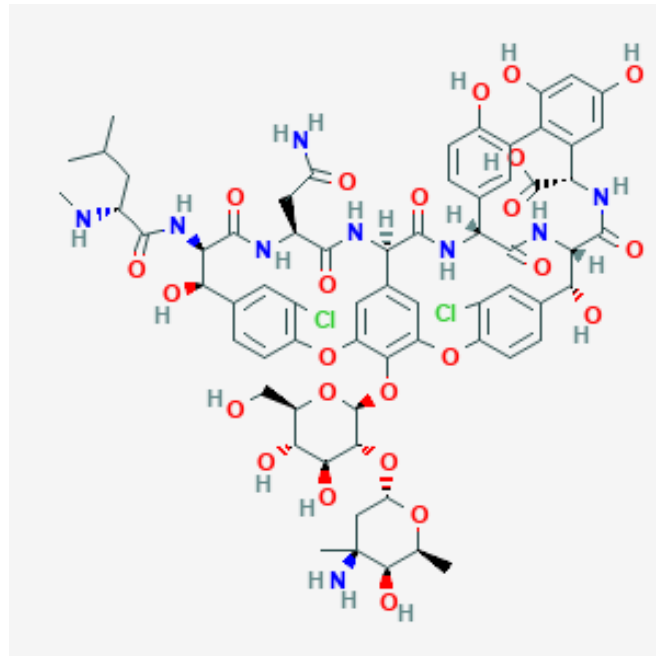


Figure 24: structure chimique de la vancomycine(35).

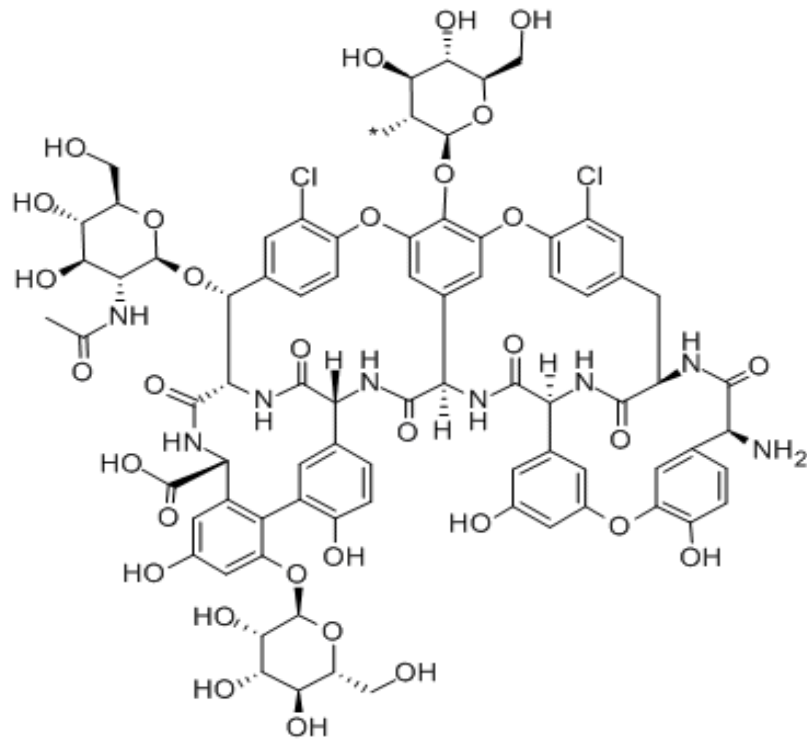


Figure 25: structure chimique de teicoplanine(36).

2. Mode d'action

Les glycopeptides sont au même titre que les β -lactames des **inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane de la paroi bactérienne**. Leur action est toutefois différente. L'inhibition est due à l'**affinité de ces antibiotiques pour l'extrémité (D- alanyl-D-alanine) des précurseurs du peptidoglycane** (figure 25). Ceux-ci, après avoir été synthétisés dans le cytoplasme bactérien, sont transportés à travers la membrane cytoplasmique pour finalement être branchés par des enzymes membranaires bactériennes (transglycosylases et transpeptidases) au peptidoglycane en cours d'élongation. La fixation du glycopeptide sur l'extrémité du précurseur empêche, par encombrement stérique, son branchement au peptidoglycane(4)(33,37).

Ces antibiotiques sont lentement bactéricides. Ils sont rarement bactéricides au bout de 24 heures et ne le deviennent qu'après 48 heures de contact avec les bactéries. Cette bactéricidie lente n'est pas expliquée. Une hypothèse est que l'action des inhibiteurs de la synthèse de la paroi (glycopeptides ou bêta-lactamines) active la libération d'autolysines qui dégradent la paroi, provoquant ainsi un suicide bactérien mais que du fait de leur taille et de l'encombrement stérique qu'ils provoquent, les glycopeptides gênent l'action de ces enzymes(4)(37).

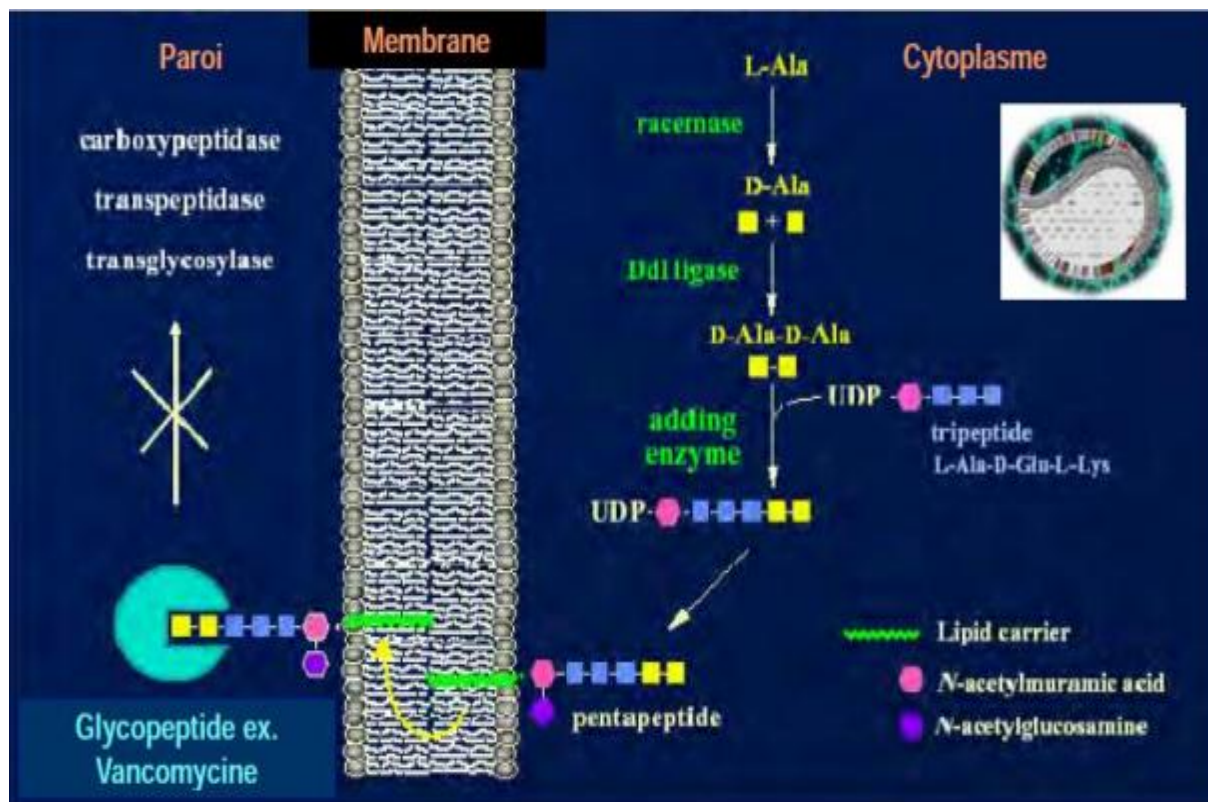


Figure 26: Mode d'action des glycopeptides (38).



La résistance bactérienne aux antibiotiques

I. La consommation des antibiotiques en FRANCE : en 2017 ET depuis 10 ANS

En **2017**, il a été vendu en France 759 tonnes d'antibiotiques destinés à la santé humaine ,93 % des antibiotiques sont utilisés en médecine de ville et 7 % en établissements de santé(39).

1. En ville

La consommation globale d'antibiotiques en médecine de ville, telle qu'elle peut être calculée à partir des déclarations de ventes des laboratoires pharmaceutiques, s'inscrit à la hausse sur 10 ans. En **2017**, elle est de 29,2 doses pour 1 000 habitants et par jour et a un peu diminué par rapport à **2016** (30,3 doses)(39).

Dans le cadre de la Rémunération sur Objectifs de Santé Publique (ROSP) des médecins généralistes, l'Assurance maladie suit le nombre de prescriptions d'antibiotiques réalisées :

En **2017** :

- le nombre de prescriptions d'antibiotiques chez les patients adultes âgés de 16 à 65 ans sans affection de longue durée (ALD) continue de diminuer: -3,4 prescriptions pour 100 patients par rapport à **2016**, soit 770 000 prescriptions évitées(39).
- Le nombre de prescriptions d'antibiotiques particulièrement générateurs de résistance (amoxicilline + acide clavulanique ; céphalosporines de 3e et 4e générations ; fluoroquinolones) diminue également de façon marquée : -3,7 prescriptions pour 100 patients par rapport à **2016**, soit 340 000 prescriptions de ce type évitées(39).

Ce nouvel indicateur ROSP ciblant le « médecin traitant de l'enfant » et les céphalosporines de 3e et 4e générations a concerné plus de 35 000 médecins en **2017** (principalement médecins généralistes et pédiatres) prenant en charge dans ce cadre 2,2 millions d'enfants au 31 décembre **2017**. Ces prescriptions ont été réduites de -7 prescriptions pour 100 enfants de moins de 4 ans et de -3,5 prescriptions pour 100 enfants de 4 à 15 ans par rapport à **2016**(39).

2. En établissements de santé

En établissements de santé, l'exploitation des déclarations de ventes d'antibiotiques montre depuis 10 ans une consommation d'antibiotiques plutôt stable lorsqu'elle est rapportée à l'ensemble de la population française: autour de 2,1 doses pour 1 000 habitants et par jour sur l'ensemble des établissements de santé français, public et privés. Ce chiffre prend en compte toutes les situations d'utilisation : hospitalisation complète, hospitalisation de jour et rétrocession(39).

La quantité consommée dans plus de 1 600 hôpitaux volontaires pour surveiller et analyser la consommation des antibiotiques au regard de l'exposition possible des patients (journées d'hospitalisation) est de 362 doses pour 1 000 journées d'hospitalisation(39).

La quantité d'antibiotiques consommée est 2 à 3 fois plus élevée dans les services de maladies infectieuses et en réanimation qu'en médecine ou chirurgie. En effet, les patients hospitalisés dans ces services ont plus souvent besoin d'antibiotiques pour leur traitement. C'est pourquoi il faut connaître l'activité des établissements pour comprendre et interpréter leurs consommations d'antibiotiques(39).

II. La résistance bactérienne aux antibiotiques

L'administration répétée d'antibiotiques chez l'homme crée ce qu'on appelle une pression de sélection qui tend à favoriser mutations et échanges plasmidiques responsables d'acquisition de résistances aux antibiotiques. Elle tend ainsi à éliminer les bactéries sensibles pour laisser place aux bactéries résistantes(7).

1. Mécanismes de la résistance bactérienne aux bêta-lactamines

Pour agir, les bêta-lactamines doivent pouvoir atteindre leurs cibles, qui sont les PLP. Dans un premier temps, elles doivent pénétrer à travers la membrane externe qui est une barrière de perméabilité présente chez les bactéries à Gram négatif, puis traverser le peptidoglycane bactérien et l'espace périplasmique pour se lier avec une certaine affinité aux PLP présentes sur la membrane cytoplasmique et indispensables à la synthèse de la paroi bactérienne. À chacune de ces étapes, la bactérie peut opposer un ou plusieurs moyens de défense. S'ils sont exprimés à l'état naturel chez toutes les bactéries d'une espèce, on parle de résistance naturelle d'espèce ; s'ils sont acquis uniquement par certaines bactéries de l'espèce, on parle de résistance acquise(16).

L'existence et la fréquence de ces mécanismes de résistance acquis sont la justification essentielle de la pratique d'un antibiogramme, car en ce qui concerne les résistances naturelles la simple identification de l'espèce est suffisante. Ces mécanismes de résistance acquis aux bêta-lactamines sont de nature enzymatique ou non enzymatique(16).

- Le premier mécanisme non enzymatique chez les bactéries à Gram négatif est la diminution de perméabilité des porines de la membrane externe qui empêche la pénétration de l'antibiotique ou limite fortement sa concentration dans l'espace périplasmique(16,40).
- Le second mécanisme non enzymatique est la sélection d'une mutation qui aboutit à une hyperexpression d'un système d'efflux actif et va permettre à la bactérie de rejeter davantage d'antibiotique dans le milieu extérieur(16,40).
- Le troisième mécanisme est la modification de la cible des bêta-lactamines (PLP) par mutation ou l'utilisation par la bactérie de transpeptidases alternatives pour la synthèse du peptidoglycane peuvent générer une résistance bactérienne(16,40).

Les mécanismes enzymatiques acquis ont en commun la production en forte quantité d'une b-lactamase qui va hydrolyser la bêta-lactamine(40). Pour cela, le génie bactérien peut mettre en œuvre deux principales stratégies : acquisition d'une b-lactamase à partir d'autres espèces et/ou mutation aboutissant à l'hyperproduction irréversible (dérépression) d'une b-lactamase constitutive de l'espèce. En outre, pour faire face à l'introduction d'une nouvelle b-lactamine résistante aux b-lactamases, la bactérie peut modifier le type de b-lactamase produit et étendre son profil de substrat en incorporant de nouveaux gènes ou en modifiant par mutation des gènes existants. Ces mécanismes peuvent être isolés ou associés entre eux. Leur importance respective varie en fonction de la structure de la paroi bactérienne(figure26)(16).

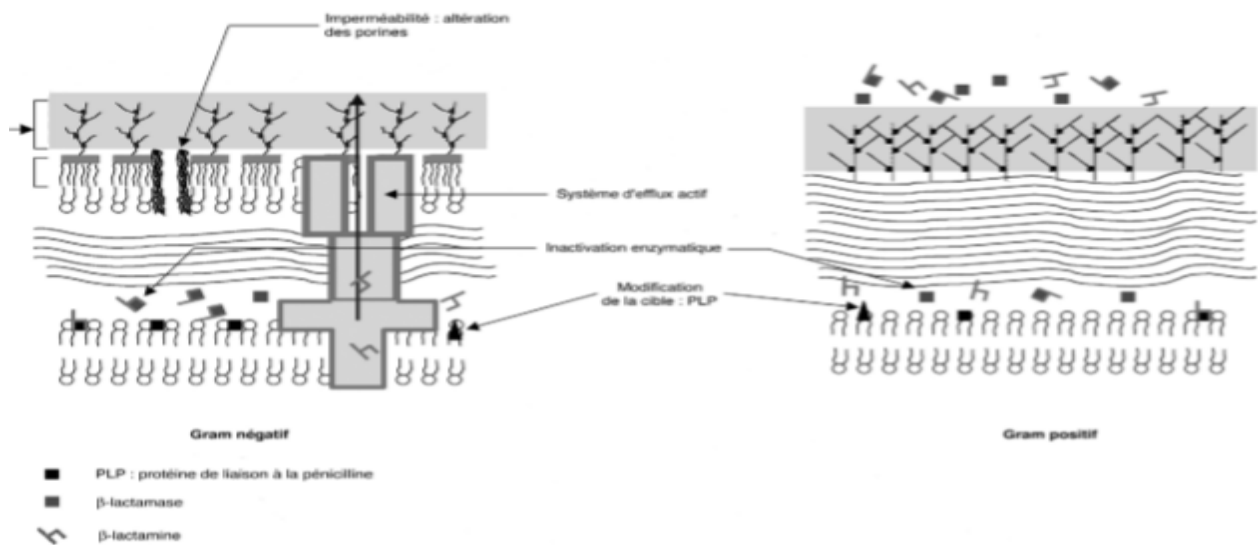


Figure 27: Représentation schématique des principaux mécanismes de résistance aux bêta-lactamines(16).

1.1. Mécanismes non enzymatiques

1.1.1. Imperméabilité de la membrane externe

Chez les bactéries à Gram négatif, la pénétration des b-lactamines, molécules hydrophiles, à travers la membrane externe constituée de phospholipides s'effectue à travers les porines qui sont des canaux protéiques remplis d'eau (figure 27). La sensibilité aux b-lactamines dépend du nombre de porines fonctionnelles. L'altération des porines par mutation est à l'origine de résistances acquises aux b-lactamines, soit par une modification structurale d'une des porines essentielles, ce qui a été décrit chez *E. coli*, soit par une diminution quantitative des porines, qui est la situation la plus fréquente(16,26).

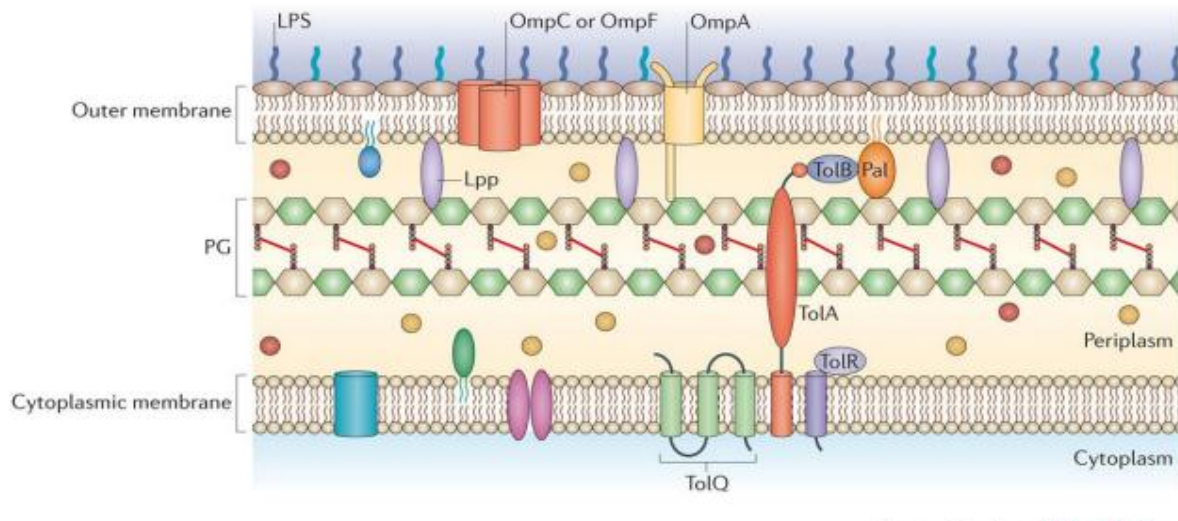


Figure 28: Les constituants de la paroi d'une BGN(41).

Deux porines principales sont présentes chez *E. coli* : OmpF et OmpC. Chez les mutants de *E. coli* déficients en OmpC, la pénétration des b-lactamines est assurée par la porine OmpF, qui est suffisamment large, et il n'y a pas d'augmentation de la résistance. Au contraire, pour les mutants déficients en OmpF, les CMI des différentes b-lactamines sont augmentées pour les molécules les plus volumineuses car la porine OmpC est plus étroite. Quant aux mutants OmpF OmpC, leurs CMI sont augmentées d'une manière très importante. La résistance acquise est d'autant plus forte vis-à-vis des bêta-lactamines que la molécule est plus volumineuse, plus hydrophobe et chargée négativement. Les mutants de porines ont été produits in vitro au laboratoire chez les bactéries à Gram négatif et décrits en pratique clinique chez diverses espèces d'entérobactéries et *P. aeruginosa*. Chez *Enterobacter aerogenes*, ce mécanisme de résistance est rencontré, associé ou non à un mécanisme enzymatique, chez environ 6 % des isolats cliniques et jusqu'à 40 % des souches présentant une résistance élevée aux céphalosporines(16).

Chez *P. aeruginosa*, le mécanisme prédominant de la résistance spécifique aux carbapénèmes est la perte de la porine OprD qui agit de façon synergique avec l'hydrolyse par la b-lactamase constitutive de cette espèce. La sélection de mutants déficients en OprD survient chez 15 à 20% des patients traités en monothérapie pour une infection à *P. aeruginosa*. Ainsi, la diminution de la synthèse des porines peut jouer un rôle dans l'apparition de la résistance aux b-lactamines en cours de traitement chez les bactéries à Gram négatif. Ce mode de résistance n'affecte pas les bactéries à Gram positif du fait de l'absence de membrane externe(16).

1.1.2. Systèmes d'efflux

L'hyperexpression des systèmes d'efflux représente un mécanisme de résistance aux antibiotiques très répandu et a été décrite chez de nombreuses espèces bactériennes à Gram positif ou à Gram négatif d'intérêt médical comme les staphylocoques, les streptocoques, les entérobactéries ou *P. aeruginosa*. Cependant, les résistances acquises aux b-lactamines liées à l'hyperexpression de ces systèmes d'efflux n'ont été décrites que chez des bactéries à Gram négatif comme *E. coli*, *P. aeruginosa* ou *N. gonorrhoeae*.

Cette hyperexpression fait souvent suite à des mutations survenant dans les gènes répresseurs qui régulent la transcription de tous ces systèmes transporteurs, comme par exemple le gène *mexR* pour la pompe MexAB-OprM de *P. aeruginosa* ou le gène *mtrR* pour la pompe MtrCDE de *N. gonorrhoeae*(16).

1.1.3. Modification des protéines liant la pénicilline

C'est un mécanisme de résistance acquis très largement répandu chez les bactéries à Gram positif, comme *S. aureus*, *S. pneumoniae*, certains streptocoques viridans ou *E. faecium*, et que l'on retrouve également chez certaines bactéries à Gram négatif, comme *N. meningitidis*, *N. gonorrhoea* et *H. influenzae*. Ces résistances font suite à des mutations dans les gènes chromosomiques qui codent pour les PLP normales ou à l'acquisition de gènes étrangers codant pour des PLP ayant peu d'affinité pour les b-lactamines. On peut ainsi aboutir à des altérations quantitatives et qualitatives des PLP, avec diminution d'affinité pour les b-lactamines, ou à une substitution dans leurs fonctions des PLP cibles par une autre PLP moins affine(16).

1.2. Mécanismes enzymatiques

Les b-lactamases sont un groupe hétérogène d'enzymes d'origine bactérienne (figure 28) capables d'inactiver les bêta-lactamines par ouverture du cycle b-lactame, structure de base commune à toutes les bêta-lactamines (figure29)(42). Elles constituent de loin le mécanisme le plus répandu de résistance des bactéries aux bêta-lactamines et ont été à l'origine des premières résistances acquises dès l'apparition des antibiotiques au début des années **1940** : la première résistance par pénicillinase plasmidique à la pénicilline G est décrite chez *S. aureus* dès **1944**. En **1955**, la résistance naturelle de nombreuses espèces de bacilles à Gram négatif par production d'une céphalosporinase inductible est mise en évidence. **En 1965**, les premières b-lactamases plasmidiques de type TEM sont décrites chez les entérobactéries et, en **1974**, le transfert de ces b-lactamases à des espèces bactériennes différentes par transposition est mis en évidence, expliquant leur diffusion à *H. influenzae*, *N.*

gonorrhoeae ou *Vibrio cholerae*. L'extension de la résistance par production de b-lactamase devait par la suite s'accélérer. Ainsi, dès **1980**, la prescription des céphalosporines résistantes aux pénicillinases à large spectre a été suivie de la sélection en cours de traitement de variants hyperproducteurs de céphalosporinase chez certaines espèces (*Enterobacter*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*...). Plus récemment, des pénicillinases ont été individualisées dans des espèces jusque-là épargnées : *N. meningitidis*, *Haemophilus ducreyi*, *H. parainfluenzae*, *E. faecalis*, *E. faecium* ou *Pasteurella multocida*. La découverte de la première souche de *Klebsiella* résistante aux céphalosporines de troisième génération par production de b-lactamase à spectre élargi est suivie par une rapide diversification et une large diffusion de ce type d'enzymes chez les entérobactéries. Les premières souches cliniques de *Klebsiella pneumoniae* ayant acquis un plasmide codant pour une b-lactamase de classe C sont décrites en **1988**. À la même époque, au Japon, une souche de *P. aeruginosa* résistante à l'imipénème par acquisition d'une carbapénèmase plasmidique est caractérisée. Au début des années **1990**, des mutants dérivés de b-lactamases à large spectre de type TEM et présentant une résistance aux inhibiteurs de b-lactamase comme l'acide clavulanique sont à leur tour décrits chez *E. coli*, puis chez d'autres espèces d'entérobactéries(16).

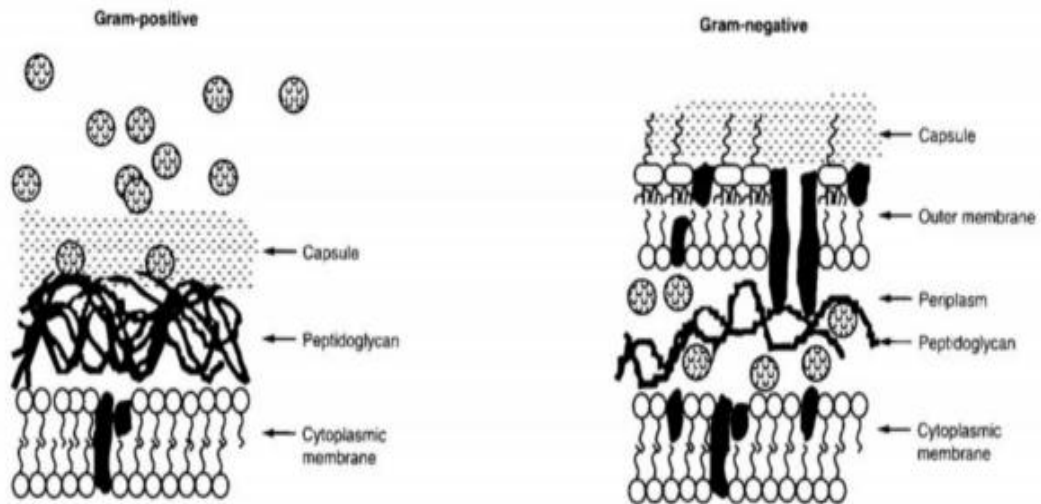


Figure 29: La localisation des b-lactamases dans BGN et BGP (43).

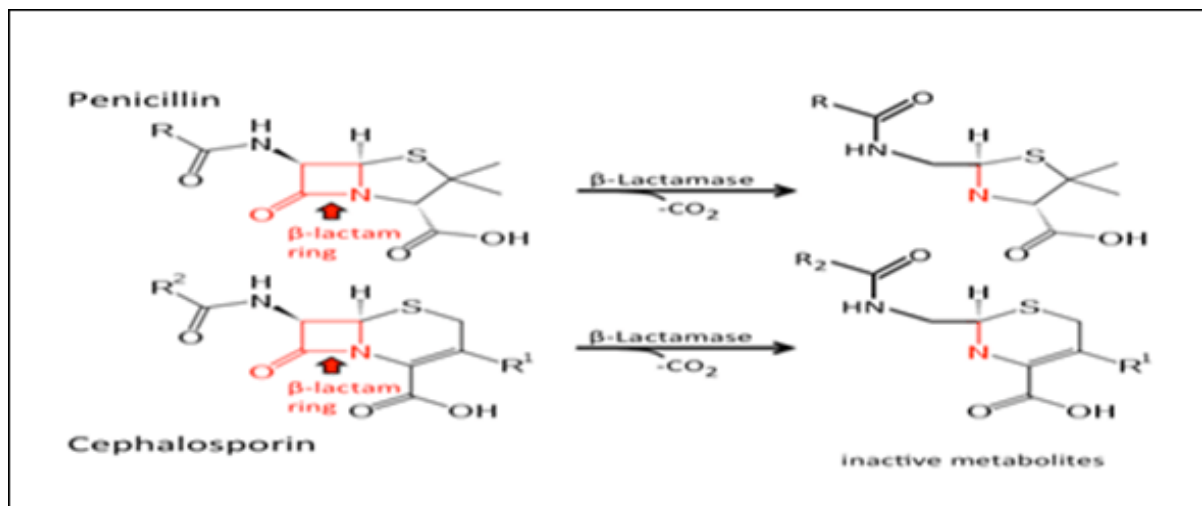


Figure 30: Mécanisme enzymatique de résistance aux bêta-lactamines(44).

Ces b-lactamases, qui représentent un mécanisme fréquent de résistance acquise aux bêta-lactamines, sont naturellement observées chez certaines espèces bactériennes aérobies ou anaérobies d'intérêt médical, chez des bactéries aussi bien à Gram positif (*Bacillus* du groupe *cereus*, *Nocardia*,

Mycobactéries) qu'à Gram négatif comme de nombreuses entérobactéries, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *Aeromonas spp.* Ou *Bacteroides fragilis*(16).

L'hydrolyse plus ou moins rapide des différentes bêta-lactamines par rupture de la fonction b-lactame permet de définir le profil de l'enzyme(16).

Plusieurs paramètres vont contribuer à l'expression du niveau de résistance d'une population bactérienne vis-à-vis des bêta-lactamines(16) :

- l'affinité de l'enzyme pour le substrat (K_m),
- la vitesse d'hydrolyse (V_{max}),
- la quantité d'enzyme synthétisée, sa localisation, la capacité de diffusion de l'antibiotique à travers la membrane externe à l'intérieur de la paroi et le type d'enzyme.

L'efficacité d'hydrolyse d'une b-lactamase dépend de la V_{max} exprimée en pourcentage par rapport à la benzylpénicilline ou à la céfaloridine, et de l'affinité pour les b-lactamines (K_m). Le K_m , ou constante de Michaelis, est caractéristique de l'affinité de l'enzyme pour son substrat (b-lactamine) et de la facilité de liaison conduisant au complexe enzyme-substrat, préalable obligatoire à toute hydrolyse. Plus le K_m est bas, plus l'affinité est bonne. Lorsque l'enzyme s'est fixée sur son substrat, l'hydrolyse qui va se produire est caractérisée par la V_{max} atteinte lorsque l'enzyme est saturée par son substrat. La réaction enzymatique dépend de l'importance de ces deux facteurs. Une forte affinité (K_m bas) et une grande vitesse d'hydrolyse (V_{max} élevée) favorisent la destruction rapide de la b-lactamine(16).

La quantité de b-lactamase produite est à l'origine de l'effet inoculum. En effet, plus la quantité de bactéries est importante dans un site infectieux, plus la quantité de b-lactamase produite est importante et plus la b-lactamine est hydrolysée. Cet effet inoculum est particulièrement marqué dans le cas des staphylocoques producteurs de pénicillinases ou de *H. influenzae* sécréteur de b-lactamase de type TEM-1. Les CMI à l'ampicilline augmentent dans un rapport de 1 à 10 000 selon que l'inoculum bactérien varie de 10^2 à 10^8 bactéries par millilitre. En présence d'un fort inoculum, l'antibiotique ne tue qu'une partie des bactéries et est détruit par la grande quantité de b-lactamase synthétisée par les bactéries restantes qui vont pouvoir continuer à se multiplier(16).

La localisation des b-lactamases joue également un rôle dans l'expression de la résistance. Chez les bactéries à Gram positif, comme les staphylocoques, et certaines bactéries à Gram négatif, comme *Bacteroides* ou *Branhamella catarrhalis*, les b-lactamases sont libérées à l'extérieur des cellules bactériennes et peuvent hydrolyser les b-lactamines dans l'environnement bactérien. Cette b-lactamase, délivrée dans le milieu environnant par certaines espèces bactériennes commensales, peut-être par exemple responsable de certains échecs de traitements par la pénicilline en cas d'exsudats purulents polymicrobiens ou dans certaines angines à streptocoque du groupe A(16).

2. Mécanismes de résistance à la fosfomycine

La résistance à la fosfomycine peut résulter soit de mutation(s) chromosomique(s), soit, plus rarement, être médiée par un gène plasmidique(31). Différents mécanismes de résistance ont été décrits jusqu'à ce jour.

Le premier mécanisme de résistance, le plus fréquent, consiste en une diminution de la perméabilité à la fosfomycine par des mutations chromosomiques altérant les systèmes de transport de la fosfomycine, soit par mutation directe du gène codant pour les transporteurs (glpTet/ou uhpT), soit par mutation des régulateurs de ceux-ci (uhpA, cyaA, ptsI). Des mutations de *cyaA* et de *ptsI* ont également été associées à une diminution des capacités d'adhésion aux cellules épithéliales(31).

Le second mécanisme de résistance décrit correspond à une modification de la cible, MurA, par mutation du site de liaison à la fosfomycine (Cys115) ou d'un autre site. Il a été montré in vitro que la mutation du résidu Cys115 par mutagénèse dirigée était responsable de la résistance à la fosfomycine et ce type de mutation (Cys115Asp) est en partie responsable de la résistance intrinsèque à la fosfomycine de certaines bactéries, dont *Chlamydia spp.* et *Mycobacterium tuberculosis*. Un certain nombre d'autres mutations dans MurA ont été décrites parmi des isolats cliniques (Asp369Asn et Leu370Ile), bien que celles-ci semblent rares et associées à une résistance à la fosfomycine(31).

Par ailleurs, une surexpression de l'enzyme MurA peut également être responsable de résistance clinique à la fosfomycine(45). Récemment a été décrite chez *P. aeruginosa* ainsi que chez d'autres espèce de *Pseudomonas* une voie de recyclage du peptidoglycane, ne nécessitant pas l'enzyme MurA et résultant en une résistance intrinsèque à la fosfomycine(31).

Enfin, le troisième mécanisme de résistance, habituellement plasmidique, consiste en la présence d'enzyme modifiant la fosfomycine et l'inactivant(45). Ces résistances plasmidiques peuvent être transférables, notamment chez *E.coli*. Les trois principales enzymes responsables (FosA, FosB et FosX) appartiennent

à la famille des métalloenzymes et agissent par addition nucléophile sur le carbone1 (C1) de la fosfomycine, ouvrant ainsi le cycle époxyde de l'antibiotique et l'inactivant(31).

3. Mécanismes de résistance aux glycopeptides

Les premiers rapports sur la résistance aux glycopeptides ont été publiés dès **1979** pour les staphylocoques à coagulase négative, en **1986** pour les entérocoques et en **1997-1998** pour *S. aureus*. La résistance aux glycopeptides peut être due à une modification de la cible ou à une réorganisation de la structure de la paroi bactérienne. Le premier mécanisme a été d'abord décrit chez les entérocoques et plus récemment chez *S. aureus*. Tandis que le deuxième mécanisme a été rapporté chez les *staphylocoques à coagulase négative* ou *S. aureus*(46).

3.1. Modification de la cible des glycopeptides

Ce mécanisme de résistance est dû à l'acquisition d'opérons qui spécifient des enzymes pour la synthèse des précurseurs du peptidoglycane de faible affinité et l'élimination des précurseurs de haute affinité produits par la bactérie hôte. Ces précurseurs se terminent soit par un D-alanyl-D-lactate, soit en D-alanyl-D-serine au lieu de D-alanyl-D-alanine(47).

Le type de résistance VanA caractérisée par une résistance inductible de haut niveau à la vancomycine et à la teicoplanine a été décrit le premier et est le plus répandu. L'opéron VanA code pour une déshydrogénase (VanH) qui réduit le pyruvate en D-lactate (D-Lac) et une ligase (VanA) qui catalyse la formation de la liaison ester entre D-Ala et D-Lac. Le dipeptide D-Ala-D-Lac remplace D-Ala-D-Ala dans la voie synthèse du peptidoglycane. Cette substitution élimine

une liaison hydrogène essentielle à la fixation des antibiotiques et réduit considérablement l'affinité pour les glycopeptides (figure 30)(46).

L'interaction des glycopeptides avec sa cible est prévenue par l'élimination des précurseurs terminés en D-Ala. Deux enzymes sont impliquées dans ce processus : D-D dipeptidase (VanX) qui hydrolyse le dipeptide D-Ala-D-Ala synthétisé par la ligase (Ddl) de l'hôte et une D, D carboxypeptidase (VanY) qui enlève le D-Ala C-terminal des précurseurs lorsque l'élimination du D-Ala-D-Ala par VanX est incomplète. Le gène *vanA* a été retrouvé chez d'autres espèces d'entérocoques comme *E. avium*, *E. durans*, *E. mundtii*, *E. casseliflavus* et *E. gallinarum* et également dans d'autres genres bactériens comme *Streptococcus gallolyticus*, *Cellulomonas turbata*, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Bacillus circulans*, et *S. aureus*. Le gène *vanA* a été localisé aussi bien dans le chromosome bactérien que sur un plasmide. Le gène *vanA* est transférable in vitro et in vivo entre entérocoques, d'entérocoques vers *S. aureus*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus pyogenes*, *Lactococcus lactis* et *Listeria monocytogenes*. Ce type de résistance est induit par la présence de vancomycine et de teicoplanine(46).

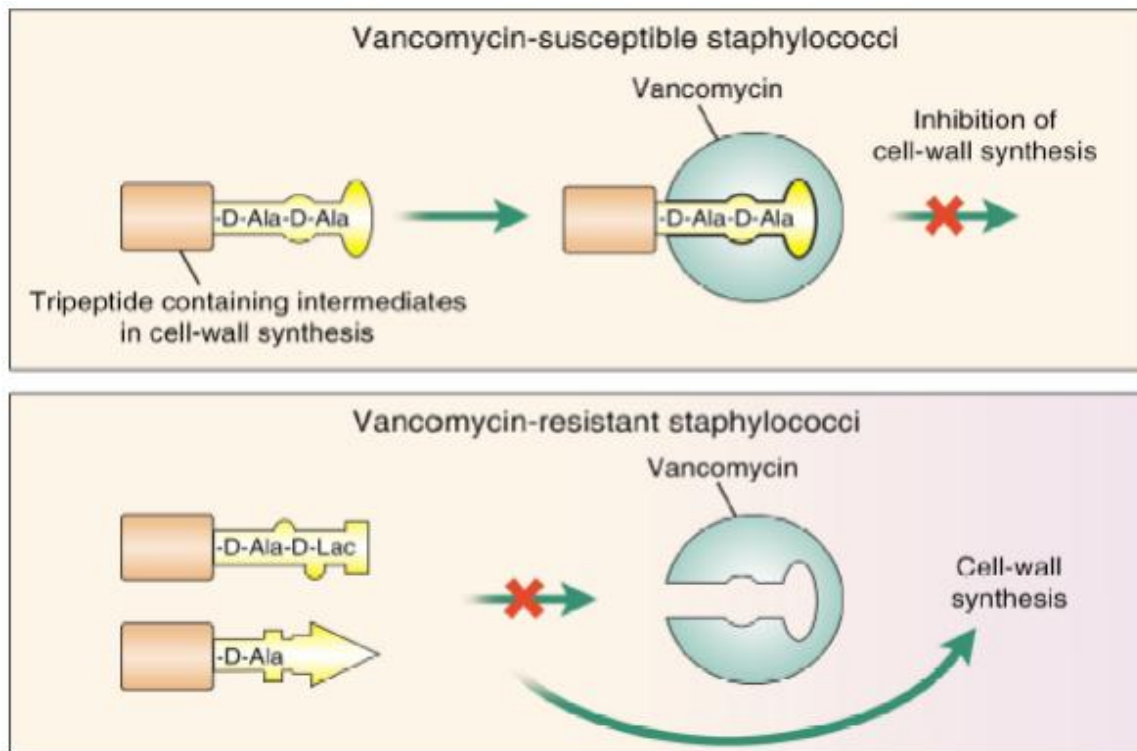


Figure 31: Mécanisme de résistance aux glycopeptides(48).

Le phénotype VanB est le deuxième en importance chez les souches d'entérocoques. Le gène *vanB* a également été décrit chez d'autres genres bactériens comme *Streptococcus bovis* ou *Clostridium*. Ce phénotype est transférable in vitro entre des souches d'entérocoques et également in vivo entre *C. symbiosum* et des souches d'entérocoques. La résistance de type VanB est induite par la présence de vancomycine uniquement. Le phénotype VanB se caractérise par des niveaux variables de résistance à la vancomycine tandis que la teicoplanine conserve également son activité(46).

Le phénotype VanD a été décrit uniquement dans des souches d'entérocoques et est exprimé de manière constitutive(46).

Les autres phénotypes (VanE, VanG, VanL et, VanN) résultent de la synthèse pariétale des précurseurs du peptidoglycane ayant une extrémité D-Ala-D-Ser. Ils sont caractérisés par un faible niveau de résistance à la vancomycine et une sensibilité à la teicoplanine(46).

3.2. Modification de la paroi bactérienne

Différents termes ont été utilisés pour définir les souches de *S. aureus* de sensibilité diminuée aux glycopeptides, staphylocoques dorés de sensibilité intermédiaire à la vancomycine (VISA); staphylocoques dorés de sensibilité intermédiaire hétérogène à la vancomycine (hétéroVISA) et staphylocoques dorés de sensibilité intermédiaire aux glycopeptides (GISA)(46).

Les souches de phénotypes VISA et hétéroVISA apparaissent être des mutants qui accumulent plusieurs facteurs impliqués dans le mécanisme de résistance. Les souches ont une paroi épaissie (environ deux fois) (figure31), une activité autolytique accrue, relarguent des débris du peptidoglycane, produisent plus de précurseurs du peptidoglycane, des PLP4 (protéine liant la pénicilline) inactives, présentent une diminution d'amidation du muropeptide et ont multiples autres altérations de leur paroi. Ceci traduit une réorganisation complexe du métabolisme du peptidoglycane qui peut empêcher l'accès de la vancomycine à sa cible(49). Une autre hypothèse non exclusive serait l'hyperproduction de précurseurs du peptidoglycane agissant comme autant de leurres pour les glycopeptides(46).



Conclusion et perspectives

La composition de la paroi cellulaire diffère entre la bactérie à Gram négatif et à Gram positif, dans les deux cas le peptidoglycane, hétéropolymère, en est un constituant majeur, il résulte de la polymérisation de disaccharides formés de N-acétylglucosamine (GlcNAc) et d'acide N-acétylmuramique (MurNAc), réticulés via de courtes chaînes peptidiques..

Les antibiotiques sont importants dans les soins de santé humaine .Ils sont utilisés dans le traitement des maladies infectieuses bactériennes et en prophylaxie des interventions chirurgicales.

Les enzymes de la voie de biosynthèse du peptidoglycane sont des cibles thérapeutiques de plusieurs familles d'antibiotiques. C'est dans ce contexte que s'est inséré mon travail de thèse, orienté autour de deux principaux axes de recherche :

- L'étude de différentes étapes de la biosynthèse de l'hétéropolymère.
- L'étude structurale des classes d'antibiotiques suivantes : bêta-lactamines, fosfomycine, glycopeptides et la mise en évidence de leurs mécanismes d'action au niveau des enzymes intervenants dans sa biosynthèse.

Cependant, l'utilisation massive et incontrôlée des antibiotiques au cours des dernières décennies est responsable de l'émergence accrue de bactéries résistantes, ce qui est un problème de santé majeur.

Face à cette urgence sanitaire il est nécessaire de trouver rapidement de nouveaux agents capables d'éliminer ce type de souche bactérienne.



Résumés

Résumé

Titre: Déterminer l'effet de certains antibiotiques sur la biosynthèse du peptidoglycane.

Auteur: Sara EL GHAFLOULI

Rapporteur : Pr Mimoun ZOUHDI.

Mots clés: Antibiotique-peptidoglycane-biosynthèse-mécanisme-résistance.

Les **objectifs** de cette étude visent à connaître les différentes étapes de la biosynthèse du peptidoglycane et déterminer les mécanismes d'action de certains antibiotiques sur cette dernière.

Les antibiotiques, substances organiques naturelles ou synthétiques, se définissent par leur aptitude à limiter la multiplication des bactéries pathogènes, voire même les éradiquer. Ils représentent l'une des acquisitions thérapeutiques les plus importantes du vingtième siècle, ils ont permis un progrès thérapeutique indéniable en matière d'infectiologie.

La composition de la paroi cellulaire diffère entre la bactérie à Gram négatif et à Gram positif, mais le peptidoglycane reste un composant majeur de cette paroi dont l'intégrité est essentielle à la survie cellulaire car il joue un rôle important dans le maintien de la forme et la rigidité de la bactérie ainsi que sa résistance à la lyse osmotique. La biosynthèse du peptidoglycane est un processus régulé faisant intervenir des enzymes de synthèse tels que les « Penicillin-Binding Proteins » ; néanmoins De nombreux antibiotiques ciblent la synthèse de cet hétéropolymère, en désorganisant sa structure, qui ne peut plus assurer sa fonction, entraînant ainsi la lyse de la bactérie cible.

Les résultats de cette étude bibliographique, ont confirmé que l'utilisation des bêta-lactamines, des Glycopeptides et de la fosfomycine a une action efficace dans la lutte contre certains enzymes intervenant dans la synthèse du peptidoglycane.

Abstract

Title: The effect of certain antibiotics on the biosynthesis of peptidoglycan.

Author: El GHAFLOULI Sara

Reporter: Pr Mimoun ZOUHDI

Key words: Antibiotic-biosynthesis-peptidoglycan- mechanism- resistance.

The objectives of this study are to understand the different stages of peptidoglycan biosynthesis as well as to determine the mechanisms of action of certain antibiotics on it.

Antibiotics, natural or synthetic organic substances, are defined by their ability to limit the multiplication of pathogenic bacteria, or even eradicate it. They represent one of the most important therapeutic acquisitions of the twentieth century; they have allowed an undeniable therapeutic progress in the field of infectious diseases.

The composition of cell wall differs between Gram-negative and Gram-positive bacteria, but peptidoglycan remains a major component of this wall whose integrity is essential for cell survival, because it plays an important role in maintaining the shape and the rigidity of the bacteria as well as its resistance to osmotic lysis. The biosynthesis of peptidoglycan is a regulated process involving synthetic enzymes such as "Penicillin-Binding Proteins"; however, numerous antibiotics target the synthesis of this heteropolymer by disorganizing its structure, which can no longer ensure its function, thus causing the lysis of the target bacteria.

The results of this bibliographic study, have confirmed that the use of beta-lactams, Glycopeptides and fosfomycin has an effective action in the fight against certain enzymes involved in the synthesis of peptidoglycan.

□ الملخص

العنوان: تحديد تأثير بعض المضادات الحيوية على التخليق الحيوي للبيتيدوغليكان

المؤلف: سارة الغفولي

المشرف: الأستاذ ميمون زوهدي

الكلمات الأساسية: المضادات الحيوية - البيتيدوغليكان - التخليق الحيوي - الآلية - المقاومة

أهداف هذه الدراسة هي فهم المراحل المختلفة للتخليق الحيوي للبيتيدوغليكان وتحديد آليات عمل بعض المضادات الحيوية على ذلك

يتم تعريف المضادات الحيوية سواء كانت مواد عضوية طبيعية أو اصطناعية ، بقدرتها على الحد من تكاثر البكتيريا المسببة للأمراض ، أو حتى القضاء عليها. أنها تمثل واحدة من أهم الإمكانيات العلاجية في القرن العشرين ، فقد سمحت بحدوث تقدم علاجي لا يمكن إنكاره في مجال الأمراض المعدية.

يختلف تكوين جدار الخلية بين البكتيريا سالبة الجرام وإيجابية الجرام ، ولكن يبقى البيتيدوغليكان مكوناً رئيسياً في هذا الجدار الذي يعد في مجمله ضروريا لبقاء الخلية إذ يلعب دورا مهما في الحفاظ على شكل وصلابة البكتيريا وكذلك في مقاومتها لتحلل الأسموزي .

التخليق الحيوي للبيتيدوغليكان هو عملية منظمة تشمل الإنزيمات الاصطناعية مثل "بروتينات البنسلين الملزمة".

إن العديد من المضادات الحيوية تحول دون تخليق البيتيدوغليكان مما يؤدي إلى خلل في هيكله وبالتالي يصبح غير قادر على ضمان وظيفته مما ينتج عنه تحلل البكتيريا المستهدفة.

لقد أكدت نتائج هذه الدراسة البليوغرافية أن استخدام البيتا لاكتام ، الغليكوبيبتيد و الفوسفوميسين له تأثير فعال في مكافحة بعض الإنزيمات المشاركة في تخليق البيتيدوغليكان.



Références

- [1]. FMPMC-PS - Bactériologie - Niveau DCEM1. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/bacterio/bacterio/index.html>
- [2]. Antibiotique - Introduction. Techno-Science.net. Disponible sur: https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Antibiotique.html#ref_1
- [3]. **ACROUT S.** Recherche et étude des incompatibilités physicochimiques visuelles de type précipitation des antibiotiques injectables couramment utilisés dans les services de soins en présence des cation bivalents. :148.
- [4]. **Demoré B, Grare M, Duval R.** Généralités sur les antibiotiques par voie systémique et principes d'utilisation. In: Pharmacie Clinique et Thérapeutique. Elsevier; 2018 p. 755-789.e1.
- [5]. **Caruba T, Jaccoulet E.** Antibiotiques. In: Pharmacologie et thérapeutiques. Elsevier; 2015 p. 47- 56.
- [6]. Le fonctionnement des antibiotiques. Le laboratoire à questions. 2015
Disponible sur: <https://lelaboratoireaquestionstpe.wordpress.com/comment-ca-marche/le-fonctionnement-des-antibiotiques/>
- [7]. ETUDE DE LA PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES DANS LE CSRef DE BANDIAGARA. :127.

- [8]. **Naqvi A, Pulcini C.** Résistance bactérienne et prescription antibiotique : perceptions, attitudes et connaissances des médecins hospitaliers. *Médecine Mal Infect.* nov 2010;40(11):625- 31.
- [9]. Structure et physiologie de la bactérie : Anatomie - Structure. :11.
- [10]. Structure bactérienne. Disponible sur: <http://www.microbiologie-medicale.fr/microbiologie-generale/structure-bacterienne.html>
- [11]. La cellule bactérienne. Disponible sur: http://www.ecosociosystemes.fr/cellule_bacterienne.html
- [12]. Cours de Bio - BC9- Les glucides membranaires.Disponible sur: <https://www.coursdebio.fr/biologie-cellulaire/bc9-les-glucides-membranaires/>
- [13]. Membrane cellulaire: définition et explications. AquaPortail. Disponible sur: <https://www.aquaportail.com/definition-10411-membrane-cellulaire.html>
- [14]. DEA « Chimie et Microbiologie de l 'Eau » Laurence Giraud - ppt video online télécharger [Internet].Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/1709565/>
- [15]. Paroi bactérienne Schéma de la paroi d'une bactérie à Gram négatif. - ppt video online télécharger. Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/5476848/>

- [16]. **Cavallo J-D, Fabre R, Jehl F, Rapp C, Garrabé E.** Bêtalactamines. EMC - Mal Infect. août 2004;1(3):129- 202.
- [17]. **Pagliari E.** Etude fonctionnelle de Pmp23, une nouvelle enzyme de clivage du peptidoglycane chez *Streptococcus pneumoniae*. :132.
- [18]. **Cherier D.** CARACTERISATION BIOCHIMIQUE ET STRUCTURALE DE BACTERIOCINES CIBLANT LE METABOLISME DU PEPTIDOGLYCANE BACTERIEN, ALTERNATIVE POTENTIELLE AUX ANTIBIOTIQUES. :262.
- [19]. **Hsu Y-P, Meng X, VanNieuwenhze MS.** Chapter 1 - Methods for visualization of peptidoglycan biosynthesis. In: Harwood C, Jensen GJ, éditeurs. *Methods in Microbiology*. Academic Press; 2016 p. 3- 48. (Imaging Bacterial Molecules, Structures and Cells; vol. 43).
- [20]. **Mohammadi T, van Dam V, Sijbrandi R, Vernet T, Zapun A, Bouhss A, et al.** Identification of FtsW as a transporter of lipid-linked cell wall precursors across the membrane: FtsW transports Lipid II across the membrane. *EMBO J*. 20 avr 2011;30(8):1425- 32.
- [21]. **Vollmer W.** Chapter 6 - Peptidoglycan. In: Tang Y-W, Sussman M, Liu D, Poxton I, Schwartzman J, éditeurs. *Molecular Medical Microbiology* (Second Edition). Boston: Academic Press; 2015 p. 105- 24.
- [22]. **Buxeraud J, Faure S.** Les bêtalactamines. *Actual Pharm*. sept 2016;55(558):1- 5.

- [23]. BetaLactam.gif (316×314).Disponible sur:
<https://science.umd.edu/classroom/bsci424/Images/PathogenImages/BetaLactam.gif>
- [24]. **Ouattara B.** LA PLACE DES ANTIBIOTIQUES DANS L'ARSENAL THERAPEUTIQUE, EN REANIMATION ADULTE DU CHU-GABRIEL TOURE. :88.
- [25]. Bêta-lactamines DUCIV 2 2016-17. :47.
- [26]. **Kapoor G, Saigal S, Elongavan A.** Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2017;33(3):300- 5.
- [27]. β -Lactamines. Disponible sur: http://bacterioweb.univ-fcomte.fr/cours_dcem1/beta_lactamines.htm
- [28]. **Goutelle S, Guilhaumou R.** Chapitre 3 - Fosfomycine. In: Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, Collège National de Pharmacologie Médicale, Verdier M-C, éditeurs. Pharmacologie des Anti-Infectieux. Paris: Elsevier Masson; 2018 p. 41 - 4.
- [29]. Antibactériens divers - A) Fosfomycine. Disponible sur: http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2014_Rennes_Tomasi_Antibacteriens-divers/co/Fosfomycine.html

- [30]. **Falagas ME, Athanasaki F, Voulgaris GL, Triarides NA, Vardakas KZ.** Resistance to fosfomycin: Mechanisms, Frequency and Clinical Consequences. *Int J Antimicrob Agents*. 1 janv 2019;53(1):22 - 8.
- [31]. **Pourbaix A, Guérin F.** Fosfomycine, place et intérêt dans un contexte de multirésistance. *J Anti-Infect*. sept 2016;18(3):85 - 97.
- [32]. **Moraes GL, Gomes GC, Monteiro de Sousa PR, Alves CN, Govender T, Kruger HG, et al.** Structural and functional features of enzymes of *Mycobacterium tuberculosis* peptidoglycan biosynthesis as targets for drug development. *Tuberculosis*. mars 2015;95(2):95 - 111.
- [33]. **Greule A, Cryle MJ.** The Glycopeptide Antibiotics. In: Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering. Elsevier; 2019.
- [34]. LES GLYCOPEPTIDES. Pr. M. CHAKROUN - PDF. Disponible sur: <https://docplayer.fr/66029979-Les-glycopeptides-pr-m-chakroun.html>
- [35]. PubChem. Vancomycin. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/14969>
- [36]. teicoplanin,61036-62-2,teichomycin,teicoplanina,teicoplanine. Disponible sur: <https://www.tcsindustry.com/pd/teicoplanin.html>
- [37]. **Leclercq R, Cattoir V.** Bactéries à Gram positif et glycopeptides. *Rev Francoph Lab*. sept 2012;2012(445):41 - 6.

- [38]. Isolement et caractérisation des souches d'entérocoques multirésistantes en clinique au niveau de EPH Mohamed Chaabani El menia wilaya de Ghardaia.pdf.
- [39]. **Laurence Monnoyer-Smith.** Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : une infection évitée, c'est un antibiotique préservé ! :11.
- [40]. **Chen C-H, Huang C-L, He M-S, Huang F-C, Lin W-C.** Characterisation of the β -lactam resistance enzyme in *Acanthamoeba castellanii*. *Int J Antimicrob Agents*. oct 2019;105823.
- [41]. **Brunson DN.** Loss of outer membrane porins in clonally related clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* modifies the bacteria; resulting in altered resistance to phagocytosis by macrophages. :65.
- [42]. **Hubschwerlen C.** β -Lactam Antibiotics. In: *Comprehensive Medicinal Chemistry II* [Internet]. Elsevier; 2007 p. 479- 518.
- [43]. **Livermore DM.** β -Lactamases: quantity and resistance. *Clin Microbiol Infect*. 1997;3:4S10- 9.
- [44]. Figure 4 Mechanism of bêta-lactam resistance. ResearchGate. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Mechanism-of-beta-lactam-resistance_fig3_333747941

- [45]. **Bi W, Li B, Song J, Hong Y, Zhang X, Liu H, et al.** Antimicrobial susceptibility and mechanisms of fosfomycin resistance in extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* strains from urinary tract infections in Wenzhou, China. *Int J Antimicrob Agents*. juill 2017;50(1):29- 34.
- [46]. **Bourgeois-Nicolaos N, Guillet-Caruba C.** Glycopeptides. *EMC - Mal Infect*. avr 2012;9(2):1- 10.
- [47]. **Santos-Beneit F, Ordóñez-Robles M, Martín JF.** Glycopeptide resistance: Links with inorganic phosphate metabolism and cell envelope stress. *Biochem Pharmacol*. juin 2017;133:74- 85.
- [48]. **Lefort A.** Les nouveaux antibiotiques antistaphylococciques. :50.
- [49]. **Montriciol A, Reverdy M-E, Koeck J-L.** Mécanismes et méthodes de détection de la résistance de *Staphylococcus aureus* aux glycopeptides. *Rev Fr Lab*. avr 2003;2003(352):31- 9.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوة في المهنة الطبية أتعهد
علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- < وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلة صحة مريض هدي الأول.
- < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسمة بشرفي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 27

سنة: 2020

تحديد تأثير بعض المضادات الحيوية على التخليق الحيوي للبيبتيدوغليكان

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2020

من طرف:

السيدة سارة الخفولي

المزادة في 08 أبريل 1995 بسلا

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: المضادات الحيوية - البيبتيدوغليكان - التخليق الحيوي - الآلية - المقاومة

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس ومشرف

عضو

عضو

عضو

السيد ميمون زوهدي
أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
السيد أحمد كوزي
أستاذ في طب الأطفال
السيد ياسين سخسوخ
أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
السيد رشيد عابي
أستاذ في علم الأحياء الدقيقة